

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

46 (5) • 2018

Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований

Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Новосибирской области: одноцентровое поперечное одномоментное исследование 245 больных

Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона)

Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии

Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита

Clostridium difficile при язвенном колите. Ретроспективное исследование

Гломерулонефрит как вариант внекишечного проявления язвенного колита

ТЕМА НОМЕРА:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 46 • № 5 • 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, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, 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 «ННПССХ 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, зав. 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, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТЕМА НОМЕРА:
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
И ГЕПАТОЛОГИЯ

Альманах клинической медицины.
2018; 46 (5)

Содержание

Обзор	Лекция
Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В.	Корниенко Е.А., Моисеенкова Ю.А., Волкова Н.Л., Лобода Т.Б.
Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии 396	Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение 482
Клинические рекомендации	Точка зрения
Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Кортаева Т.В., Круглова Л.С., Кохан М.М., Лиля А.М., Хайрутдинов В.Р., Халиф И.Л., Хобейш М.М.	Захаренко С.М.
Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона) 426	Токсин-продуцирующие <i>Klebsiella oxytoca</i> как причина антибиотик-ассоциированного колита 497
Оригинальные статьи	Мацевич М.В., Буеверов А.О., Петраченкова М.Ю.
Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю., Головенко А.О., Головенко О.В., Жигалова Т.Н., Князев О.В., Куляпин А.В., Лахин А.В., Ливзан М.А., Лубянская Т.Г., Николаева Н.Н., Никитина Н.В., Никулина И.В., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Рогачиков Ю.Е., Светлова И.О., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю., Шукина О.Б., Язенок Н.С., Яковлев А.А.	Альтернативные схемы терапии аутоиммунного гепатита: насколько обоснован их выбор? 504
Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований 445	Клинические наблюдения
Краснер Я.А., Кулыгина Ю.А., Валуйских Е.Ю., Осипенко М.Ф.	Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Сбикина Е.С., Александрова Р.И., Сандлер Ю.Г.
Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Новосибирской области: одноцентровое поперечное одномоментное исследование 245 больных 464	IgG4- ассоциированный склерозирующий холангит – диагноз, который может изменить ход событий (обзор литературы и клиническое наблюдение) 514
Князев О.В., Каграманова А.В., Чернова М.Е., Королева И.А., Парфенов А.И.	Круглова Л.С., Шукина О.Б.
<i>Clostridium difficile</i> при язвенном колите. Ретроспективное исследование 474	Парадоксальная псориазиформная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона (обзор литературы, описание двух клинических наблюдений) 522
	Одинцова А.Х., Бодрягина Е.С., Черёмина Н.А., Абдулганиева Д.И.
	Редкий случай лихорадки как основного проявления манифестации болезни Крона 531
	Барышева О.Ю., Атаманова А.С., Самусенко А.А., Стратегопуло В.А., Лютая Е.А., Везикова Н.Н., Егорова К.Е.
	Гломерулонефрит как вариант внекишечного проявления язвенного колита 536
	Дубцова Е.А., Винокурова Л.В., Никольская К.А., Кирюкова М.А., Бордин Д.С.
	Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы (описание клинического случая) 542

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 5 • 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 and Hepatology, 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 and Hepatology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (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:
GASTROENTEROLOGY
AND HEPATOLOGY

Almanac of Clinical Medicine.
2018; 46 (5)

Content

Review	
<i>S.I. Sitkin, T.Ya. Vakhitov, E.V. Demyanova</i>	
Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy	396
Clinical Guidelines	
<i>D.I. Abdulganieva, A.L. Bakulev, E.A. Belousova, L.F. Znamenskaya, T.V. Korotaeva, L.S. Kruglova, M.M. Kokhan, A.M. Lila, V.R. Khayrutdinov, I.L. Khalif, M.M. Khobeys</i>	
A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease)	426
Articles	
<i>E.A. Belousova, D.I. Abdulganieva, O.P. Alexeeva, S.A. Alexeenko, A.Yu. Baranovsky, E.Yu. Valuyskikh, A.O. Golovenko, O.V. Golovenko, T.N. Zhigalova, O.V. Knyazev, A.V. Kulyapin, A.V. Lakhin, M.A. Livzan, T.G. Lubyanskaya, N.N. Nikolaeva, N.V. Nikitina, I.V. Nikulina, M.F. Osipenko, V.V. Pavlenko, A.I. Parfenov, Yu.E. Rogachikov, I.O. Svetlova, A.V. Tkachev, E.I. Tkachenko, I.L. Khalif, E.Yu. Chashkova, O.B. Shchukina, N.S. Yazenok, A.A. Yakovlev</i>	
Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies	445
<i>Ya.A. Krasner, Yu.A. Kulygina, E.Yu. Valuyskikh, M.F. Osipenko</i>	
Prevalence and characteristics of non-alcoholic steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease in the Novosibirsk region: a cross-sectional, one center study in 245 patients	464
<i>O.V. Knyazev, A.V. Kagramanova, M.E. Chernova, I.A. Koroleva, A.I. Parfenov</i>	
<i>Clostridium difficile</i> in ulcerative colitis; a retrospective study	474
Lecture	
<i>E.A. Kornienko, Yu.A. Moiseenkova, N.L. Volkova, T.B. Loboda</i>	
Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: clinical manifestations, diagnosis and treatment	482
Point of View	
<i>S.M. Zakharenko</i>	
Toxin-producing <i>Klebsiella oxytoca</i> as a cause of antibiotic-associated colitis	497
<i>M.V. Matsievich, A.O. Bueverov, M.Yu. Petrachenkova</i>	
Alternative treatment regimens in autoimmune hepatitis: how justified is their choice?	504
Clinical Cases	
<i>E.V. Vinnitskaya, T.Yu. Khaimenova, E.S. Sbukina, R.I. Alexandrova, Yu.G. Sandler</i>	
IgG4-associated sclerosing cholangitis: a diagnosis that may change the course of events (review of the literature and a clinical case)	514
<i>L.S. Kruglova, O.B. Shchukina</i>	
Paradoxical psoriasiform inflammatory reaction during the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with Crohn's disease (a review of the literature and presentation of two clinical cases)	522
<i>A.Kh. Odintsova, E.S. Bodryagina, N.A. Cheremina, D.I. Abdulganieva</i>	
A rare case of fever as the main symptom of Crohn's disease manifestation	531
<i>O.Yu. Barysheva, A.S. Atamanova, A.A. Samusenko, V.A. Strategopulo, E.A. Lyutaya, N.N. Vezikova, K.E. Egorova</i>	
Glomerulonephritis as a variant of extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis	536
<i>E.A. Dubtsova, L.V. Vinokurova, K.A. Nikolskaya, M.A. Kiryukova, D.S. Bordin</i>	
Chronic pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer (a clinical case)	542

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



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

Конгресс-оператор:



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



Обзор

Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии

Ситкин С.И.^{1,2} • Вахитов Т.Я.¹ • Демьянова Е.В.¹

Ситкин Станислав Игоревич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии¹, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии²
✉ 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 498 48 56. E-mail: drsitkin@gmail.com

Вахитов Тимур Язэрович – д-р биол. наук, начальник лаборатории микробиологии¹

Демьянова Елена Валерьевна – канд. фарм. наук, зам. начальника лаборатории микробиологии¹

Измененный микробиом кишечника (дисбиоз) вовлечен в патогенез большинства неинфекционных заболеваний органов пищеварения – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак, целиакия, печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольные поражения печени, желчнокаменная болезнь и другие. В статье рассматриваются молекулярно-биологические аспекты взаимодействия дисбиотической микробиоты с иммунной системой человека в контексте развития ВЗК. Авторами даются оригинальные трактовки понятий таксономического (микробиологического) и метаболического (функционального) дисбиоза. Особое внимание уделяется гипотезе о том, что дисбиотические состояния микробиоценоза кишечника обусловлены не столько изменениями структуры микробиома, сколько нарушениями его метаболизма, а метаболом является большим предиктором дисбиоза, нежели таксономический состав микробиома. Отмечается важность учета дисбиотических изменений микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, поскольку они могут существенно влиять на течение и прогноз ВЗК. Подробно обсуждаются факторы, затрудняющие оценку микробиоты в клинической практике, и описываются современные тесты на дисбиоз, включая GA-mar Dysbiosis Test (GA-тест) и отечественный тест «Колонофлор-16». На основании результатов

клинических исследований, в том числе собственных, демонстрируется, что снижение генетической бутират-продуцирующей способности микробиома, наряду с увеличением численности патобионтов и снижением микробного разнообразия, – важная и неотъемлемая характеристика дисбиоза у пациентов с ВЗК, а уровень гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (VcoAT) может рассматриваться как потенциальный биомаркер для оценки функциональных возможностей микробиоты кишечника в клинической практике. В заключение критически обсуждаются подходы к коррекции дисбиоза кишечника с использованием пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и трансплантации фекальной микробиоты в дополнение к стандартной терапии ВЗК.

Ключевые слова: болезнь Крона, бутират, воспалительные заболевания кишечника, дисбиоз толстой кишки, масляная кислота, метабиотики, метаболом, микробиом, микробиота кишечника, язвенный колит

Для цитирования: Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396–425. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.

Поступила 05.09.2018;
принята к публикации 28.09.2018

¹ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, Российская Федерация



Организм человека сегодня рассматривается как **суперорганизм**, совокупный геном которого представлен его собственным геномом и **микробиомом**. Микробиота кишечника, видовое разнообразие которой измеряется четырехзначным (более 2000 видов), а совокупное количество генов (микробиом) – семизначным числом (около 2–3 млн генов), выполняет в организме человека несколько ключевых функций: **метаболическую**, защитную и трофическую (структурную, гистологическую). Функциональные возможности микробиома (по уровню его метаболической активности) могут быть сопоставимы с деятельностью такого органа, как печень [1–3].

Взаимодействие микробиоты и организма осуществляется на принципах **мутуализма**, наиболее совершенной формы симбиоза, при которой пользу извлекают как человеческий организм, получающий от микроорганизмов целый ряд ключевых метаболитов, поддерживающих его энергетический баланс и участвующих в регуляции экспрессии его генов, иммуномодуляции и других сигнально-регуляторных процессах, так и сами микроорганизмы [4, 5]. Гипотеза о возможной роли микробиома кишечника как эпигенетического регулятора экспрессии генов человека, в том числе ключевых генов, связанных с метаболизмом липидов, ожирением и воспалением, позволила по-новому взглянуть на участие микробиоты в патогенезе и саногенезе важнейших неинфекционных заболеваний человека [6].

Измененная микробиота кишечника задействована в патогенезе абсолютного большинства неинфекционных заболеваний органов пищеварения, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит и болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК), колоректальный рак (КРР), целиакия, печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольные поражения печени, желчно-каменная болезнь и др. [7–10]. Обсуждается возможное патогенетическое значение микробиома кишечника при целом спектре аутоиммунных заболеваний внекишечной локализации – гипертиреоз, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, системная красная волчанка, псориаз, псориатический артрит, склеродермия, витилиго, шизофрения, расстройства аутистического спектра [11].

Роль микробиома в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника

При ВЗК под влиянием целого ряда сочетанных факторов – генетических, микробных,

диетических и некоторых других (медикаменты, стресс) – развивается дисфункция кишечного барьера. Повышение его проницаемости способствует транслокации (пенетрации) микроорганизмов и продуктов микробного происхождения из просвета кишечника в слизистый слой и кишечный эпителий, что приводит к активации иммунных клеток (Th1/Th2/Th17), нарушению баланса «Th17/регуляторные Т-клетки» (Treg) и продукции цитокинов с последующим развитием хронического воспаления (как реакции приобретенного иммунитета). Воспаление, в свою очередь, усугубляет уже имеющиеся нарушения барьерной функции [12, 13]. Таким образом, мы можем говорить о ВЗК как о своеобразных «полимикробных» заболеваниях, ведущая роль в патогенезе которых отводится именно измененной микробиоте кишечника – **дисбиозу**, а не патогенным микроорганизмам [14–17].

Важнейшие провоспалительные цитокины при ВЗК – фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-23. При болезни Крона в развитии хронического воспаления, опосредованного клетками Th1 и Th17, участвуют γ -интерферон, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α (Th1) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17) соответственно. При язвенном колите воспаление опосредовано клетками Th2 и Th17 с участием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-33, ФНО- α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17) [12, 18].

Ключевую роль во взаимодействии с микробиотой кишечника с целью поддержания гомеостаза и обеспечения защитных функций кишечного барьера, а также в регуляции адаптивного иммунитета и баланса Th17/Treg может играть ИЛ-33. При этом сигнальная ось ИЛ-33/ST2 (через индукцию ИЛ-4-зависимого иммунного ответа) вовлечена в патогенез ВЗК, в активной фазе которых растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), секретируется провоспалительными Т-клетками кишечника, а количество защитных ST2-экспрессирующих Treg, напротив, уменьшается [19, 20].

Механизм возможного участия микробиоты кишечника в развитии и поддержании воспалительного процесса в кишечнике можно представить следующим образом. Предполагается, что в условиях микробного гомеостаза (состояние **эубиоза**, или «нормобиоза») симбиотические микроорганизмы оказывают преимущественно противовоспалительное действие, подавляя патобионтов (протеобактерии и др.), характеризующихся потенциальным колитогенным действием, путем индукции иммунного ответа с участием



регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника, противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 и восстанавливающего островкового белка 3γ (REGIIIγ, REG3G). При ВЗК комбинация генетических факторов (мутации генов *NOD2/CARD15*, гена аутофагии *Atg161l* и гена рецептора ИЛ-23) и факторов окружающей среды (инфекции, стресс, нарушения диеты) обуславливает как нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника, так и повреждение структуры микробиоты (дисбиоз кишечника). Уменьшение числа «защитных» симбиотических бактерий и/или увеличение количества патобионтов, характерное для состояния дисбиоза, поддерживает и усугубляет воспалительный процесс [12, 21]. Так, например, увеличение численности провоспалительных микроорганизмов (см. ниже) может способствовать активизации провоспалительных Т-клеток (Th17), вызывая у генетически восприимчивых людей Th17-опосредованный аутоиммунный ответ. В свою очередь, уменьшение количества противовоспалительных микроорганизмов может стать причиной недоразвития субпопуляции ключевых иммунорегуляторных клеток (Treg). Дисбаланс между Th17 и Treg в конечном итоге приведет к развитию аутоиммунного воспаления [22].

Еще одним возможным механизмом участия микробиоты в модуляции воспаления в кишечнике может быть ее взаимодействие с Nod-подобными рецепторами [23]. Помимо этого, не так давно в экспериментальном исследовании была продемонстрирована возможная роль CARD9-ассоциированных нарушений микробного метаболизма триптофана в патогенезе ВЗК при посредничестве арил-углеводородных рецепторов (AhR) [24].

Дисбиоз толстой кишки

Для обозначения изменений состава, структуры и функции микробиоты толстой кишки, ассоциированных с состоянием здоровья и заболеваниями, в настоящее время используется термин «дисбиоз» (дисбиоз толстой кишки), под которым, как правило, понимают 4 основных вида (типа) изменений, которые могут комбинироваться [15, 25–28]:

- 1) увеличение численности патобионтов (патогенов, «вредных», провоспалительных видов и групп микроорганизмов);
- 2) потеря (уменьшение численности) комменсальных микроорганизмов («полезных», «защитных», противовоспалительных видов и групп, «ключевых» таксонов);
- 3) снижение микробного разнообразия;

4) изменения (нарушения) микробного метаболизма.

Мы также выделяем 2 основных типа дисбиоза: **таксономический**, или микробиологический (включающий 1–3-й виды изменений), и **метаболический**, или функциональный (4-й вид изменений), которые чаще всего встречаются именно в комбинации, по крайней мере, у пациентов с ВЗК [17, 29].

Таксономический дисбиоз кишечника

Таксономический (микробиологический) дисбиоз кишечника у больных ВЗК характеризуется в первую очередь уменьшением доли противовоспалительных микроорганизмов, как фирмикутов (Firmicutes), особенно бутират-продуцирующих бактерий (БПБ) из кластридиальных кластеров IV и XIVa (семейства Ruminococcaceae и Lachnospiraceae), так и бактериоидов, а также увеличением доли провоспалительных протеобактерий (Proteobacteria) [30, 31]. Кроме того, при ВЗК существенно уменьшается микробное разнообразие [32, 33], а общее количество микроорганизмов может даже возрастать, например, за счет факультативных анаэробов (в том числе Proteobacteria) [34].

Провоспалительные микроорганизмы и воспалительные заболевания кишечника

Помимо протеобактерий (прежде всего, семейство Enterobacteriaceae, например, адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli* (AIEC), колибактин-продуцирующая (pks+) *E. coli*, *Salmonella enterica* Typhimurium; семейство Campylobacteriaceae; семейство Desulfovibrionaceae, например, сероводород-продуцирующие *Desulfovibrio* spp. и *Bilophila wadsworthia*; род *Stenotrophomonas*; энтерогепатические виды *Helicobacter*), некоторые представители фирмикутов (такие как *Clostridium perfringens*, *Ruminococcus gnavus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* и *Peptostreptococcus* spp.), бактериоидов (энтеротоксические штаммы *Bacteroides fragilis* (ETBF), возможно, *Alistipes* spp.) и фузобактерий (*Fusobacterium* spp.) также могут способствовать развитию ВЗК (а возможно, и канцерогенезу). Уровень этих провоспалительных микроорганизмов у пациентов с ВЗК, как правило, повышается [15, 35–38].

Недавние исследования также показали возможную патогенетическую роль при ВЗК некоторых метаногенных архей (*Methanosphaera stadtmanae*), вирусов и фагов (Caudovirales, Microviridae, Norovirus (Norwalk virus), Adenoviridae, HERV), грибов (*Clavispora lusitaniae*, *Kluyveromyces*



marxianus, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cyberlindnera jadinii*) [15, 39].

Обсуждается также потенциальная роль в патогенезе ВЗК сегментированных филаментных (нитчатых) бактерий (СФБ, SFB) или же СФБ-подобных патобионтов [40]. СФБ, постоянные представители кишечной микробиоты грызунов и кур, относящиеся к особой группе анаэробных спорообразующих комменсальных бактерий, родственных клостридиям (*Candidatus Savagella*, Clostridiaceae), являются мощными индукторами Th17-иммунного ответа. Не так давно СФБ были найдены и в кишечнике человека [41].

Многочисленные исследования не подтвердили прямую роль патогенных и условно-патогенных инфекционных агентов, таких как *Campylobacter* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Mycobacterium paratuberculosis*), *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*), вирусы кори, краснухи, эпидемического паротита, герпеса, в том числе цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр, в этиологии ВЗК [42, 43].

Спорным остается вопрос и о роли *Clostridium difficile*, которая, по некоторым данным, может ухудшать прогноз у пациентов с язвенным колитом, увеличивая потребность в колэктомии, повышая риск послеоперационных инфекционных осложнений и увеличивая летальность [44]. Тем не менее связь между инфекцией *Clostridium difficile* и язвенным колитом не является специфической. Результаты исследования, проведенного в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, показали, что среди пациентов с язвенным колитом частота выявления токсинов *Clostridium difficile* хотя и была достаточно высокой (37,2%), но не отличалась от таковой среди всех пациентов с диареей (39,1%). При этом в группе больных с «прочими заболеваниями», сопровождающимися диареей, включая СРК, КРР, ишемический колит, целиакию, *Clostridium difficile* была выявлена в 65,4% случаев, то есть вдвое чаще, чем в группах пациентов с язвенным колитом (37,2%), болезнью Крона (31,6%) и хроническим панкреатитом (36,2%) [45]. С учетом имеющихся в научной литературе данных можно предположить, что инфекция *Clostridium difficile*, скорее всего, развивается вторично, то есть уже на фоне имеющегося ВЗК, усугубляя нарушения кишечного барьера и утяжеляя течение заболевания. Факторами, способствующими повышенному риску колонизации *Clostridium difficile* у больных ВЗК, могут быть

нарушения микробиоценоза кишечника (дисбиоз), а также применение глюкокортикостероидов и других лекарственных препаратов [46].

Точные причины и механизмы роста провоспалительных микроорганизмов при ВЗК до настоящего времени не установлены. Немногочисленные экспериментальные и клинические исследования связывают увеличение численности патобионтных штаммов с генетическими (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*), диетическими (диета с высоким содержанием жира и/или белка: *Bilophila wadsworthia*, *Desulfovibrio* spp., *Desulfuromonas* spp., Erysipelotrichaceae, *Bacteroides fragilis*), фармакотерапевтическими (антибиотикотерапия: *Clostridium difficile*) и иными, пока еще не установленными, факторами (pks+ *E. coli*), которые могут привести к развитию дисбиоза провоспалительного типа [7]. Вторичный (по отношению к ВЗК) дисбиоз может быть следствием воспалительных процессов в кишечнике, приводящих к гипероксигенации эпителия с последующим ростом факультативных анаэробов (прежде всего Enterobacteriaceae, филум Proteobacteria), – дисанаэробнозу [34, 47, 48].

Аналогичные факторы лежат и в основе уменьшения популяций противовоспалительных микроорганизмов. Например, диета с низким содержанием пищевых волокон приводит к снижению уровня БПБ у пациентов с ВЗК (первичный дисбиоз) [49], а повышенная эпителиальная оксигенация, индуцированная воспалением, угнетает рост облигатных анаэробов, к которым относятся и БПБ (вторичный дисбиоз с признаками дисанаэробноза) [50].

Противовоспалительные микроорганизмы и воспалительные заболевания кишечника
На уровне родов и видов микроорганизмов ВЗК-ассоциированный таксономический дисбиоз характеризуется значимым снижением численности противовоспалительных бактерий, прежде всего основных видов БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia* spp., *Anaerostipes* spp., *Blautia* spp., *Butyrivococcus* spp., *Clostridium* spp., *Coprococcus* spp.) [8, 40, 51–53], уменьшением отношения *Faecalibacterium prausnitzii* к потенциально провоспалительной *Escherichia coli* [54], повышением отношения *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii* [8], снижением численности рода *Papillibacter*, филогенетически родственного *Faecalibacterium* и также относящегося к кластеру IV/группе *Clostridium leptum* [55]. У пациентов с ВЗК может снижаться и уровень противовоспалительных



видов *Ruminococcus* (*R. albus*, *R. bromii*, *R. callidus*) [56], а также количество муцин/гликан-деградирующих пропионат-продуцирующих бактерий – *Akkermansia muciniphila* и *Bacteroides thetaiotaomicron*, метаболическое взаимодействие (кроссфидинг) которых с БПБ позволяет не только поддерживать физиологический уровень масляной кислоты в толстой кишке, но и в целом модулировать кишечный барьер [57–59]. Кроме того, *Bacteroides thetaiotaomicron*, метаболически наиболее активный вид бактероидов, значимо реже встречается у пациентов с язвенным колитом, чем у здоровых людей, что также подтверждает его защитную роль в отношении ВЗК [8].

Данные о роли и численности лактобацилл и бифидобактерий, традиционно считающихся если не противовоспалительными, то по крайней мере «полезными» (англ. beneficial) для организма человека, у пациентов с ВЗК противоречивы. Если в одних исследованиях выявлено значимое уменьшение численности *Lactobacillus* spp. и представителей семейства Leuconostocaceae, также относящихся к группе *Lactobacillus* [35, 60], то в других, напротив, обнаружен рост их количества [54, 61, 62]. В ряде исследований разницы в уровне лактобацилл между пациентами с ВЗК и здоровыми людьми выявлено не было [8, 63]. Уровень бифидобактерий в фекалиях у пациентов с ВЗК, как правило, либо понижен [51], либо не отличается от такового у здоровых людей [8, 52, 54].

Принципиально важно, на наш взгляд, что все противовоспалительные бактерии являются компонентами так называемого ядра микробиоты (филогенетического, филонетаболического), представляющего собой набор эволюционно стабильных видов микроорганизмов, отвечающих за большинство основных функций микробиоты [64, 65]. При ВЗК размер ядра значимо уменьшается, свидетельствуя о потере части «полезных» членов микробиома, поддерживающих гомеостаз и барьерную функцию кишечника [66].

Важность учета дисбиотических изменений микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Обсуждая причинно-следственные взаимоотношения между дисбиотическими изменениями микробиоты и воспалением в кишечнике, следует отметить, что этот вопрос до сих пор остается открытым. Если микробиота может играть ключевую роль в патогенезе ВЗК, то хроническое воспаление также может способствовать развитию

дисбиоза, изменяя окислительное и метаболическое окружение в кишечнике [21, 48, 50]. Однако, несмотря на то что характер и направленность причинно-следственных связей между дисбиозом кишечника и ВЗК до настоящего времени не установлены, дисбиотические изменения микробиоты кишечника (**дисбиоз провоспалительного типа, характеризующийся дефицитом БПБ, ростом протеобактерий и других патобионтов, а также снижением бактериального разнообразия**), возможно, свойственные целому ряду заболеваний воспалительного характера различной локализации (ВЗК, КРР, некоторые формы СРК, целиакция), должны по крайней мере приниматься во внимание в процессе ведения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, поскольку они могут существенно влиять на течение и прогноз заболевания [17, 33, 35, 39, 67].

Например, дисбиоз с более высоким уровнем *Proteobacteria* и *Streptococcus* ассоциирован с тяжелым течением язвенного колита, тогда как у пациентов с легкими формами заболевания фекальная микробиота отличается более высоким содержанием *Ruminococcus* и *Akkermansia* [68]. Дисбиоз с выраженным нарушением баланса между облигатными и факультативными анаэробами (дисанаэриоз с преобладанием гамма-протеобактерий) и значительным (десятикратным) увеличением общего количества бактерий при снижении бактериального разнообразия считается характерной особенностью тяжелых форм язвенного колита [34]. Дисбиоз, характеризующийся появлением или увеличением уровня ЕТВФ, АИЕС или *Fusobacterium nucleatum*, может указывать на повышенный риск развития КРР у больных ВЗК [38]. Наличие дисбиоза с повышенными уровнями *Ruminococcus gnavus* и *Enterococcus* и сниженными уровнями *Blautia* (БПБ) и *Dorea* у пациентов с ВЗК способствует развитию инфекции *Clostridium difficile* даже в отсутствие антибиотических триггеров [69].

Дисбиоз у пациентов с болезнью Крона, характеризовавшийся уменьшением численности бутират-продуцирующих фирмикутов (*Clostridium coccoides*, *C. leptum* и *Faecalibacterium prausnitzii*), коррелировал со временем до наступления рецидива после отмены инфликсимаба, а низкий уровень *Faecalibacterium prausnitzii* служил предиктором рецидива. Исходно более низкие уровни *C. coccoides*, *F. prausnitzii* и *Bacteroides* у пациентов с рецидивами в период наблюдения (в сравнении с больными, остававшимися в ремиссии) свидетельствовали о более выраженном дисбиозе у больных, склонных к рецидивированию [70].



Отсутствие же дисбиотических изменений (таких как уменьшение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* или *Roseburia inulinivorans*, снижение разнообразия фекальной микробиоты), в свою очередь, может служить неинвазивным биомаркером успешного ответа на терапию у пациентов с ВЗК, в том числе на биологическую (анти-ФНО-терапия, антиинтегриновая (ведолизумаб) и антиинтерлейкиновая терапия (устекинумаб)) [71–73].

Кроме того, исследование особенностей дисбиотической микробиоты, по всей видимости, может улучшить дифференциальную диагностику хронических заболеваний кишечника. Возможности дифференциации ВЗК, СРК и дивертикулярной болезни с помощью специфической для каждого из заболеваний «микробной подписи», а также наличие общего для всех этих заболеваний «дисбиотического ядра» (англ. core dysbiosis) недавно были продемонстрированы в итальянском исследовании [9]. Ранее особенности дисбиоза фекальной микробиоты у пациентов с СРК и ВЗК были выявлены в скандинавском исследовании с помощью 54 ДНК-зондов, нацеленных на более чем 300 бактерий на разных таксономических уровнях [74].

В крупном исследовании, использовавшем секвенирование 16S рРНК при изучении 2045 образцов фекалий, полученных от различных пациентов (ВЗК и не-ВЗК) из четырех европейских стран (Испания, Бельгия, Великобритания и Германия), было показано, что язвенный колит и болезнь Крона, несмотря на схожесть многих эпидемиологических, иммунологических, терапевтических и клинических особенностей, представляют собой **два совершенно разных подтипа ВЗК на уровне микробиома**. При этом дисбиоз при болезни Крона был более выражен, чем при язвенном колите, и характеризовался более низким микробным разнообразием, большими изменениями состава/структуры микробиома и большей неустойчивостью микробного сообщества [75]. Согласно данным других исследований, различные формы одного и того же ВЗК, например, илеоцекальная болезнь Крона и болезнь Крона толстой кишки, существенно отличались друг от друга по характеристикам их микробиомов [37].

Факторы, затрудняющие оценку дисбиотической микробиоты

Микробиом человека многомерен: микробиота кишечника даже у здоровых людей имеет множество таксономических конфигураций, а состав ее может существенно меняться изо дня в день [76]. Прежде всего, состав микробиоты кишечника

очень вариателен на уровне отдельных индивидуумов – свойство так называемой **межиндивидуальной вариативности**, присущей как здоровым людям [77], так и пациентам с ВЗК [78]. Межиндивидуальные различия состава микробиоты, например, объясняли более 50% дисперсии (разброса) данных, полученных при исследовании микробиоты толстой кишки у больных язвенным колитом и здоровых добровольцев методом «глубокого» секвенирования [78]. Это означает, что в отличие от рутинных биохимических исследований (например, крови или мочи), где границы нормы для отдельных показателей, как правило, достаточно узкие и хорошо определены, при исследовании фекальной микробиоты диапазоны нормы для отдельных видов микроорганизмов могут быть слишком широкими (например, 0–10⁹), чтобы вообще имело смысл их устанавливать. Многие таксоны в пределах такой «нормы» могут либо полностью отсутствовать у некоторых индивидуумов, либо, наоборот, доминировать у других [76]. Кроме того, чувствительность многих методов (например, полимеразной цепной реакции) не позволяет количественно определять микроорганизмы в рутинной лабораторной практике при уровнях, меньших, чем 10³ эквивалентов КОЕ/г [79].

Следующим немаловажным фактором, осложняющим оценку дисбиоза кишечника и его связи с развитием и течением заболевания, является **временная изменчивость (волатильность)** микробиоты [80, 81]. Временная изменчивость – свойство, присущее не только дисбиотической, но и здоровой микробиоте. Исследование временной динамики микробиоценозов 85 взрослых учащихся из трех американских университетов (образцы собирались еженедельно в течение трехмесячного периода) продемонстрировало высокие уровни изменчивости во времени как в отношении разнообразия, так и структуры микробиоты различных биотопов (толстая кишка (фекалии), кожные покровы (лоб, ладонные поверхности кистей), язык). Полученные данные позволили сделать выводы о необходимости учета временной динамики при изучении связи изменений микробиома с изменениями состояния здоровья [82]. У пациентов с ВЗК микробное сообщество кишечника еще менее устойчиво (то есть более изменчиво) во времени, чем у здоровых людей. Исследование (с использованием метода секвенирования нового поколения на платформе Illumina HiSeq 2000) 683 фекальных образцов (от 109 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона), собиравшихся каждые три месяца в течение двух лет, показало, что при

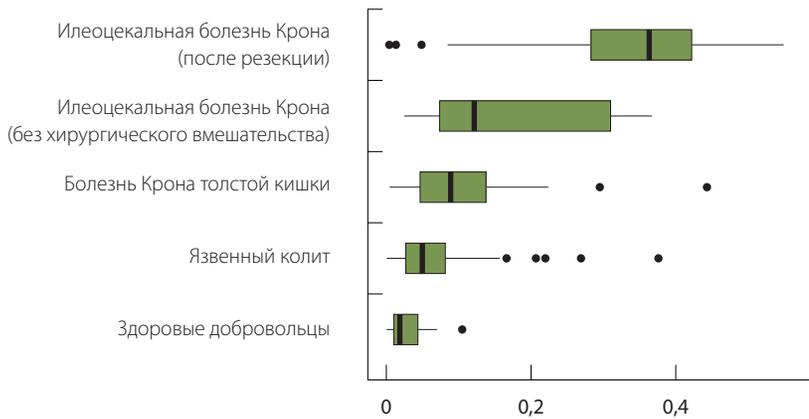


Рис. 1. Отклонение состава микробиома от «здоровой плоскости» у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [37] (адаптировано)

ВЗК наблюдаются «драматические» изменения микробиома во времени с практически полной потерей некоторых комменсальных видов. У ряда пациентов с ВЗК, например, всего за несколько месяцев более половины состава их микробиомов было замещено другими микроорганизмами. Наибольшие «колебания» микробного состава (так называемая волатильность, то есть отклонение от «здоровой плоскости») наблюдались при илеоцекальной форме болезни Крона, особенно у больных, перенесших резекцию илеоцекального отдела, наименьшая волатильность – при язвенном колите и болезни Крона толстой кишки (рис. 1) [37]. Повышенную вариабельность микробиома пациентов с илеоцекальной болезнью Крона выявило и метагеномное исследование, использовавшее модель на основе полиномиального распределения Дирихле и показавшее также, что дисбиотические кластеры с более изменчивым составом микроорганизмов (1-й, с преобладанием *Prevotella*, и 4-й, с дефицитом БПБ *Faecilibacterium*) могут быть связаны с хроническими заболеваниями, в том числе с ВЗК [83].

Приведенные исследования, по сути, подтверждают применимость так называемого **принципа Анны Карениной** для описания изменений микробиоценоза кишечника при ВЗК, в том числе динамических [84, 85]. Общее правило принципа Анны Карениной применительно к дисбиозу может гласить, что межиндивидуальные различия микробиоты кишечника у пациентов с дисбиозом, как и ее временные изменения/колебания (динамическая волатильность), выражены значительно сильнее, чем у здоровых людей, или иначе, перефразируя Л.Н. Толстого, «**Все здоровые микробиомы похожи друг на друга, каждый дисбиотический микробиом «дисбиотичен» по-своему**». То

есть измененная (дисбиотическая) микробиота кишечника имеет существенно больше конфигураций, чем неизменная («здоровая»), что, на наш взгляд, может значительно затруднить оценку и интерпретацию дисбиотических состояний в контексте их связи с заболеванием.

«Здоровый» же микробиом при этом может тяготеть скорее к неустойчивому состоянию, чем к устойчивому. Это вытекает как из того же принципа Анны Карениной, так и из аналогичного **принципа хрупкости хорошего**, предложенного российским математиком академиком В.И. Арнольдом применительно к теории катастроф и используемого для описания устойчивости многопараметрических динамических систем, к каковым относятся и биологические системы, включая микробиом кишечника [86, 87]. Согласно принципу хрупкости хорошего, все хорошее (например, устойчивость) более хрупко, чем плохое. При этом все хорошие объекты удовлетворяют нескольким требованиям одновременно, плохим же считается объект, обладающий хотя бы одним из ряда недостатков [86]. Таким образом, любое изменение состава и структуры микробиома (например, после антибиотикотерапии, в результате перенесенной инфекции, при изменении характера питания, а в случае с ВЗК, если предположить, что воспалительные изменения являются первичными, – в результате повышения оксигенации эпителия толстой кишки, обусловленного воспалением) может привести к потере системой равновесия и переходу ее в неустойчивое (более «плохое») состояние. Такое неустойчивое состояние, в котором микробиота может находиться достаточно долго (ведь согласно В.И. Арнольду, «в отличие от устойчивости, неустойчивость устойчива» [86]), еще не обязательно является дисбиозом. При незначительных изменениях микробиоты и сохранении ее функциональной активности и защитных свойств можно говорить о состоянии **неустойчивого эубиоза**, но в любом случае переход от такого «плохого» эубиоза к дисбиозу может произойти гораздо быстрее и легче, чем в случае со здоровым («хорошим») микробиомом.

Если факторы, приведшие к развитию неустойчивого дисбиотического состояния, не очень агрессивны и продолжительны, то, скорее всего, произойдет возврат к состоянию эубиоза, то есть восстановление состава, структуры и функции микробиоты, называемое некоторыми исследователями **ребиозом** (англ. rebiosis) [27]. Подобная ситуация описана, например, в американском исследовании, когда у пациента из США во время



путешествия в Юго-Восточную Азию под воздействием специфических факторов (диета, микробное окружение и другие факторы окружающей среды) развилась диарея путешественника (2 эпизода продолжительностью 6 и 10 дней). При этом, несмотря на существенные изменения микробиоты кишечника в период диареи, такие как увеличение отношения Bacteroidetes к Firmicutes с 0,37 до 0,71 и появление кластера, богатого протеобактериями, ее восстановление (ребиоз) произошло достаточно быстро – в течение 2 недель после возвращения пациента из поездки [88].

К сожалению, в случае с более агрессивными и/или длительно действующими факторами, такими как антибиотикотерапия, кишечные инфекции и хроническое воспаление (ВЗК), возможно развитие **устойчивого дисбиоза**, проявляющегося невозможностью даже после клинически эффективной терапии и достижения ремиссии вернуться к прежнему, «здоровому» состоянию микробиома в течение довольно длительного периода времени [89].

Подобные ситуации, несмотря на их кажущуюся парадоксальность (поскольку дисбиоз априори представляет собой неустойчивое состояние, или, вернее, динамическую последовательность неустойчивых состояний), описаны, например, у пациентов, лечившихся антибиотиками. Так, при использовании клиндамицина, угнетающего рост *Faecalibacterium prausnitzii* (и других членов кластеридиального кластера IV / группы *Clostridium leptum*) и *Bacteroides vulgatus*, коэффициент сходства микробиоты до и после лечения составлял всего лишь 11–18% [90], а состав некоторых бактериальных групп (например, *Bacteroides*) после семидневного курса препарата не возвращался к первоначальному состоянию на протяжении последующих 2 лет [91]. Терапия кларитромицином и метронидазолом, широко используемыми, в частности, для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, способна в некоторых случаях привести к дисбиотическим сдвигам микробиоты продолжительностью до 4 лет после окончания антибиотикотерапии [92].

Кишечные инфекции также способны индуцировать устойчивый дисбиоз. В американском исследовании рассматривается случай пациента с пищевым отравлением, причем не принимавшего антибиотики, у которого на фоне инфекции *Salmonella* sp. произошло фактическое замещение одного микробного кластера другим, сохранявшееся после выздоровления вплоть до окончания периода наблюдения (3 месяца). При этом доля одних видов (кластер 4), исходно составлявших 44% микробиома, уменьшилась до <1%, а доля

других (кластер 7), напротив, увеличилась с 15 до 65% [88].

С нашей точки зрения, существование подобных устойчивых дисбиотических состояний может быть особенностью определенных подгрупп больных ВЗК, при этом не обязательно леченных антибиотиками, а идентификация предикторов их развития (микробных, метаболомных, генетических) будет способствовать раннему выявлению пациентов со склонностью к устойчивому дисбиозу и своевременной его профилактике. Кроме того, исходя из вышеупомянутых принципов (принцип Анны Карениной и принцип хрупкости хорошего), можно надеяться, что устойчивые дисбиотические состояния с течением времени также будут стремиться к неустойчивости, то есть к переходу в состояние неустойчивого дисбиоза, а затем и зубиоза. Остается только найти правильный терапевтический инструмент, который смог бы индуцировать такой переход и в конечном итоге обеспечить ребиоз. По мнению ряда исследователей, перспективными методами борьбы с устойчивым дисбиозом при ВЗК и других заболеваниях могут стать применение правильно подобранных пробиотиков, например, на основе *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Butyrivibrio pullicaecorum*, *Bacteroides thetaiotaomicron* или *Escherichia coli* Nissle 1917, метабиотиков на основе микробных метаболитов (бутират, пропионат, индолпропионовая кислота), а также трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ, ФМТ) [89, 93–95].

Помимо рассмотренных выше фундаментальных особенностей микробиоты, не стоит недооценивать и ее **пространственные характеристики**, например, различия между фекальной (просветной) микробиотой и микробиотой слизистой оболочки (пристеночной) (так называемые радиальные, или поперечные, различия), как и различия между образцами пристеночной микробиоты, взятыми из разных отделов толстой кишки (так называемые продольные различия) [78]. И если, как показывают исследования, различия в составе микробиоты из разных отделов толстой кишки, возможно, не столь важны, то игнорирование различий между фекальной и пристеночной микробиотой может существенно повлиять на оценку и интерпретацию дисбиотических изменений при ВЗК и, как следствие, на принятие терапевтических решений [96, 97]. Исследования показывают, что таксономическая принадлежность микроорганизмов слизистой оболочки толстой кишки, ассоциированных с ВЗК, может быть совершенно иной. Так, например, в биоптатах слизистой оболочки кишечника пациентов с обострением



язвенного колита был выявлен повышенный (по сравнению с ремиссией) уровень бактериальных родов *Stenotrophomonas*, *Parabacteroides*, *Elizabethkingia*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Ochrobactrum* и *Achromobacter*, большинство из которых не фигурируют в результатах исследований фекальной микробиоты у больных ВЗК [98].

Географические факторы, этническая принадлежность и особенно **характер питания (диета)** и **фармакотерапия (антибиотики, месалазин, тиопурины, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, антипсихотики, анксиолитики, метформин)** также значительно влияют на состав микробиоты как у здоровых людей, так и у пациентов с ВЗК, и, вероятно, могут искажать результаты оценки дисбиотического состояния в контексте его связи с заболеванием [31, 99–101].

Обобщая вышесказанное, можно заключить: действие таких факторов, как межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость (неустойчивость, волатильность) микробиоты кишечника человека, способно существенно осложнить получение и интерпретацию данных о возможной связи ее изменений с развитием, течением и прогнозом заболевания, а подтверждение правомерности применения принципа Анны Карениной при описании дисбиотических состояний может фактически свести на нет попытки идентификации специфических и чувствительных микробных биомаркеров ВЗК, пригодных для использования в рутинной практике.

Существует несколько возможных путей преодоления описанных выше проблем. Одни из них могут быть связаны с разработкой специальных методов оценки дисбиоза кишечника на основе современных инструментов математической статистики. В качестве примера можно привести **CLOUD-тест (Cloud-based LOcally linear Unbiased Dysbiosis, CLOUD)** – универсальный робастный (устойчивый) непараметрический тест на дисбиоз, использующий высокоразмерную матрицу экологических расстояний. Тест учитывает большинство из рассмотренных выше ограничений, таких как многомерность, высокая межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость микробиома, и, сравнивая «облако» микробиома пациента с «эталонным облаком» микробиома здорового индивидуума, позволяет установить, является ли микробиом дисбиотическим с точки зрения как подобия, то есть сходства с эталоном, так и стабильности [76].

Другие пути (учитывая тот факт, что рассмотренные ограничения в большей степени касаются

чисто микробиологических подходов к исследованию микробиоты, оценивающих ее состав и структуру исключительно с таксономических и филогенетических позиций) могут быть связаны с более широким использованием методов оценки функциональной (метаболической) способности микробиоты – функциональной метагеномикой, метатранскриптомикой, метапротеомикой и метаболомикой [102–106].

Метаболический дисбиоз кишечника

Важность учета метаболической активности микробиоты кишечника, оценки и правильной интерпретации ее изменений обусловлена прежде всего тем, что наряду с таксономическими изменениями микробиоты у пациентов с ВЗК развивается и так называемый **метаболический (функциональный) дисбиоз** [29]. Изменения микробного метаболизма при этом могут иметь большее значение в патогенезе ВЗК и других хронических заболеваний человека, чем изменения в составе микробиоты [25, 40]. Обсуждается гипотеза о том, что дисбиотические состояния микробиоценоза кишечника обусловлены не столько изменениями структуры микробиома, сколько нарушениями его метаболизма, а **метаболом является большим предиктором дисбиоза, нежели таксономический состав микробиома** [107].

В основе любого метаболического дисбиоза лежат изменения метаболизма (метаболических путей) микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, как **внешних** – диетических, фармакологических (ксенобиотики, антибиотики и другие противомикробные средства), инфекционных, факторов окружающей среды, так и **внутренних** – факторов, связанных с микробиотой (условно-патогенные виды/патобионты, нарушение кроссфидинга и конкуренция между микроорганизмами за источники питания и ко-субстраты, нарушение *quorum sensing*, нарушение формирования биопленок) и организмом человека (генетические, иммунологические, метаболические, нейровегетативные, моторные/кинетические и др.), приводящие к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека [29].

Метаболический дисбиоз при ВЗК связан в первую очередь с нарушением микробного синтеза **короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)** и других карбоновых кислот, играющих ключевую роль в энергоснабжении эпителия кишечника (**бутират**), способствующих поддержанию барьерной функции кишечника (бутират, индолпропионовая



кислота, ацетат), служащих субстратами для липогенеза (ацетат) и глюконеогенеза, в том числе кишечного (пропионат, бутират), а также обладающих противовоспалительными и противоопухолевыми эффектами (бутират, пропионат, индолпропионовая кислота) [108–110]. Патогенетическое значение в развитии хронического воспаления в кишечнике может иметь повышение микробной продукции сероводорода, аммиака и вторичных желчных кислот, а также повышенный микробный катаболизм **триптофана** (преимущественно по кинурениновому пути) [24, 29, 54, 111].

Сравнительный анализ фекальной и пристеночной микробиоты у пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев методом пиросеквенирования гена 16S рРНК показал, что микробная функция при ВЗК пострадала больше, чем состав микробиоты: изменения коснулись 12% метаболических путей по сравнению с 2% родов микроорганизмов. Наиболее значимо изменилась представленность метаболических путей окислительного стресса, углеводного обмена, биосинтеза аминокислот, транспорта и поглощения нутриентов. Микробиом при болезни Крона подвздошной кишки характеризовался увеличением представленности метаболических путей вирулентности и секреции [40].

Показано, что уровень целого ряда метаболитов в крови и других биологических жидкостях (субстратах) может определяться метаболической активностью микробиоты кишечника [60, 112–115]. Именно поэтому помимо изменений представленности генов, кодирующих белки, включенные в те или иные метаболические пути, индикаторами (биомаркерами) метаболического дисбиоза при ВЗК могут служить измененные (повышенные или пониженные) уровни метаболитов микробного происхождения в кишечнике (фекалиях), биоптатах слизистой оболочки, крови, моче, выдыхаемом воздухе.

Так, например, у пациентов с язвенным колитом концентрации молочной, 2-гидроксиизовалериановой, 3-гидроксикоричной, янтарной, бензойной и парагидроксибензилуксусной кислот в сыворотке крови были значимо повышены по сравнению со здоровыми добровольцами, а уровень капроновой кислоты был значимо ниже. Выявленные значимые отрицательные корреляции между уровнем БПБ *Faecalibacterium prausnitzii* в кале и концентрациями янтарной, фумаровой и бензойной кислот в сыворотке крови подтверждают возможную роль дикарбоновых и фенилкарбоновых кислот в патогенезе ВЗК. Некоторые из метаболитов микробного или

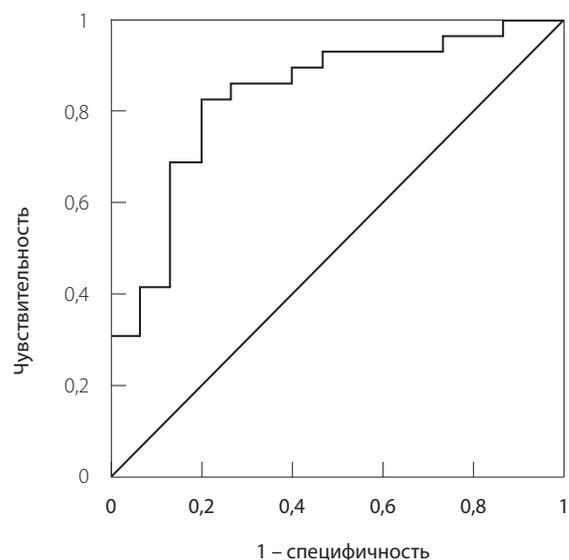


Рис. 2. ROC-кривая для 2-гидроксиизовалериановой кислоты – потенциального сывороточного маркера хронического воспаления в кишечнике; AUC = 0,834 (95% доверительный интервал: 0,706–0,963, $p < 0,001$), чувствительность – 83%, специфичность – 80% [104]

смешанного происхождения (микробного + эндогенного), например, 2-гидроксиизовалериановая кислота, связанная с такими патобионтами и патогенами, как *Proteus mirabilis*, *Eggerthella lenta* и *Listeria* spp., могут претендовать на роль универсальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике (вне зависимости от природы заболевания) (рис. 2) [104].

В другом исследовании фекальный уровень нескольких микробных метаболитов, в том числе парагидроксибензилуксусной и 5-аминовалериановой кислоты, был значимо повышен при язвенном колите, в то время как уровень других метаболитов в кале был снижен. Сильная положительная корреляция наблюдалась между родом *Flavobacterium* и 3-метиладипиновой кислотой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислотой, лимонной кислотой и метиламином. Род *Oscillospira* значимо коррелировал с 3-метиладипиновой кислотой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислотой и лимонной кислотой, род *Veillonella* – с лимонной кислотой [116].

В последнее время получены данные о нарушении микробного метаболизма триптофана при ВЗК, имеющем, возможно, патогенетическое значение и сопровождающемся изменением уровней как самого триптофана, так и его метаболитов в сыворотке крови [24, 111]. Ранее, по результатам метаболомного исследования фекалий и образцов слизистой оболочки толстой кишки, было



показано, что у пациентов с активным язвенным колитом наблюдаются значимые изменения микробного метаболизма триптофана, фенилаланина, желчных кислот и полиненасыщенных жирных кислот [60].

Клиническая целесообразность оценки функциональной способности микробиоты

Одной из ключевых характеристик микробиоты кишечника является **функциональная избыточность** – свойство, обеспечивающее возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без потери функции. Микробная экосистема кишечника обладает очень высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл которой – поддержание **функциональной стабильности микробиоты**, обеспечивающее ей определенные эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина [64, 117–120].

Концепция функциональной избыточности микробиоты была подтверждена в метагеномных исследованиях (в том числе в рамках проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP)), показавших, что несмотря на значительную разницу в индивидуальном составе микробиоты исследуемых лиц, относительная численность функциональных категорий генов (functional categories of genes, COG) и метаболических путей (KEGG) у этих же индивидуумов практически не различается [119, 121].

Можно предположить, что и при таксономическом дисбиозе микробиота в ряде случаев долгое время может оставаться функционально стабильной, то есть способной осуществлять основные (жизненно важные) биохимические реакции, такие как ферментация полисахаридов с образованием КЖК (ацетат, пропионат и бутират), метаболизм желчных кислот, холина и ксенобиотиков (например, гетероциклических аминов) и др. Метаболические функции одних («утраченных») видов микроорганизмов при этом принимают на себя другие виды, филогенетически не обязательно связанные с первыми. В подобных ситуациях терапевтическая коррекция дисбиоза, возможно, и не потребуется.

Вместе с тем, как уже подчеркивалось, микробная функция при ВЗК может быть нарушена даже в большей степени, чем состав микробиоты [40]. Вполне можно представить себе ситуацию, когда нарушенный микробный метаболизм

(метаболический дисбиоз) у больного ВЗК не будет сопровождаться таксономическими изменениями. Результаты исследования состава микробиоты у такого пациента будут интерпретированы как «нормальные» (отсутствие дисбиоза), а корригирующая терапия (в отсутствие данных о нарушении микробного метаболизма) назначена не будет, что может негативно повлиять на течение заболевания.

Таким образом, можно выделить несколько основных причин, указывающих на необходимость оценки функциональных возможностей микробиоты наряду с ее таксономическими характеристиками [25, 28, 40, 64, 120]:

- метаболический дисбиоз не обязательно (не всегда) сопровождается значимыми изменениями качественного и/или количественного состава микробиоты на таксономическом уровне, и наоборот;
- нарушения микробного метаболизма могут оказывать гораздо большее влияние на развитие, течение и прогноз заболевания, чем изменение состава и структуры (дисбаланс) микробиоты;
- более выраженная межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость (волатильность) таксономических изменений микробиоты по сравнению с метаболическими (функциональными), часто не позволяющая выявить общие закономерности дисбиотических изменений и их связь с заболеванием;
- возможность выбора наиболее адекватного и эффективного способа диетической и фармакотерапевтической коррекции дисбиоза и его профилактики по результатам оценки метаболической способности микробиома.

Современные возможности оценки и интерпретации дисбиотических состояний

Возможности объективной оценки дисбиотических изменений микробиоты толстой кишки в клинической практике пока еще весьма ограничены.

Широко используемый **метод бактериологического исследования кала**, разработанный еще в 70-х годах прошлого столетия Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской (1977), основным достоинством которого является довольно точная верификация патогенных бактерий семейства Enterobacteriaceae, имеет ряд существенных недостатков, основные из них – крайне ограниченный набор определяемых микроорганизмов и низкая воспроизводимость результатов [122].



В настоящее время он не может быть рекомендован для оценки дисбиоза кишечника у больных ВЗК.

Серьезным препятствием, по нашему мнению, становится отсутствие рутинных методов оценки пристеночной микробиоты, роль которой в патогенезе воспалительных процессов в кишечнике и поддержании функции кишечного барьера трудно переоценить [62].

Морально устарел и не применим для ведения пациентов с ВЗК и другими заболеваниями, сопровождающимися дисбиозом кишечника, отраслевой стандарт «**Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника**» (ОСТ 91500.11.0004-2003), утвержденный приказом Минздрава России № 231 от 9 июня 2003 года, то есть более 15 лет назад [122].

Стоит особо подчеркнуть, что подавляющее большинство микроорганизмов (до 75–80%), населяющих кишечник человека, не поддаются (или плохо поддаются) микробиологическому культивированию и могут быть исследованы только с помощью молекулярно-генетических (культурально-независимых) методов: метагеномики, высокопроизводительного секвенирования (например, Illumina MiSeq), полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), денатурирующего градиентного гель-электрофореза (DGGE) и др. [123–125]. Однако указанные методы исследования микробиоты пока еще недостаточно широко используются в рутинной практике, будучи преимущественно инструментом научных изысканий [122, 125].

Из молекулярно-генетических методов, «дошедших» к настоящему времени до применения в клинической практике, на наш взгляд, стоит отметить норвежский тест на дисбиоз GA-map Dysbiosis Test [68, 74] и отечественную тест-систему «Колонофлор-16» на основе количественной полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией [8, 126].

GA-map Dysbiosis Test (GA-тест) основан на профилировании ДНК с использованием зондов, нацеленных на переменные участки (V3–V7) гена бактериальной 16S рРНК. GA-тест сертифицирован в странах Евросоюза «для использования в качестве инструмента анализа ДНК микробиоты кишечника с целью идентификации и выявления особенностей дисбиоза». GA-тест прошел валидацию в крупном европейском многоцентровом исследовании у пациентов с ВЗК и СРК [74] и позже был использован в нескольких клинических исследованиях для оценки фекальной микробиоты

при ВЗК и СРК, в том числе у пациентов с вновь диагностированным язвенным колитом [68].

В первом исследовании, в частности, было выявлено значимое уменьшение интенсивности сигнала GA-map (Genetic Analysis' Microbiota Analysis Platform) для *Bacteroides/Prevotella*, отражающее снижение уровня этой бактериальной группы у больных ВЗК с дисбиозом (в исследование были включены образцы кала, полученные от пациентов из Норвегии, Швеции, Дании и Испании). Интересно, что в когорте испанских пациентов при этом наблюдалось десятикратное увеличение интенсивности сигнала *Bacteroides stercoris* у пациентов с дисбиозом, что, по мнению исследователей, могло быть связано с различиями между скандинавской и средиземноморской диетами [74]. Второе исследование обнаружило значимые различия в составе фекальной микробиоты между пациентами с легким и среднетяжелым/тяжелым язвенным колитом, однако GA-тест оказался неспособным различить пациентов с разными по тяжести формами заболевания только лишь на основании рассчитываемого индекса дисбиоза (Dysbiosis index) [68].

Отечественная тест-система «**Колонофлор-16**» на протяжении нескольких лет успешно использовалась в экспериментальных и клинических исследованиях, в том числе у пациентов с ВЗК, целиакией, КРР, рассеянным склерозом, а также псевдомембранозным колитом, леченным с помощью ТФМ [17, 126–129]. Основные преимущества данной тест-системы заключаются в том, что помимо основных, традиционно определяемых бактериальных групп и видов микроорганизмов, в том числе патобионтов, она позволяет идентифицировать важнейшую БПБ кишечника человека *Faecalibacterium prausnitzii*, иммунорегулирующий вид бактериоидов *Bacteroides thetaiotaomicron*, а также патобионты *Fusobacterium nucleatum* и *Parvimonas micra*, ассоциированные с КРР. Отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, рассчитываемое по результатам теста, может рассматриваться как потенциальный биомаркер дисбиоза кишечника провоспалительного типа [8].

В последнее время также предпринимаются попытки выявления универсальных микробных биомаркеров дисбиоза, свойственных не конкретной нозологической форме, а целой группе заболеваний кишечника (например, ВЗК, КРР, псевдомембранозный колит/инфекция *C. difficile*) [130] или еще более широкой группе, включающей различные заболевания, не ограничивающиеся поражением органов пищеварения (болезнь Крона,



язвенный колит, КРР, заболевания кишечника, сопровождающиеся диареей, инфекция *C. difficile*, ревматоидный артрит, псориатический артрит, неалкогольный стеатогепатит, минимальная печеночная энцефалопатия, цирроз печени, ожирение, сахарный диабет 1-го типа, расстройства аутистического спектра, ВИЧ) [131]. Но несмотря на получение в таких исследованиях вполне обнадеживающих результатов, демонстрирующих, что большинство бактериальных ассоциаций не являются болезнью-специфичными, а характерны для многих заболеваний, до внедрения подобных микробных биомаркеров в клиническую практику еще очень далеко.

Что касается метаболического дисбиоза, не всегда сопровождаемого таксономическими изменениями (могут «переключаться» лишь микробные метаболические пути), то для его диагностики требуются совершенно иные подходы – **метагеномные, метатранскриптомные, метапротеомные, метаболомные** (оценка метаболома фекалий, мочи, сыворотки крови, выдыхаемого воздуха, биоптатов слизистой оболочки и других субстратов с помощью методов хромато-масс-спектрометрии или спектроскопии ядерного магнитного резонанса) и другие, например, **IgA-Seq – иммунологическое профилирование** [103–106, 132]. Стоит отметить, однако, что в силу ряда объективных причин (методологических, методических, экономических) большинство этих методов, в том числе и определение микробных метаболитов, в настоящее время имеет преимущественно фундаментальное значение и используется в научных исследованиях для уточнения роли микробиоты в развитии ВЗК и других заболеваний и анализа вовлеченных в их патогенез метаболических путей.

Более перспективным для использования в клинической практике может стать другой путь – **определение микробных генов**, отвечающих за наиболее важные метаболические пути и ключевые метаболические процессы (функции), такие как синтез масляной кислоты и других КЖК, продукция сероводорода, синтез и биотрансформация желчных кислот, метаболизм триптофана и других ароматических аминокислот [102, 111, 133–136]. Определение таких генов позволит идентифицировать **функциональные группы микроорганизмов**, составляющих основу филометаболического ядра микробиоты (например, БПБ, сульфат-редуцирующие бактерии, ацетогены, метаногены, бактерии, метаболизирующие желчные кислоты, бактерии, участвующие в метаболизме ароматических аминокислот), и связать их

представленность в микробиоме пациента с риском развития, течением и прогнозом ВЗК [49, 65, 135, 137].

Снижение бутират-продуцирующей способности микробиома как детерминанта дисбиоза толстой кишки, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника

Масляная кислота (бутират) – важнейший продукт микробного метаболизма в кишечнике, оказывающий энергетические (бутират – основной источник аденозинтрифосфата (АТФ) для колоноцитов) [138–140], иммуномодулирующие, противовоспалительные и антиканцерогенные эффекты [39, 141].

БПБ составляют от 4 до 30% и более от общего числа всех бактерий толстой кишки, при этом доля только одной из них – *Faecalibacterium prausnitzii* – может достигать 15% [142]. По данным метагеномного анализа, в среднем около 20% всех генов микробиома кодируют белки, связанные с синтезом бутирата [143].

Уменьшение численности БПБ и снижение микробной продукции масляной кислоты при ВЗК, выявленные во многих исследованиях, имеют, по всей видимости, патогенетическое значение. Недавно было показано, что противовоспалительные эффекты *Faecalibacterium prausnitzii* при экспериментальном колите были специфически опосредованы именно бутиратом (а не другими метаболитами), поддерживающим баланс Th17/Treg путем ингибирования гистондеацетилазы 1 [144]. Бутират также поддерживает барьерную функцию кишечного эпителия посредством ИЛ-10-рецептор-зависимой репрессии белка плотных контактов клаудина 2 [145]. Дисбиотическое истощение БПБ снижает эпителиальную сигнализацию через бутиратные гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), повышая биодоступность кислорода в толстой кишке. Гипероксигенация эпителия, в свою очередь, приводит к росту потенциально патогенных протеобактерий, прежде всего семейства Enterobacteriaceae, усугубляя дисбиоз (дисанаэробноз) и воспаление [47]. Вместе с тем как воспаление, так и энтеробактерии (например, энтеропатогенная *Escherichia coli*) снижают активность специфического H⁺-связанного белка-транспортера MCT1 (монокарбоксилатный переносчик 1), нарушая транспорт бутирата в колоноциты [146–148]. Сульфид (сероводород), продуцируемый провоспалительными сульфат- и сульфит-редуцирующими протеобактериями (*Desulfovibrio piger*, *Bilophila wadsworthia*), также



может подавлять β -окисление масляной кислоты, приводя к значимому снижению уровня АТФ в эпителиальных клетках [149].

Возвращаясь к вопросу о причинно-следственных взаимоотношениях между дисбиотическими изменениями микробиоты и воспалением в кишечнике, можно предположить, что, скорее всего, имеет место взаимное влияние: **как дисбиоз способствует развитию воспаления, так и наоборот, воспаление индуцирует и усугубляет дисбиоз** [21, 48, 95].

Возможный механизм такого влияния, объясняющий участие микробиома в патогенезе ВЗК, может быть описан следующим образом. Снижение уровня БПБ и продукции бутирата, вызванное, например, дефицитом бутирогенных субстратов в рационе и/или иными причинами (антибиотики, инфекции), способствует развитию воспаления через PPAR- γ -опосредованный механизм за счет нарушения баланса Th17/Treg и повышения проницаемости кишечного барьера. Воспаление, в свою очередь, переключает β -окисление бутирата (основной механизм производства АТФ в колоноцитах) на гликолиз, результирующий в образовании лактата и повышении оксигенации эпителия, поддерживая таким образом рост факультативных анаэробов семейства Enterobacteriaceae (таких, например, как *Escherichia* и *Salmonella*) и подавляя рост обязательных анаэробов (таких как БПБ). Энтеробактерии способствуют активации провоспалительных Т-клеток (Th17), еще больше усугубляя дисбаланс между Th17 и Treg и поддерживая воспаление. Порочный круг (*circulus vitiosus*) патогенеза замыкается [95].

С учетом результатов клинических исследований есть все основания полагать, что дисбиоз кишечника провоспалительного типа, характеризующийся дефицитом БПБ и собственно бутирата (бутират-ассоциированный дисбиоз), не только играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, но и оказывает значимое влияние на их течение и прогноз [17, 35, 39, 70].

Какие возможности существуют сегодня для оценки бутират-ассоциированного дисбиоза в клинической практике?

Во-первых, мы можем определять численность основных БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia* spp. и др.) в фекалиях, как это и делается сейчас в экспериментальных и клинических исследованиях [36, 51, 52]. Проблема, однако, заключается в том, что интерпретация результатов в данном случае может быть искажена из-за высокой функциональной избыточности микробиоты (см. выше),

наиболее выраженной именно среди БПБ [143, 150]. Поскольку потеря одних видов может быть функционально замещена другими, то определение какого-либо одного или даже нескольких видов (таксонов) БПБ, с учетом свойства функциональной избыточности, представляется малоинформативным. Единственным исключением, на наш взгляд, является определение *Faecalibacterium prausnitzii*, поскольку есть основания полагать, что ее противовоспалительные свойства могут быть связаны не только с продукцией масляной кислоты, но и с синтезом белков типа МАМ (Microbial Anti-inflammatory Molecule) [151, 152].

Во-вторых, можно определять концентрацию масляной кислоты в кале [108, 109]. Но, по мнению многих исследователей, фекальный уровень бутирата, как и других КЖК, не может служить индикатором кишечного метаболизма КЖК, поскольку отражает скорее баланс между их продукцией и абсорбцией [115, 153]. Бутират, ацетат и пропионат очень быстро абсорбируются в толстой кишке, причем только 5–10% от общего количества КЖК выделяется с фекалиями (от 5 до 30 ммоль в день в зависимости от содержания пищевых волокон в диете) [154]. Нарушение транспорта КЖК (как это имеет место в случае с бутиратом при ВЗК) может привести к еще большему искажению результатов фекальных тестов [146]. Корреляция между КЖК в кале и микробиотой толстой кишки также отсутствует [52]. Кроме того, на фекальный уровень КЖК сильно влияет скорость транзита по кишечнику [155]. Определение концентрации бутирата в крови или моче для оценки уровня его кишечной продукции также лишено особого смысла, поскольку подавляющее количество масляной кислоты метаболизируется эпителием толстой кишки (более 90–95%), а более половины оставшегося бутирата утилизируется клетками печени. В результате системная биодоступность масляной кислоты составляет (по самым завышенным оценкам) не более 5% [156, 157].

В-третьих, и на наш взгляд, это наиболее перспективный путь, можно определять фекальный уровень **гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы** (ген *but*, или **ВсоАТ**) – основного фермента, отвечающего за производство масляной кислоты микробиотой толстой кишки [158]. Данный функциональный подход, предложенный Р. Louis и соавт., позволяет объективно определить общее количество (пул) основных производителей масляной кислоты в толстой кишке, относящихся к кластридиальным кластерам IV (*Faecalibacterium prausnitzii*) и XIVa (*Eubacterium rectale*, *Roseburia*



intestinalis, *Roseburia faecis*, *Roseburia hominis*, *Roseburia inulinivorans*, *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes caccae* и др.), то есть, по сути, оценить **генетическую способность микробиома толстой кишки к синтезу бутирата** [142, 143, 159].

На момент написания данной статьи только две исследовательские группы в мире использовали метод количественного определения микробного гена VCoAT у пациентов с ВЗК [49, 137]. E.J. Laserna-Mendieta и соавт. (2018) выявили пониженную способность микробиоты кишечника к синтезу бутирата у пациентов как с болезнью Крона (активной и неактивной), так и с активным язвенным колитом. При болезни Крона низкий уровень гена VCoAT ассоциировался с локализацией воспаления в подвздошной кишке, стриктурирующим (стенозирующим) фенотипом заболевания, более выраженным воспалением, сниженным микробным разнообразием, более выраженными изменениями состава микробиоты и уменьшением численности нескольких бутират-продуцирующих таксонов. При этом снижение способности микробиоты кишечника продуцировать масляную кислоту было более выражено при болезни Крона, чем при язвенном колите, и могло быть связано, по мнению авторов, с пониженным потреблением пищевых волокон [49].

У пациентов с болезнью Крона с низким уровнем гена VCoAT была снижена численность 6 таксонов БПБ (кластер IV *Clostridium*, *Roseburia* spp., *Anaerostipes* spp., *Butyricoccus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium hallii*) по сравнению со здоровыми добровольцами, тогда как у больных язвенным колитом с низким уровнем VCoAT был снижен уровень лишь одного таксона (*Roseburia* spp.). Вместе с тем у пациентов с болезнью Крона, имеющих высокий уровень VCoAT, уровень кластера IV *Clostridium*, включающего важнейшие БПБ, также был понижен по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти данные подтверждают наши предположения об относительно невысокой информативности определения отдельных таксонов (одного или даже нескольких) для оценки бутират-ассоциированного дисбиоза.

Ранее другая исследовательская группа провела сравнительное исследование фекальной микробиоты у пациентов с язвенным колитом в фазе обострения (левостороннее поражение, легкая и среднетяжелая атаки) и здоровых добровольцев с акцентом на оценку генетической способности микробиома к синтезу бутирата путем

количественного определения гена VCoAT с использованием аналогичных праймеров и техник [8, 17, 127, 137]. Фекальный уровень гена VCoAT у пациентов с язвенным колитом был значительно ниже, чем у здоровых людей. При язвенном колите был также снижен уровень *Faecalibacterium prausnitzii*, повышено отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, а *Bacteroides thetaiotaomicron* встречался существенно реже, чем у здоровых добровольцев. Значимых изменений численности других таксонов у больных язвенным колитом выявлено не было.

Таким образом, оба исследования подтвердили, что снижение генетической бутират-продуцирующей способности микробиома (наряду с увеличением численности патобионтов и снижением микробного разнообразия) является важной и неотъемлемой характеристикой дисбиоза у пациентов с ВЗК, а уровень гена VCoAT может рассматриваться как потенциальный биомаркер для оценки функциональных возможностей микробиоты кишечника в клинической практике.

Поскольку бутират-ассоциированный дисбиоз, характеризующийся снижением бактериальной продукции масляной кислоты в кишечнике, связан со значимым увеличением числа провоспалительных иммунных клеток в слизистой оболочке кишечника, он может быть важным фактором риска развития ВЗК, тяжести течения и прогноза. Понимание взаимосвязи между дисбиотическим снижением уровня бутирата и воспалением при ВЗК может привести к разработке новых терапевтических стратегий [39].

Возможности коррекции дисбиоза кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника: пробиотики, пребиотики, метабиотики и трансплантация фекальной микробиоты

Необходимость коррекции дисбиотических нарушений, значимо влияющих на клинические проявления заболевания, активность воспалительного процесса и прогноз, требует принципиально иных подходов к лечению ВЗК [39]. Эти подходы могут включать применение пробиотиков, пребиотиков/пищевых волокон, метабиотиков (диета, биологически активные добавки к пище, лекарственные препараты), а также ТФМ в дополнение к основной терапии этих заболеваний [15, 93, 160–162]. Несмотря на определенные достижения в этой области, эффективные схемы коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона до настоящего времени не разработаны.



Пробиотики

По состоянию на 2018 год всего лишь три пробиотика доказали клиническую эффективность при язвенном колите: 1) мультиштаммовый препарат, содержащий, помимо 4 штаммов лактобацилл, 3 штамма бифидобактерий и 1 штамм *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* (*Streptococcus thermophilus*) (VSL#3) [162], 2) препарат Mutaflor на основе пробиотического штамма кишечной палочки *Escherichia coli* Nissle 1917 [163] и 3) одноштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus rhamnosus* GG [164]. Только первые два из них рекомендованы к применению Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO), но оба при этом пока недоступны в Российской Федерации [165]. Эффективность пробиотиков при болезни Крона не доказана [162], тем не менее предпринимаются попытки разработки пробиотиков для лечения болезни Крона на основе нетрадиционных штаммов, например, *Bacteroides thetaiotaomicron*, подтверждением чему служит инициация в начале 2016 года рандомизированного клинического исследования по оценке безопасности и переносимости *Bacteroides thetaiotaomicron* у подростков (в возрасте 16–18 лет) с болезнью Крона, находящихся в клинической ремиссии (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704728>).

С учетом значимости снижения бутират-продуцирующей способности микробиома при ВЗК наиболее перспективным путем, на наш взгляд, представляется разработка инновационных пробиотиков на основе БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Butyrivibrio pullicaecorum* и др.). Важный вопрос, на который предстоит ответить, учитывая мутуалистический кросс-финдинг между БПБ и бифидобактериями, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и другими видами, – будет ли использование мультиштаммовых пробиотиков при этом более эффективным [95].

Пребиотики и пищевые волокна

Что касается пребиотиков и пищевых волокон, то их применение у пациентов с ВЗК не всегда эффективно и зачастую может привести к усугублению клинической симптоматики (прежде всего из-за усиления бактериальной ферментации и развития СРК-подобных симптомов) [166]. Практически единственное пищевое волокно с пребиотическим эффектом – псиллиум (оболочка/шелуха семян подорожника овально-го, *Plantago ovata* Forssk., *seminis tegumentum*) – продемонстрировало клиническую эффективность при язвенном колите [167]. Исследование

Е. J. Laserna-Mendieta и соавт. (2018), выявившее потенциальную связь между низким потреблением пищевых волокон, способностью микробиоты продуцировать бутират и ВЗК, также дает основания надеяться на внедрение в клиническую практику эффективных способов диетической профилактики и коррекции бутират-ассоциированного дисбиоза [49]. С учетом развития возможных побочных эффектов применение бутирогенных пребиотиков и пищевых волокон показано в первую очередь пациентам с ВЗК, находящимся в ремиссии [95].

Метабиотики

Поскольку инициация патологических процессов, контролируемых микробиомом, происходит, как правило, на уровне метаболома (то есть низкомолекулярных соединений), перспективным направлением видится использование для коррекции дисбиоза кишечника инновационных препаратов на основе метаболитов бактериального происхождения или их синтетических аналогов – **метабиотиков** [93, 122, 168, 169]. Метабиотики на основе масляной кислоты и других КЖК, индолпропионовой и молочной кислот, аминокислот и других метаболитов, играющих важную роль в поддержании кишечного барьера и ингибировании ключевых механизмов воспаления, могут обладать существенными преимуществами перед другими группами препаратов, обусловленными как прямым действием метаболитов (сигнальных молекул, лигандов рецепторов) на терапевтические мишени, так и высоким профилем безопасности [15, 17, 39, 160, 170–172].

Так, например, для коррекции бутират-ассоциированного дисбиоза при ВЗК можно использовать не только пробиотики на основе БПБ и пищевые волокна/пребиотики с бутирогенным эффектом, но и прямую заместительную терапию различными бутират-содержащими метабиотиками (NMX-таблетки с бутиратом кальция и инулином, микроинкапсулированный бутират натрия, трибутирин). При этом преимущество препаратов, содержащих масляную кислоту, заключается не только в их эффективности и безопасности, но и в дополнительной **способности бутирата стимулировать рост БПБ** (помимо собственно восполнения дефицита масляной кислоты), то есть выступать в роли бутирогенного пребиотика [17, 95].

Терапевтическая эффективность масляной кислоты при ВЗК подтверждена несколькими клиническими исследованиями. Р. Vernia и соавт. впервые показали, что пероральный бутират

в комбинации с месалазином безопасен, хорошо переносится и может повысить эффективность месалазина при активном язвенном колите [170]. Позже многоцентровое клиническое исследование также продемонстрировало эффективность комбинированной терапии месалазином и пероральным бутиратом (NMX-таблетки с бутиратом кальция и инулином) у 196 пациентов с легкими/среднетяжелыми формами язвенного колита [171].

В открытом рандомизированном клиническом исследовании у значимо большего числа пациентов (85%), получавших бутират кальция и инулин (NMX-таблетки) в комбинации с месалазином, по сравнению с 55% пациентов, получавших монотерапию месалазином, через 14 дней наблюдалось клиническое улучшение, определяемое как одновременное снижение двух первых показателей индекса Мейо/UC-DAI (частоты стула и ректального кровотечения) как минимум на один пункт от исходных значений [17]. При этом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в течение 28 дней было выявлено значимое повышение уровня гена VCoAT (*but*), свидетельствующее об увеличении численности всего пула БПБ, имеющих ген бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (рис. 3). Бутират также значимо снижал исходно повышенное отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* (до значений, характерных для здоровых людей) и уровень провоспалительных метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови. Статистически значимых изменений показателей микробиоты на фоне монотерапии месалазином выявлено не было.

Механизм, по которому масляная кислота стимулирует рост БПБ, пока не вполне ясен. Одна из возможных гипотез, предлагаемых нами для объяснения данного эффекта, связана с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием бутирата как ингибитора гистондеацетилаз. Результатом иммуномодуляции является уменьшение липополисахарид-индуцированной продукции макрофагами кишечника провоспалительных интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-12, а также оксида азота, обеспечивающее пониженную чувствительность макрофагов к симбиотическим бактериям кишечника, лежащую в основе иммунологической толерантности к нормальной микробиоте. Макрофаги при этом сохраняют способность к полноценному иммунному ответу на патогенные микроорганизмы и патобионты, включая фагоцитоз и бактерицидное действие [173]. Бутират повышает эпителиальную

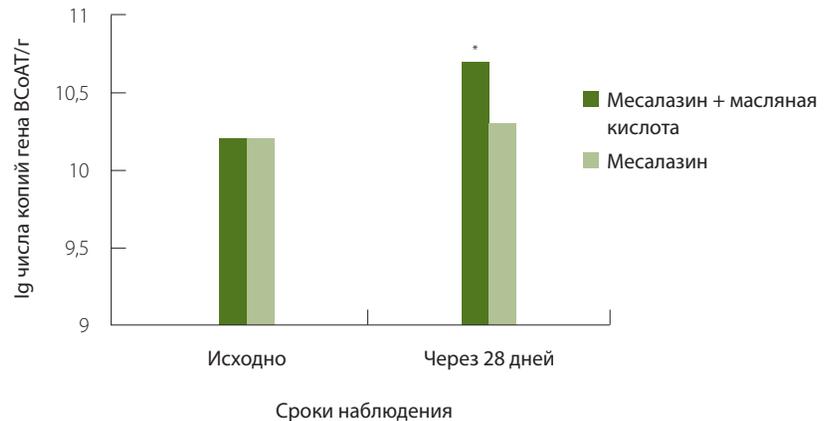


Рис. 3. Динамика уровня гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (VCoAT) у пациентов с язвенным колитом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином; * различия значимы ($p = 0,023$) [17] (в модификации)

PPAR- γ -сигнализацию и нормализует баланс Th17/Treg, уменьшая активность воспаления, восстанавливая нарушенный процесс β -окисления масляной кислоты и снижая тем самым оксигенацию эпителия толстой кишки [47, 144]. Результатом такого комплексного механизма действия становится восстановление численности облигатных анаэробов (в том числе БПБ) и подавление роста факультативных анаэробов (энтеробактерий), обеспечивающие ребиоз.

Трансплантация фекальной микробиоты
Фекальная бактериотерапия (ТФМ) – относительно новый метод лечения пациентов с ВЗК, использовавшийся ранее преимущественно в терапии тяжелых случаев инфекции *Clostridium difficile* [94]. Несмотря на то что механизмы действия ТФМ до конца не изучены, одним из возможных факторов эффективности при ВЗК может быть высокая численность БПБ в донорской микробиоте, например, Lachnospiraceae (*Roseburia* spp.), *Faecalibacterium prausnitzii* и др. [174].

Систематический обзор и метаанализ 14 когортных исследований и 4 рандомизированных клинических исследований, использовавших различные протоколы ТФМ у пациентов с активным язвенным колитом, показали, что клиническая ремиссия может быть достигнута у 24–28% пациентов, леченных ТФМ, по сравнению с 9% пациентов, получавших плацебо [161]. Клинический ответ был достигнут у 49% пациентов с ТФМ и у 28% пациентов из группы плацебо. По данным метаанализа, ТФМ продемонстрировала приемлемый уровень безопасности.

Данные об эффективности ТФМ при болезни Крона ограничены единичными



неконтролируемыми исследованиями. В одном из таких открытых проспективных исследований, включавшем 19 пациентов с болезнью Крона, клинический ответ наблюдался у 11 (58%). Кроме того, ТФМ значимо увеличивала микробное разнообразие и повышала уровень Трег в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. Серьезных побочных эффектов на фоне ТФМ в течение 26-недельного периода исследования не наблюдалось [175].

К основным препятствиям на пути к более широкому клиническому применению ТФМ следует отнести относительно невысокую эффективность у пациентов с ВЗК (по сравнению, например, с результатами лечения инфекции *Clostridium difficile*), отсутствие стандартизованных процедур ТФМ, включая выбор донора, подготовку проб, выбор пути введения, а также проблемы, связанные с безопасностью, стоимостью, этическими вопросами и возможными рисками, включая передачу инфекций [94].

Предположительно, ТФМ сможет рассматриваться как один из эффективных способов коррекции устойчивых дисбиотических состояний, когда для инициации процесса ребиоза требуется значительно большее воздействие, чем добавление к микробиоте пациента одной или нескольких «хороших» пробиотических бактерий [176]. Наряду с этим применение ТФМ может быть эффективным у пациентов с рефрактерным течением ВЗК и неэффективностью и/или непереносимостью конвенциональной терапии [177].

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Заключение

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что при наличии хронического воспалительного процесса в толстой кишке как в микробиоте, так и в организме человека могут развиваться существенные нарушения метаболизма (метаболический дисбиоз), затрагивающие важнейшие метаболические пути, усугубляющие воспаление и требующие терапевтической коррекции [29, 104, 178].

Иммунные и эпителиальные клетки кишечника, а также бактериальные клетки в условиях воспаления, ассоциированного с дисбиозом, подвергаются метаболическому перепрограммированию, которое впоследствии (через HIF-1 α - и ИЛ-6-зависимые пути) может способствовать не только прогрессированию ВЗК, но и развитию КРР [179]. Измененные метаболические пути, микробные гены и метаболиты, задействованные в этих процессах, могут служить потенциальными диагностическими инструментами (биомаркерами), а также терапевтическими мишенями.

Для эффективного восстановления нарушенного микробного и эндогенного метаболизма могут быть использованы самые различные средства – от пробиотиков и метабиотиков, содержащих бактериальные метаболиты, до ТФМ и противовоспалительных цитокинов [93, 180]. Исследования в этом направлении должны стать основой для разработки и внедрения в клиническую практику инновационных подходов к ведению пациентов с ВЗК [15, 181]. ©

Литература

- Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, Cicala M, Cucchiara S, Dallapiccola B; Dysbiotrack Study Group. Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of IBD and IBS along the childhood-adulthood transition. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):487–504. doi: 10.1097/MIB.0000000000000602.
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392–400. doi: 10.1038/nm.4517.
- Вахитов ТЯ, Ситкин СИ. Концепция суперорганизма в биологии и медицине. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;(7):72–85.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–20. doi: 10.1126/science.1104816.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666–73. doi: 10.1038/mp.2012.77.
- Carbonero F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. *Future Sci OA*. 2017;3(3):FSO207. doi: 10.4155/fsoa-2017-0046.
- Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016;14(2):127–38. doi: 10.5217/ir.2016.14.2.127.
- Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Авалуева ЕБ, Суворова МА, Комличенко ЭВ. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(1):8–30.
- Lopetuso LR, Petito V, Graziani C, Schiavoni E, Paroni Sterbini F, Poscia A, Gaetani E, Franceschi F, Cammarota G, Sanguinetti M, Masucci L, Scalfaferrri F, Gasbarrini A. Gut microbiota in health, diverticular disease, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel diseases: time for microbial marker of gastrointestinal disorders. *Dig Dis*. 2018;36(1):56–65. doi: 10.1159/000477205.
- Селиверстов ПВ, Ситкин СИ, Радченко ВГ, Лазебник ЛБ, Авалуева ЕБ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ, Скворцова ТЭ, Приходько ЕМ, Суворова МА. *Saccharomyces boulardii* модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(2):4–18.
- Orpazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arízola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.



12. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329–42. doi: 10.1038/nri3661.
13. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016;29(1):40–59. doi: 10.1017/S0954422416000019.
14. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9468–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9468.
15. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology.* 2017;152(2):327–39.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
16. Waldschmitt N, Metwaly A, Fischer S, Haller D. Microbial Signatures as a Predictive Tool in IBD-Pearls and Pitfalls. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1123–32. doi: 10.1093/ibd/izy059.
17. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Авалуева ЕБ, Суворова МА, Утсаль ВА. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(6):77–98.
18. Meisel M, Mayassi T, Fehner-Peach H, Koval JC, O'Brien SL, Hinterleitner R, Lesko K, Kim S, Bouziat R, Chen L, Weber CR, Mazmanian SK, Jabri B, Antonopoulos DA. Interleukin-15 promotes intestinal dysbiosis with butyrate deficiency associated with increased susceptibility to colitis. *ISME J.* 2017;11(1):15–30. doi: 10.1038/ismej.2016.114.
19. Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, Good M. IL-33 and the intestine: the good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine.* 2017;100:1–10. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.017.
20. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017;8:475. doi: 10.3389/fimmu.2017.00475.
21. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573–84. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
22. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science.* 2010;330(6012):1768–73. doi: 10.1126/science.1195568.
23. de Zoete MR, Flavell RA. Interactions between nod-like receptors and intestinal bacteria. *Front Immunol.* 2013;4:462. doi: 10.3389/fimmu.2013.00462.
24. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmerier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med.* 2016;22(6):598–605. doi: 10.1038/nm.4102.
25. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1998;41(2):85–101. doi: 10.1016/S0168-1605(98)00044-0.
26. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219–32. doi: 10.1038/nri.2017.7.
27. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–33. doi: 10.1111/cmi.12308.
28. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–64. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
29. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;(12):6–29.
30. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
31. Sartor RB. Gut microbiota: Diet promotes dysbiosis and colitis in susceptible hosts. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):561–2. doi: 10.1038/nrgastro.2012.157.
32. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, Jansson JK, Gordon JI, Knight R. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res.* 2013;23(10):1704–14. doi: 10.1101/gr.151803.112.
33. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, Martin CG, Lozupone CA. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol.* 2018;44:34–40. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
34. Walujkar SA, Dhotre DP, Marathe NP, Latawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Characterization of bacterial community shift in human Ulcerative Colitis patients revealed by Illumina based 16S rRNA gene amplicon sequencing. *Gut Pathog.* 2014;6:22. doi: 10.1186/1757-4749-6-22.
35. Fite A, Macfarlane S, Furrer E, Bahrami B, Cummings JH, Steinke DT, Macfarlane GT. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol.* 2013;51(3):849–56. doi: 10.1128/JCM.02574-12.
36. Li KY, Wang JL, Wei JP, Gao SY, Zhang YY, Wang LT, Liu G. Fecal microbiota in pouchitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(40):8929–39. doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8929.
37. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, D'Amato M, Bonfiglio F, McDonald D, Gonzalez A, McClure EE, Dunkleberger MF, Knight R, Jansson JK. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2017;2:17004. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4.
38. Yang Y, Jobin C. Novel insights into microbiome in colitis and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(6):422–7. doi: 10.1097/MOG.0000000000000399.
39. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):558–72. doi: 10.1093/ibd/izx029.
40. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13(9):R79. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
41. Chen B, Chen H, Shu X, Yin Y, Li J, Qin J, Chen L, Peng K, Xu F, Gu W, Zhao H, Jiang L, Li L, Song J, Elitsur Y, Yu HD, Jiang M, Wang X, Xiang C. Presence of segmented filamentous bacteria in human children and its potential role in the modulation of human gut immunity. *Front Microbiol.* 2018;9:1403. doi: 10.3389/fmicb.2018.01403.
42. Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2010;45(3):266–76. doi: 10.1007/s00535-009-0191-y.
43. Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148731. doi: 10.1371/journal.pone.0148731.
44. Peng JC, Shen J, Zhu Q, Ran ZH. The impact of *Clostridium difficile* on surgical rate among ulcerative colitis patients: A systemic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(4):208–12. doi: 10.4103/1319-3767.161644.
45. Волчкова ЕВ, Белоусова ЕА, Макачук ПА, Русанова ЕВ, Великанов ЕВ. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. Альманах клинической



- медицины. 2014;33:71–6. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
46. Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):53–68. doi: 10.1177/1756283X12454590.
47. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giuliivi C, Tsohis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumlér AJ. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017;357(6351):570–5. doi: 10.1126/science.aam9949.
48. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):18–26. doi: 10.1038/mi.2016.75.
49. Laserna-Mendieta EJ, Clooney AG, Carretero-Gomez JF, Moran C, Sheehan D, Nolan JA, Hill C, Gahan CGM, Joyce SA, Shanahan F, Claesson MJ. Determinants of Reduced Genetic Capacity for Butyrate Synthesis by the Gut Microbiome in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):204–16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx137.
50. Litvak Y, Byndloss MX, Tsohis RM, Bäumlér AJ. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:1–6. doi: 10.1016/j.mib.2017.07.003.
51. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
52. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–83. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
53. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion*. 2016;93(1):59–65. doi: 10.1159/000441768.
54. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62(4):531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
55. Rehman A, Rausch P, Wang J, Skieceviciene J, Kiudelis G, Bhagalia K, Amarapurkar D, Kupcinskas L, Schreiber S, Rosenstiel P, Baines JF, Ott S. Geographical patterns of the standing and active human gut microbiome in health and IBD. *Gut*. 2016;65(2):238–48. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308341.
56. Kang S, Denman SE, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M, McSweeney CS. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2034–42. doi: 10.1002/ibd.21319.
57. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, McGuckin MA, Florin TH. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2420–8. doi: 10.1038/ajg.2010.281.
58. Vignæs LK, Brynskov J, Steenholdt C, Wilcks A, Licht TR. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls. *Benef Microbes*. 2012;3(4):287–97. doi: 10.3920/BM2012.0018.
59. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 2013;11:61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
60. Vignæs LK, van den Abbeele P, Sulek K, Frandsen HL, Steenholdt C, Brynskov J, Vermeiren J, van de Wiele T, Licht TR. Microbiotas from UC patients display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Sci Rep*. 2013;3:1110. doi: 10.1038/srep01110.
61. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiowski T, Wedrychowicz A, Jedynek-Wasowicz U, Śladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Kochan P, Heczko PB. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(42):5287–94. doi: 10.3748/wjg.15.5287.
62. Kabeerdoss J, Jayakanthan P, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res*. 2015;142(1):23–32. doi: 10.4103/0971-5916.162091.
63. Thorkildsen LT, Nwosu FC, Avershina E, Ricanek P, Perminow G, Brackmann S, Vatn MH, Rudi K. Dominant fecal microbiota in newly diagnosed untreated inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:636785. doi: 10.1155/2013/636785.
64. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30. doi: 10.1038/nature11550.
65. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015;40:12–34. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-12-34.
66. Salonen A, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. The adult intestinal core microbiota is determined by analysis depth and health status. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:16–20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03855.x.
67. Prosberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(12):1407–15. doi: 10.1080/00365521.2016.1216587.
68. Magnusson MK, Strid H, Isaksson S, Simrén M, Öhman L. The mucosal antibacterial response profile and fecal microbiota composition are linked to the disease course in patients with newly diagnosed ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):956–66. doi: 10.1097/MIB.0000000000001130.
69. Sokol H, Jegou S, McQuitty C, Straub M, Leducq V, Landman C, Kirchgessner J, Le Gall G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Richard ML, Beaugerie L. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*. 2018;9(1):55–60. doi: 10.1080/19490976.2017.1361092.
70. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Paintaud G, Piver E, Allez M, Mary JY, Sokol H, Colombel JF, Seksik P. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):978–86. doi: 10.1097/MIB.0000000000000036.
71. Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, Lasso A, Bajor A, Ung KA, Öhman L. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):943–52. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw051.
72. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, Cleland T, Xavier RJ. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory



- bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5): 603–10.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.010.
73. Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, Telesco SE, Monast C, Das A, Brodmerkel C, Schloss PD. Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. *MBio*. 2018;9(2): pii: e02120–17. doi: 10.1128/mBio.02120-17.
74. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, Dzankovic S, Frøyland C, Nestetog R, Engstrand L, Munkholm P, Nielsen OH, Rogler G, Simrén M, Öhman L, Vatn MH, Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):71–83. doi: 10.1111/apt.13236.
75. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarra-bayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813–22. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313235.
76. Montassier E, Al-Ghalith GA, Hillmann B, Viskocil K, Kabage AJ, McKinlay CE, Sadowsky MJ, Khoruts A, Knights D. CLOUD: a non-parametric detection test for microbiome outliers. *Microbiome*. 2018;6(1):137. doi: 10.1186/s40168-018-0514-4.
77. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486.
78. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfe A, Maguire A, Mulcahy HE, Doherty G, O'Donoghue D, Hyland J, Ross RP, Coffey JC, Sheahan K, Cotter PD, Shanahan F, Winter DC, O'Connell PR. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut*. 2015;64(10): 1553–61. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307873.
79. Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017;8:108. doi: 10.3389/fmicb.2017.00108.
80. Gerber GK. The dynamic microbiome. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4131–9. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.037.
81. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786–805. doi: 10.3390/nu6125786.
82. Flores GE, Caporaso JG, Henley JB, Rideout JR, Domogala D, Chase J, Leff JW, Vázquez-Baeza Y, Gonzalez A, Knight R, Dunn RR, Fierer N. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. *Genome Biol*. 2014;15(12):531. doi: 10.1186/s13059-014-0531-y.
83. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. *PLoS One*. 2012;7(2):e30126. doi: 10.1371/journal.pone.0030126.
84. Zaneveld JR, McMinds R, Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol*. 2017;2:17121. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.121.
85. Gonze D, Coyte KZ, Lahti L, Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:41–9. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.004.
86. Arnold' d V. *Catastrophe Theory*. 3rd edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. 150 p. doi: 10.1007/978-3-642-58124-3.
87. Gibbons SM, Kearney SM, Smillie CS, Alm EJ. Two dynamic regimes in the human gut microbiome. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(2):e1005364. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005364.
88. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, Erdman SE, Alm EJ. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*. 2014;15(7):R89. doi: 10.1186/gb-2014-15-7-r89.
89. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(10):630–8. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58.
90. Donskey CJ, Hujer AM, Das SM, Pultz NJ, Bonomo RA, Rice LB. Use of denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the stool microbiota of hospitalized patients. *J Microbiol Methods*. 2003;54(2):249–56. doi: 10.1016/S0167-7012(03)00059-9.
91. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3.
92. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010;5(3):e9836. doi: 10.1371/journal.pone.0009836.
93. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
94. Reinisch W. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2017;35(1–2):123–6. doi: 10.1159/000449092.
95. Sitkin S, Pokrotnieks J. Clinical Potential of Anti-inflammatory Effects of Faecalibacterium prausnitzii and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018. doi: 10.1093/ibd/izy258. [Epub ahead of print].
96. Lavelle A, Lennon G, Winter DC, O'Connell PR. Colonic biogeography in health and ulcerative colitis. *Gut Microbes*. 2016;7(5):435–42. doi: 10.1080/19490976.2016.1216748.
97. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyay I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease—avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):26–42. doi: 10.1111/apt.14384.
98. Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Pantangia DV, Lawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
99. Prideaux L, Kang S, Wagner J, Buckley M, Mahar JE, De Cruz P, Wen Z, Chen L, Xia B, van Langenberg DR, Lockett T, Ng SC, Sung JJ, Desmond P, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2906–18. doi: 10.1097/01.MIB.0000435759.05577.12.
100. Fedorak RN, Ismond KP. Practical considerations and the intestinal microbiome in disease: antibiotics for IBD therapy. *Dig Dis*. 2016;34(1–2):112–21. doi: 10.1159/000443014.
101. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, Batard E, Knights D, Montassier E. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332–45. doi: 10.1111/apt.14451.
102. Marchesi JR. Shifting from a gene-centric to metabolite-centric strategy to determine the core gut microbiome. *Bioeng Bugs*. 2011;2(6): 309–14. doi: 10.4161/bbug.2.6.17235.
103. Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):803–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.803.
104. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Лазебник ЛБ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Авалуева ЕБ, Селиверстов ПВ, Утсаль ВА, Комличенко ЭВ. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(7):4–50.
105. Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW, Ananthakrishnan AN, Andrews E, Barron G, Lake K, Prasad M, Sauk J, Stevens B, Wilson RG, Braun J, Denson LA, Kugathasan S, McGovern DPB, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol*. 2018;3(3):337–46. doi: 10.1038/s41564-017-0089-z.



106. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota: beyond metagenomics, metatranscriptomics illuminates microbiome functionality in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(4):193–4. doi: 10.1038/nrgastro.2018.15.
107. Larsen PE, Dai Y. Metabolome of human gut microbiome is predictive of host dysbiosis. *Gigascience*. 2015;4:42. doi: 10.1186/s13742-015-0084-3.
108. Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res*. 2007;6(2):546–51. doi: 10.1021/pr060470d.
109. Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J*. 2010;4:53–8. doi: 10.2174/1874091X01004010053.
110. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benechet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296–310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
111. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716–24. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
112. Beloborodova N, Bairamov I, Olenin A, Shubina V, Teplova V, Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J Biomed Sci*. 2012;19:89. doi: 10.1186/1423-0127-19-89.
113. Osipov GA, Verkhovtseva NV. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef Microbes*. 2011;2(1):63–78. doi: 10.3920/BM2010.0017.
114. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcellin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–7. doi: 10.1126/science.1223813.
115. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2015;28(1):42–66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
116. Santoru ML, Piras C, Murgia A, Palmas V, Camboni T, Liggi S, Ibba I, Lai MA, Orrù S, Blois S, Loizedda AL, Griffin JL, Usai P, Caboni P, Atzori L, Manzin A. Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):9523. doi: 10.1038/s41598-017-10034-5.
117. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837–48. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
118. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449(7164):811–8. doi: 10.1038/nature06245.
119. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.
120. Moya A, Ferrer M. Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. *Trends Microbiol*. 2016;24(5):402–13. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.002.
121. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234.
122. Ардатская МД, Бельмер СВ, Добрица ВП, Захаренко СМ, Лазебник ЛБ, Минушкин ОН, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Суворов АН, Хавкин АИ, Шендеров БА. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50.
123. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289–306. doi: 10.4161/gmic.19897.
124. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(5):996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
125. Walker AW. Studying the human microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:5–32. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_2.
126. Tarasova E, Abdurasulova I, Matsulevich A, Skulyabin D, Bisaga G, Ermolenko E, Suvorov A, Klimenko V. Intestinal microbiota composition in patients with multiple sclerosis. Abstracts of 26th ECCMID Congress, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, Netherlands, 9–12 April, 2016. 2016. ESCMID eLibrary. P1001. Abstract 4608 [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/303633786_Intestinal_microbiota_composition_in_patients_with_multiple_sclerosis.
127. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Zhigalova T, Oreshko L, Suvorova M. P749. Not only butyrate-producing bacteria but possibly also *Bacteroides thetaiotaomicron* protects against ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(Suppl 1):S489. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.868.
128. Багненко СФ, Захаренко АА, Суворов АН, Шлык ИВ, Тен ОА, Джамилов ШР, Беляев МА, Трушин АА, Натха АС, Зайцев ДА, Вовин КН, Рыбальченко ВА. Периоперационные изменения кишечного микробиоценоза у больных раком толстой кишки. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(6):33–7. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-6-33-37.
129. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Avalueva E, Oreshko L, Zhigalova T, Demyanova E, Shalueva O, Utsal V, Suvorova M, Komlichenko E. P852. A metabolomics approach to discover biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with gut microbiota dysbiosis in ulcerative colitis and Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 1):S547–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.979.
130. Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, Turroni F, Cocconi D, van Sinderen D, Ventura M. Identification of universal gut microbial biomarkers of common human intestinal diseases by meta-analysis. *FEMS Microbiol Ecol*. 2017;93(12). doi: 10.1093/femsec/fix153.
131. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
132. Rosen CE, Palm NW. Functional Classification of the Gut Microbiota: The Key to Cracking the Microbiota Composition Code: Functional classifications of the gut microbiota reveal previously hidden contributions of indigenous gut bacteria to human health and disease. *Bioessays*. 2017;39(12). doi: 10.1002/bies.201700032.
133. Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol*. 2014;22(5):267–74. doi: 10.1016/j.tim.2014.03.001.
134. Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nat Chem Biol*. 2015;11(9):685–90. doi: 10.1038/nchembio.1864.
135. Kettle H, Louis P, Holtrop G, Duncan SH, Flint HJ. Modelling the emergent dynamics and major metabolites of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2015;17(5):1615–30. doi: 10.1111/1462-2920.12599.
136. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017;551(7682):648–52. doi: 10.1038/nature24661.
137. Sitkin S, Vakhitov T, Pokrotnieks J. How to increase the butyrate-producing capacity of the



- gut microbiome: do IBD patients really need butyrate replacement and butyrogenic therapy? *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):881–2. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy033.
138. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011;13(5):517–26. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
139. Dumas ME. The microbial-mammalian metabolic axis: beyond simple metabolism. *Cell Metab*. 2011;13(5):489–90. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.005.
140. Wang A, Si H, Liu D, Jiang H. Butyrate activates the cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2012;142(1):1–6. doi: 10.3945/jn.111.148155.
141. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104–19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x.
142. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1–8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
143. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio*. 2014;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14.
144. Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1926–40. doi: 10.1093/ibd/izy182.
145. Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor-dependent repression of claudin-2. *J Immunol*. 2017;199(8):2976–84. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
146. Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):684–95. doi: 10.1002/ibd.21108.
147. Boesmans L, Ramakers M, Arijis I, Windey K, Vanhove W, Schuit F, Rutgeerts P, Verbeke K, De Preter V. Inflammation-induced downregulation of butyrate uptake and oxidation is not caused by a reduced gene expression. *J Cell Physiol*. 2015;230(2):418–26. doi: 10.1002/jcp.24725.
148. Kumar A, Alrefai WA, Borthakur A, Dudeja PK. Lactobacillus acidophilus counteracts enteropathogenic *E. coli*-induced inhibition of butyrate uptake in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(7):G602–7. doi: 10.1152/ajpgi.00186.2015.
149. Hulin SJ, Singh S, Chapman MA, Allan A, Langman MJ, Eggo MC. Sulphide-induced energy deficiency in colonic cells is prevented by glucose but not by butyrate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(2):325–31. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01164.x.
150. Reichardt N, Vollmer M, Holtrop G, Farquharson FM, Wefers D, Bunzel M, Duncan SH, Drew JE, Williams LM, Milligan G, Preston T, Morrison D, Flint HJ, Louis P. Specific substrate-driven changes in human faecal microbiota composition contrast with functional redundancy in short-chain fatty acid production. *ISME J*. 2018;12(2):610–22. doi: 10.1038/ismej.2017.196.
151. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaigne G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langellet P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65(3):415–25. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
152. Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo VA, Langellet P, Chatel JM. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from Faecalibacterium prausnitzii shows a protective effect on DNBS and DSS-induced colitis model in mice through inhibition of NF- κ B pathway. *Front Microbiol*. 2017;8:114. doi: 10.3389/fmicb.2017.00114.
153. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e121. doi: 10.1038/nutd.2014.23.
154. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40. doi: 10.1194/jlr.R036012.
155. Lewis SJ, Heaton KW. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut*. 1997;41(2):245–51. doi: 10.1136/gut.41.2.245.
156. Boets E, Deroover L, Houben E, Vermeulen K, Gomand SV, Delcour JA, Verbeke K. Quantification of in vivo colonic short chain fatty acid production from inulin. *Nutrients*. 2015;7(11):8916–29. doi: 10.3390/nu7115440.
157. van der Beek CM, Bloemen JG, van den Broek MA, Lenaerts K, Venema K, Buurman WA, Dejong CH. Hepatic uptake of rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentrations in humans. *J Nutr*. 2015;145(9):2019–24. doi: 10.3945/jn.115.211193.
158. Louis P, Duncan SH, McCrae SI, Millar J, Jackson MS, Flint HJ. Restricted distribution of the butyrate kinase pathway among butyrate-producing bacteria from the human colon. *J Bacteriol*. 2004;186(7):2099–106. doi: 10.1128/JB.186.7.2099-2106.2004.
159. Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic butyrate-producing communities in humans: an overview using Omics data. *mSystems*. 2017;2(6). pii: e00130-17. doi: 10.1128/mSystems.00130-17.
160. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):482–9. doi: 10.1128/CMR.00106-13.
161. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):213–24. doi: 10.1111/apt.14173.
162. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):389–400. doi: 10.1111/apt.14203.
163. Jacobi CA, Malferteiner P. Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor): new insights into an old probiotic bacterium. *Dig Dis*. 2011;29(6):600–7. doi: 10.1159/000333307.
164. Zocco MA, dal Verme L, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EA, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1567–74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x.
165. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 05 September 2018].
166. Laurell A, Sjöberg K. Prebiotics and synbiotics in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):477–85. doi: 10.1080/00365521.2016.1263680.
167. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative coli-



- tis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):427–33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x.
168. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaramnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:398585. doi: 10.1155/2015/398585.
169. Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdrachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci.* 2017;472(1):8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.
170. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, Villotti G, Di Giulio E, Frieri G, Marcheggiano A, Pallone F, Caprilli R, Torsoli A. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci.* 2000;45(5):976–81. doi: 10.1023/A:1005537411244.
171. Assisi RF; GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(3):231–8.
172. Sitkin S, Tkachenko E, Vakhitov T, Oreshko L, Zhigalova T. P399. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(Suppl 1):S232. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60519-5.
173. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(6):2247–52. doi: 10.1073/pnas.1322269111.
174. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled Trial. *Gastroenterology.* 2015;149(1):102–9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
175. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, Gevers D, Ting A, Robson SC, Moss AC. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2182–90. doi: 10.1097/MIB.0000000000000893.
176. Blumstein DT, Levy K, Mayer E, Harte J. Gastrointestinal dysbiosis. *Evol Med Public Health.* 2014;2014(1):163. doi: 10.1093/emph/eou029.
177. Wang HG, Liu SP, Ma TH, Yan W, Zhou JF, Shi YT, Shen P, Yang XZ, Wu SN. Fecal microbiota transplantation treatment for refractory ulcerative colitis with allergy to 5-aminosalicylic acid: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(19):e0675. doi: 10.1097/MD.00000000000010675.
178. Martin FP, Su MM, Xie GX, Guiraud SP, Kussmann M, Godin JP, Jia W, Nydegger A. Urinary metabolic insights into host-gut microbial interactions in healthy and IBD children. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3643–54. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3643.
179. Qu D, Shen L, Liu S, Li H, Ma Y, Zhang R, Wu K, Yao L, Li J, Zhang J. Chronic inflammation confers to the metabolic reprogramming associated with tumorigenesis of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther.* 2017;18(4):237–44. doi: 10.1080/15384047.2017.1294292.
180. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017;356(6337):513–9. doi: 10.1126/science.aal3535.
181. Abraham BP, Quigley EMM. A probiotic for ulcerative colitis: the culture wars continue. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1678–80. doi: 10.1007/s10620-018-5097-1.
1. Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, Cicala M, Cucchiara S, Dallapiccola B; Dysbiotrack Study Group. Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of IBD and IBS along the childhood-adulthood transition. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):487–504. doi: 10.1097/MIB.0000000000000602.
2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392–400. doi: 10.1038/nm.4517.
3. Vakhitov TYa, Sitkin SI. The superorganism concept in biology and medicine. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;7(7):72–85. Russian.
4. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915–20. doi: 10.1126/science.1104816.
5. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):666–73. doi: 10.1038/mp.2012.77.
6. Carbonero F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. *Future Sci OA.* 2017;3(3):FSO207. doi: 10.4155/fsoa-2017-0046.
7. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *In-test Res.* 2016;14(2):127–38. doi: 10.5217/ir.2016.14.2.127.
8. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Seliverstov PV, Avalueva EB, Suvorova MA, Komlichenko EV. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(1):8–30. Russian.
9. Lopetuso LR, Petito V, Graziani C, Schiavoni E, Paroni Sterbini F, Poscia A, Gaetani E, Franceschi F, Cammarota G, Sanguinetti M, Masucci L, Scaldaferrri F, Gasbarrini A. Gut microbiota in health, diverticular disease, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel diseases: time for microbial marker of gastrointestinal disorders. *Dig Dis.* 2018;36(1):56–65. doi: 10.1159/000477205.
10. Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG, Lazebnik LB, Avalueva EB, Vakhitov TYa, Demyanova EV, Skvortsova TE, Prikhodko EM, Suvorova MA. *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(2):4–18. Russian.
11. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arízola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Front Microbiol.* 2018;9:432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.
12. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329–42. doi: 10.1038/nri3661.
13. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016;29(1):40–59. doi: 10.1017/S0954422416000019.
14. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9468–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9468.
15. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology.* 2017;152(2):327–39.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
16. Waldschmitt N, Metwaly A, Fischer S, Haller D. Microbial Signatures as a Predictive Tool in IBD-Pearls and Pitfalls. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1123–32. doi: 10.1093/ibd/izy059.



17. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Seliverstov PV, Avalueva EB, Suvorova MA, Utsal VA. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(6):77–98. Russian.
18. Meisel M, Mayassi T, Fehlner-Peach H, Koval JC, O'Brien SL, Hinterleitner R, Lesko K, Kim S, Bouziat R, Chen L, Weber CR, Mazmanian SK, Jabri B, Antonopoulos DA. Interleukin-15 promotes intestinal dysbiosis with butyrate deficiency associated with increased susceptibility to colitis. *ISME J*. 2017;11(1):15–30. doi: 10.1038/ismej.2016.114.
19. Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, Good M. IL-33 and the intestine: the good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine*. 2017;100:1–10. doi: 10.1016/j.cyt.2017.06.017.
20. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017;8:475. doi: 10.3389/fimmu.2017.00475.
21. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573–84. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
22. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330(6012):1768–73. doi: 10.1126/science.1195568.
23. de Zoete MR, Flavell RA. Interactions between nod-like receptors and intestinal bacteria. *Front Immunol*. 2013;4:462. doi: 10.3389/fimmu.2013.00462.
24. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugier L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*. 2016;22(6):598–605. doi: 10.1038/nm.4102.
25. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998;41(2):85–101. doi: 10.1016/S0168-1605(98)00044-0.
26. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219–32. doi: 10.1038/nri.2017.7.
27. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–33. doi: 10.1111/cmi.12308.
28. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–64. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
29. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(12):6–29. Russian.
30. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
31. Sartor RB. Gut microbiota: Diet promotes dysbiosis and colitis in susceptible hosts. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):561–2. doi: 10.1038/nrgastro.2012.157.
32. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, Jansson JK, Gordon JI, Knight R. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res*. 2013;23(10):1704–14. doi: 10.1101/gr.151803.112.
33. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, Martin CG, Lozupone CA. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:34–40. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
34. Walujkar SA, Dhotre DP, Marathe NP, Lawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Characterization of bacterial community shift in human Ulcerative Colitis patients revealed by Illumina based 16S rRNA gene amplicon sequencing. *Gut Pathog*. 2014;6:22. doi: 10.1186/1757-4749-6-22.
35. Fite A, Macfarlane S, Furrie E, Bahrami B, Cummings JH, Steinke DT, Macfarlane GT. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol*. 2013;51(3):849–56. doi: 10.1128/JCM.02574-12.
36. Li KY, Wang JL, Wei JP, Gao SY, Zhang YY, Wang LT, Liu G. Fecal microbiota in pouchitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8929–39. doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8929.
37. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, D'Amato M, Bonfiglio F, McDonald D, Gonzalez A, McClure EE, Dunkleberger MF, Knight R, Jansson JK. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2017;2:17004. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4.
38. Yang Y, Jobin C. Novel insights into microbiome in colitis and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):422–7. doi: 10.1097/MOG.0000000000000399.
39. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):558–72. doi: 10.1093/ibd/izx029.
40. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, Le-Leiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
41. Chen B, Chen H, Shu X, Yin Y, Li J, Qin J, Chen L, Peng K, Xu F, Gu W, Zhao H, Jiang L, Li L, Song J, Elitsur Y, Yu HD, Jiang M, Wang X, Xiang C. Presence of segmented filamentous bacteria in human children and its potential role in the modulation of human gut immunity. *Front Microbiol*. 2018;9:1403. doi: 10.3389/fmicb.2018.01403.
42. Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2010;45(3):266–76. doi: 10.1007/s00535-009-0191-y.
43. Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148731. doi: 10.1371/journal.pone.0148731.
44. Peng JC, Shen J, Zhu Q, Ran ZH. The impact of *Clostridium difficile* on surgical rate among ulcerative colitis patients: A systemic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21(4):208–12. doi: 10.4103/1319-3767.161644.
45. Volchkova EV, Belousova EA, Makarchuk PA, Rusanova EV, Velikanov EV. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;33:71–6. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
46. Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):53–68. doi: 10.1177/1756283X12454590.
47. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsoolis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumlner AJ. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion. *Science*. 2017;357(6351):570–5. doi: 10.1126/science.aam9949.
48. Zeng MY, Inohara N, Núñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):18–26. doi: 10.1038/mi.2016.75.
49. Laserna-Mendieta EJ, Clooney AG, Carretero-Gomez JF, Moran C, Sheehan D, Nolan JA, Hill C, Gahan CGM, Joyce SA, Shanahan F, Claesson MJ. Determinants of Reduced Genetic Capacity for Butyrate Synthesis by the Gut Microbiome in Crohn's Disease and Ulcerative



- Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):204–16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx137.
50. Litvak Y, Byndloss MX, Tsois RM, Bäuml A. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:1–6. doi: 10.1016/j.mib.2017.07.003.
51. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Cortier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
52. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel J, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–83. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
53. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion*. 2016;93(1):59–65. doi: 10.1159/000441768.
54. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62(4):531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
55. Rehman A, Rausch P, Wang J, Skieceviciene J, Kiudelis G, Bhagalia K, Amarapurkar D, Kupcinskas L, Schreiber S, Rosenstiel P, Baines JF, Ott S. Geographical patterns of the standing and active human gut microbiome in health and IBD. *Gut*. 2016;65(2):238–48. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308341.
56. Kang S, Denman SE, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M, McSweeney CS. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2034–42. doi: 10.1002/ibd.21319.
57. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, McGuckin MA, Florin TH. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2420–8. doi: 10.1038/ajg.2010.281.
58. Vigsnaes LK, Brynkskov J, Steenholdt C, Wilcks A, Licht TR. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls. *Benef Microbes*. 2012;3(4):287–97. doi: 10.3920/BM2012.0018.
59. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Jonquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. Bacteroides thetaiotaomicron and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 2013;11:61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
60. Vigsnaes LK, van den Abbeele P, Sulek K, Frandsen HL, Steenholdt C, Brynkskov J, Vermeiren J, van de Wiele T, Licht TR. Microbiotas from UC patients display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Sci Rep*. 2013;3:1110. doi: 10.1038/srep01110.
61. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Wedrychowicz A, Jedynak-Wasowicz U, Sladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Kochan P, Heczko PB. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(42):5287–94. doi: 10.3748/wjg.15.5287.
62. Kabeerdoss J, Jayakanthan P, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res*. 2015;142(1):23–32. doi: 10.4103/0971-5916.162091.
63. Thorkildsen LT, Nwosu FC, Avershina E, Ricanek P, Perminow G, Brackmann S, Vatn MH, Rudi K. Dominant fecal microbiota in newly diagnosed untreated inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:636785. doi: 10.1155/2013/636785.
64. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30. doi: 10.1038/nature11550.
65. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;40:12–34. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-12-34.
66. Salonen A, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. The adult intestinal core microbiota is determined by analysis depth and health status. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:16–20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03855.x.
67. Prossberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(12):1407–15. doi: 10.1080/00365521.2016.1216587.
68. Magnusson MK, Strid H, Isaksson S, Simrén M, Öhman L. The mucosal antibacterial response profile and fecal microbiota composition are linked to the disease course in patients with newly diagnosed ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):956–66. doi: 10.1097/MIB.0000000000001130.
69. Sokol H, Jegou S, McQuitty C, Straub M, Leducq V, Landman C, Kirchgessner J, Le Gall G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Richard ML, Beaugerie L. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*. 2018;9(1):55–60. doi: 10.1080/19490976.2017.1361092.
70. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Masouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flammant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Paintaud G, Piver E, Allez M, Mary JY, Sokol H, Colombel JF, Seksik P. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):978–86. doi: 10.1097/MIB.000000000000036.
71. Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, Lasso A, Bajor A, Ung KA, Öhman L. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):943–52. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw051.
72. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, Cleland T, Xavier RJ. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):603–10.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.010.
73. Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, Telesco SE, Monast C, Das A, Brodmerkel C, Schloss PD. Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. *MBio*. 2018;9(2): pii: e02120–17. doi: 10.1128/mBio.02120-17.
74. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, Dzankovic S, Frøyland C, Nestestog R, Engstrand L, Munkholm P, Nielsen OH, Rogler G, Simrén M, Öhman L, Vatn MH, Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):71–83. doi: 10.1111/apt.13236.
75. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarra-brayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813–22. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313235.
76. Montassier E, Al-Ghalith GA, Hillmann B, Viskocil K, Kabage AJ, McKinlay CE, Sadowsky MJ, Khoruts A, Knights D. CLOUD: a non-parametric detection test for microbiome outliers. *Microbiome*. 2018;6(1):137. doi: 10.1186/s40168-018-0514-4.



77. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486.
78. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfé A, Maguire A, Mulcahy HE, Doherty G, O'Donoghue D, Hyland J, Ross RP, Coffey JC, Sheahan K, Cotter PD, Shanahan F, Winter DC, O'Connell PR. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut*. 2015;64(10):1553–61. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307873.
79. Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017;8:108. doi: 10.3389/fmicb.2017.00108.
80. Gerber GK. The dynamic microbiome. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4131–9. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.037.
81. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786–805. doi: 10.3390/nu6125786.
82. Flores GE, Caporaso JG, Henley JB, Rideout JR, Domogala D, Chase J, Leff JW, Vázquez-Baeza Y, Gonzalez A, Knight R, Dunn RR, Fierer N. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. *Genome Biol*. 2014;15(12):531. doi: 10.1186/s13059-014-0531-y.
83. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. *PLoS One*. 2012;7(2):e30126. doi: 10.1371/journal.pone.0030126.
84. Zaneveld JR, McMinds R, Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol*. 2017;2:17121. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.121.
85. Gonze D, Coyte KZ, Lahti L, Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:41–9. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.004.
86. Arnold VI. *Catastrophe Theory*. 3rd edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. 150 p. doi: 10.1007/978-3-642-58124-3.
87. Gibbons SM, Kearney SM, Smillie CS, Alm EJ. Two dynamic regimes in the human gut microbiome. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(2):e1005364. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005364.
88. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, Erdman SE, Alm EJ. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*. 2014;15(7):R89. doi: 10.1186/gb-2014-15-7-r89.
89. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(10):630–8. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58.
90. Donskey CJ, Hujer AM, Das SM, Pultz NJ, Bonomo RA, Rice LB. Use of denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the stool microbiota of hospitalized patients. *J Microbiol Methods*. 2003;54(2):249–56. doi: 10.1016/S0167-7012(03)00059-9.
91. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3.
92. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010;5(3):e9836. doi: 10.1371/journal.pone.0009836.
93. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
94. Reinisch W. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2017;35(1–2):123–6. doi: 10.1159/000449092.
95. Sitkin S, Pokrotnieks J. Clinical Potential of Anti-inflammatory Effects of Faecalibacterium prausnitzii and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018. doi: 10.1093/ibd/izy258. [Epub ahead of print].
96. Lavelle A, Lennon G, Winter DC, O'Connell PR. Colonic biogeography in health and ulcerative colitis. *Gut Microbes*. 2016;7(5):435–42. doi: 10.1080/19490976.2016.1216748.
97. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease—avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):26–42. doi: 10.1111/apt.14384.
98. Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Pantangia DV, Lawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
99. Prideaux L, Kang S, Wagner J, Buckley M, Mahar JE, De Cruz P, Wen Z, Chen L, Xia B, van Langenberg DR, Lockett T, Ng SC, Sung JJ, Desmond P, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2906–18. doi: 10.1097/01.MIB.0000435759.05577.12.
100. Fedorak RN, Ismond KP. Practical considerations and the intestinal microbiome in disease: antibiotics for IBD therapy. *Dig Dis*. 2016;34(1–2):112–21. doi: 10.1159/000443014.
101. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, Batard E, Knights D, Montassier E. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332–45. doi: 10.1111/apt.14451.
102. Marchesi JR. Shifting from a gene-centric to metabolite-centric strategy to determine the core gut microbiome. *Bioeng Bugs*. 2011;2(6):309–14. doi: 10.4161/bbug.2.6.17235.
103. Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):803–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.803.
104. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Lazebnik LB, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Avalueva EB, Seliverstov PV, Utsal VA, Komlichenko EV. Gut microbial and endogenous metabolite alterations in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;7(7):4–50. Russian.
105. Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW, Ananthakrishnan AN, Andrews E, Barron G, Lake K, Prasad M, Sauk J, Stevens B, Wilson RG, Braun J, Denson LA, Kugathasan S, McGovern DPB, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol*. 2018;3(3):337–46. doi: 10.1038/s41564-017-0089-z.
106. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota: beyond metagenomics, metatranscriptomics illuminates microbiome functionality in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(4):193–4. doi: 10.1038/nrgastro.2018.15.
107. Larsen PE, Dai Y. Metabolome of human gut microbiome is predictive of host dysbiosis. *Gigascience*. 2015;4:42. doi: 10.1186/s13742-015-0084-3.
108. Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res*. 2007;6(2):546–51. doi: 10.1021/pr060470d.
109. Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J*. 2010;4:53–8. doi: 10.2174/1874091X01004010053.
110. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benechet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296–310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.



111. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716–24. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
112. Beloborodova N, Bairamov I, Olenin A, Shubina V, Teplova V, Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J Biomed Sci*. 2012;19:89. doi: 10.1186/1423-0127-19-89.
113. Osipov GA, Verkhovtseva NV. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef Microbes*. 2011;2(1): 63–78. doi: 10.3920/BM2010.0017.
114. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–7. doi: 10.1126/science.1223813.
115. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2015;28(1):42–66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
116. Santoru ML, Piras C, Murgia A, Palmas V, Camboni T, Liggi S, Ibba I, Lai MA, Orrù S, Blois S, Loizedda AL, Griffin JL, Usai P, Caboni P, Atzori L, Manzin A. Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Sci Rep*. 2017;7(1): 9523. doi: 10.1038/s41598-017-10034-5.
117. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4): 837–48. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
118. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449(7164):811–8. doi: 10.1038/nature06245.
119. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.
120. Moya A, Ferrer M. Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. *Trends Microbiol*. 2016;24(5): 402–13. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.002.
121. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402): 207–14. doi: 10.1038/nature11234.
122. Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Shenderov BA. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;5(5):13–50. Russian.
123. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4): 289–306. doi: 10.4161/gmic.19897.
124. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(5):996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
125. Walker AW. Studying the human microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:5–32. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_2.
126. Tarasova E, Abdurasulova I, Matsulevich A, Skulyabin D, Bisaga G, Ermolenko E, Suvorov A, Klimenko V. Intestinal microbiota composition in patients with multiple sclerosis. Abstracts of 26th ECCMID Congress, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, Netherlands, 9–12 April, 2016. 2016. ESCMID eLibrary. P1001. Abstract 4608 [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/303633786_Intestinal_microbiota_composition_in_patients_with_multiple_sclerosis.
127. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Zhigalova T, Oreshko L, Suvorova M. P749. Not only butyrate-producing bacteria but possibly also Bacteroides thetaiotaomicron protects against ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(Suppl 1):S489. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.868.
128. Bagnenko SF, Zakharenko AA, Suvorov AN, Shlyk IV, Ten OA, Dzhamilov SR, Belyaev MA, Trushin AA, Natkha AS, Zaitsev DA, Vovin KN, Rybalchenko VA. Perioperative changes of colon microbiocenosis in patients with colon cancer. *Vestnik Khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2016;175(6):33–7. Russian. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-6-33-37.
129. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Avalueva E, Oreshko L, Zhigalova T, Demyanova E, Shalaeva O, Utsal V, Suvorova M, Komlichenko E. P852. A metabolomics approach to discover biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with gut microbiota dysbiosis in ulcerative colitis and Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 1):S547–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.979.
130. Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, Turroni F, Cocconi D, van Sinderen D, Ventura M. Identification of universal gut microbial biomarkers of common human intestinal diseases by meta-analysis. *FEMS Microbiol Ecol*. 2017;93(12). doi: 10.1093/femsec/fix153.
131. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
132. Rosen CE, Palm NW. Functional Classification of the Gut Microbiota: The Key to Cracking the Microbiota Composition Code: Functional classifications of the gut microbiota reveal previously hidden contributions of indigenous gut bacteria to human health and disease. *Bioessays*. 2017;39(12). doi: 10.1002/bies.201700032.
133. Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol*. 2014;22(5):267–74. doi: 10.1016/j.tim.2014.03.001.
134. Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nat Chem Biol*. 2015;11(9): 685–90. doi: 10.1038/nchembio.1864.
135. Kettle H, Louis P, Holtrop G, Duncan SH, Flint HJ. Modelling the emergent dynamics and major metabolites of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2015;17(5): 1615–30. doi: 10.1111/1462-2920.12599.
136. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017;551(7682):648–52. doi: 10.1038/nature24661.
137. Sitkin S, Vakhitov T, Pokrotnieks J. How to increase the butyrate-producing capacity of the gut microbiome: do IBD patients really need butyrate replacement and butyrogenic therapy? *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):881–2. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy033.
138. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011;13(5):517–26. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
139. Dumas ME. The microbial-mammalian metabolic axis: beyond simple metabolism. *Cell Metab*. 2011;13(5):489–90. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.005.
140. Wang A, Si H, Liu D, Jiang H. Butyrate activates the cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2012;142(1):1–6. doi: 10.3945/jn.111.148155.
141. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104–19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x.
142. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1–8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
143. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio*. 2014;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14.



144. Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1926–40. doi: 10.1093/ibd/izy182.
145. Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor-dependent repression of claudin-2. *J Immunol*. 2017;199(8):2976–84. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
146. Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):684–95. doi: 10.1002/ibd.21108.
147. Boesmans L, Ramakers M, Arijis I, Windey K, Vanhove S, Schuit F, Rutgeerts P, Verbeke K, De Preter V. Inflammation-induced downregulation of butyrate uptake and oxidation is not caused by a reduced gene expression. *J Cell Physiol*. 2015;230(2):418–26. doi: 10.1002/jcp.24725.
148. Kumar A, Alrfai WA, Borthakur A, Dudeja PK. Lactobacillus acidophilus counteracts enteropathogenic E. coli-induced inhibition of butyrate uptake in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(7):G602–7. doi: 10.1152/ajpgi.00186.2015.
149. Hulin SJ, Singh S, Chapman MA, Allan A, Langman MJ, Eggo MC. Sulphide-induced energy deficiency in colonic cells is prevented by glucose but not by butyrate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(2):325–31. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01164.x.
150. Reichardt N, Vollmer M, Holtrop G, Farquharson FM, Wefers D, Bunzel M, Duncan SH, Drew JE, Williams LM, Milligan G, Preston T, Morrison D, Flint HJ, Louis P. Specific substrate-driven changes in human faecal microbiota composition contrast with functional redundancy in short-chain fatty acid production. *ISME J*. 2018;12(2):610–22. doi: 10.1038/ismej.2017.196.
151. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65(3):415–25. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
152. Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo VA, Langella P, Chatel JM. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from Faecalibacterium prausnitzii shows a protective effect on DNBS and DSS-induced colitis model in mice through inhibition of NF- κ B pathway. *Front Microbiol*. 2017;8:114. doi: 10.3389/fmicb.2017.00114.
153. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e121. doi: 10.1038/nutd.2014.23.
154. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40. doi: 10.1194/jlr.R036012.
155. Lewis SJ, Heaton KW. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut*. 1997;41(2):245–51. doi: 10.1136/gut.41.2.245.
156. Boets E, Deroover L, Houben E, Vermeulen K, Gomand SV, Delcoul JA, Verbeke K. Quantification of in vivo colonic short chain fatty acid production from inulin. *Nutrients*. 2015;7(11):8916–29. doi: 10.3390/nu7115440.
157. van der Beek CM, Bloemen JG, van den Broek MA, Lenaerts K, Venema K, Buurman WA, Dejong CH. Hepatic uptake of rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentrations in humans. *J Nutr*. 2015;145(9):2019–24. doi: 10.3945/jn.115.211193.
158. Louis P, Duncan SH, McCrae SI, Millar J, Jackson MS, Flint HJ. Restricted distribution of the butyrate kinase pathway among butyrate-producing bacteria from the human colon. *J Bacteriol*. 2004;186(7):2099–106. doi: 10.1128/JB.186.7.2099-2106.2004.
159. Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic butyrate-producing communities in humans: an overview using Omics data. *mSystems*. 2017;2(6). pii: e00130-17. doi: 10.1128/mSystems.00130-17.
160. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):482–9. doi: 10.1128/CMR.00106-13.
161. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):213–24. doi: 10.1111/apt.14173.
162. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):389–400. doi: 10.1111/apt.14203.
163. Jacobi CA, Malfertheiner P. Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor): new insights into an old probiotic bacterium. *Dig Dis*. 2011;29(6):600–7. doi: 10.1159/000333307.
164. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1567–74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x.
165. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 05 September 2018].
166. Laurell A, Sjöberg K. Prebiotics and synbiotics in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):477–85. doi: 10.1080/00365521.2016.1263680.
167. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):427–33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x.
168. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:398585. doi: 10.1155/2015/398585.
169. Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdrachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci*. 2017;472(1):8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.
170. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, Villotti G, Di Giulio E, Frieri G, Marcheggiano A, Pallone F, Caprilli R, Torsoli A. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci*. 2000;45(5):976–81. doi: 10.1023/A:1005537411244.
171. Assisi RF, GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(3):231–8.
172. Sitkin S, Tkachenko E, Vakhitov T, Oreshko L, Zhigalova T. P399. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(Suppl 1):S232. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60519-5.
173. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci*



- U S A. 2014;111(6):2247–52. doi: 10.1073/pnas.1322269111.
174. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102–9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
175. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, Gevers D, Ting A, Robson SC, Moss AC. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2182–90. doi: 10.1097/MIB.0000000000000893.
176. Blumstein DT, Levy K, Mayer E, Harte J. Gastrointestinal dysbiosis. *Evol Med Public Health*. 2014;2014(1):163. doi: 10.1093/emph/eou029.
177. Wang HG, Liu SP, Ma TH, Yan W, Zhou JF, Shi YT, Shen P, Yang XZ, Wu SN. Fecal microbiota transplantation treatment for refractory ulcerative colitis with allergy to 5-aminosalicylic acid: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0675. doi: 10.1097/MD.00000000000010675.
178. Martin FP, Su MM, Xie GX, Guiraud SP, Kussmann M, Godin JP, Jia W, Nydegger A. Urinary metabolic insights into host-gut microbial interactions in healthy and IBD children. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3643–54. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3643.
179. Qu D, Shen L, Liu S, Li H, Ma Y, Zhang R, Wu K, Yao L, Li J, Zhang J. Chronic inflammation confers to the metabolic reprogramming associated with tumorigenesis of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(4):237–44. doi: 10.1080/15384047.2017.1294292.
180. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513–9. doi: 10.1126/science.aal3535.
181. Abraham BP, Quigley EMM. A probiotic for ulcerative colitis: the culture wars continue. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1678–80. doi: 10.1007/s10620-018-5097-1.

Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy

S.I. Sitkin^{1,2} • T.Ya. Vakhitov¹ • E.V. Demyanova¹

The altered gut microbiome (dysbiosis) is involved in the pathogenesis of most non-infectious gastrointestinal diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD), irritable bowel syndrome, colorectal cancer, celiac disease, hepatic encephalopathy, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, cholelithiasis and others. The molecular aspects of the interaction between dysbiotic microbiota and host immune system are considered in the context of IBD pathogenesis. The authors do provide original interpretations of the concepts of taxonomic (microbiological) and metabolic (functional) dysbiosis. Special attention is paid to the hypothesis that gut dysbiosis is caused not so much by structural changes in the microbiome as by alterations in microbial metabolism. Thus, the metabolome is a greater predictor of dysbiosis, than the taxonomic composition of the microbiome. It is important to consider dysbiotic changes in the gut microbiota in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, since they may significantly affect the course and prognosis of IBD. Factors hampering the microbiota assessment in clinical practice are discussed in detail, and advanced dysbiosis tests, including the GA-map Dysbiosis Test (GA-test) and the Colonoflor-16 Test, are described. By means of clinical studies it

is demonstrated that a reduction in the genetic capacity of the microbiome for butyrate synthesis, together with an increase in pathobionts and a decrease in microbial diversity, is an important and necessary feature of dysbiosis in IBD patients. Thus, the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase (BCoAT) gene level can be considered as a valuable biomarker to assess gut microbiota function in clinical practice. In conclusion, approaches to correct gut dysbiosis using probiotics, prebiotics, metabiotics and fecal microbiota transplantation as an addition to conventional treatment in IBD are critically discussed.

Key words: butyrate, butyric acid, Crohn's disease, gut dysbiosis, gut microbiota, inflammatory bowel disease, metabiotics, metabolome, microbiome, ulcerative colitis

For citation: Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396–425. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.

Received 05 September 2018;
accepted 28 September 2018

Stanislav I. Sitkin – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology¹; Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics²
✉ 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 498 48 56. E-mail: drsitkin@gmail.com

Timur Ya. Vakhitov – ScD in Biology, Head of the Laboratory of Microbiology¹

Elena V. Demyanova – PharmD, PhD, Deputy Head of the Laboratory of Microbiology¹

¹ State Research Institute of Highly Pure Biopreparations; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevsky prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.



Клинические рекомендации

Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона)

Абдулганиева Д.И.¹ • Бакулев А.Л.² • Белоусова Е.А.³ • Знаменская Л.Ф.⁴ • Коротаева Т.В.⁵ • Круглова Л.С.⁶ • Кохан М.М.⁷ • Лиля А.М.⁵ • Хайрутдинов В.Р.⁸ • Халиф И.Л.⁹ • Хобейш М.М.¹⁰

Псориаз, псориатический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным заболеваниям, для которых характерны единые генетические маркеры, определяющие общность патогенеза и сходные иммунологические нарушения. В частности, полиморфизмом гена *IL23R* обусловлен сигнальный ИЛ12/23-путь иммунопатогенеза указанных заболеваний. Общность патогенеза, в свою очередь, определяет высокий риск и частоту сочетанной патологии. Незнание врачами этих особенностей иммуновоспалительных заболеваний приводит к отсутствию междисциплинарного взаимодействия, поздней диагностике одного из заболеваний и полипрогмазии, поскольку лечение назначается каждым специалистом (дерматологом, ревматологом, гастроэнтерологом) независимо. В этой связи чрезвычайно актуальными становятся вопросы мультидисциплинарного подхода к проблеме, что должно способствовать более раннему установлению диагноза и подбору адекватной терапии, оптимальной для всех заболеваний, участвующих в развитии патологического процесса, с учетом общих механизмов их развития. Таким образом, назрела необходимость создания междисциплинарной рабочей группы, состоящей из ведущих специалистов Российской Федерации в области ревматологии, дерматологии и гастроэнтерологии, для подготовки единой платформы и выработки общей позиции в отношении сочетанной иммуновоспалительной патологии. По инициативе Ассоциации ревматологов России (АРР), Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника (РОВЗК) такая группа была сформирована из 11 специалистов в соответствии с их научным авторитетом в данной области. Основными

целями Рабочей группы была разработка универсального междисциплинарного опросника по выявлению признаков иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, ПсА, ВЗК), а также разработка проекта междисциплинарных рекомендаций по ранней диагностике, методам оценки активности и показаниям к применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориаз, ПсА, ВЗК). **Процесс формирования междисциплинарных рекомендаций.** Рабочая группа разработала проект рекомендаций с современной доказательной базой и выдвинула предложения по междисциплинарному опроснику. Был сформирован Экспертный совет из специалистов – дерматологов, ревматологов, гастроэнтерологов. Каждое положение предложенных рекомендаций обсуждалось на междисциплинарном Экспертном совете и затем принималось простым большинством голосов при открытом голосовании на Вторых Всероссийских дебатах «Дерматология, Ревматология, Гастроэнтерология. Фокус на междисциплинарные взаимодействия» (Москва, 12–13 декабря 2017 г.). **Результаты. 1.** Создан универсальный междисциплинарный опросник по выявлению клинических признаков иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, ПсА, ВЗК). В нем сформулированы основные вопросы, ответы на которые нужны врачу-специалисту (дерматологу, ревматологу или гастроэнтерологу), чтобы заподозрить сочетанную патологию и направить пациента к врачу соответствующего профиля. Вопросник состоит из трех частей, каждая из которых включает вопросы, задаваемые пациенту для выявления симптомов псориаза, ПсА и ВЗК. **2.** Разработан алгоритм взаимодействия дерматологов, ревматологов и гастроэнтерологов по оптимальному ведению пациента с сочетанными иммуновоспалительными

заболеваниями. **3.** Определены цели терапии иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, ПсА, болезнь Крона) согласно концепции «Лечение до достижения цели» (treat-to-target: T2T). **4.** Сформулированы критерии оценки активности и тяжести иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, ПсА, болезнь Крона). **5.** Определены показания к назначению ГИБП; факторы, влияющие на выбор терапии; критерии оценки эффективности ГИБП; показания к смене ГИБП при первичной или вторичной неэффективности препарата. **Заключение.** В соответствии с результатами обсуждения со специалистами из разных регионов Российской Федерации и решением Совета экспертов планируется валидация опросника, после чего изложенные в настоящем проекте положения будут включены в клинические рекомендации по ведению пациентов с псориазом, ПсА и болезнью Крона.

Ключевые слова: междисциплинарные рекомендации, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит

Для цитирования: Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Знаменская ЛФ, Коротаева ТВ, Круглова ЛС, Кохан ММ, Лиля АМ, Хайрутдинов ВР, Халиф ИЛ, Хобейш ММ. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):426–44. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.

Поступила 15.08.2018;
принята к публикации 02.10.2018



Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии¹

Бакулев Андрей Леонидович – д-р мед. наук, профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии²

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей³

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

Знаменская Людмила Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела дерматологии⁴

Коротаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориазического артрита⁵

✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 319 25 71. E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии⁶

Кохан Муза Михайловна – д-р мед. наук, профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии⁷

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, профессор, директор⁸

Хайрутдинов Владислав Ринатович – д-р мед. наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней⁹

Халиф Игорь Львович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных заболеваний кишечника⁹

Хобейш Марианна Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, руководитель Центра генно-инженерной биологической терапии¹⁰

✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 338 71 72. E-mail: mkhobeysh@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России; 107076, г. Москва, ул. Короленко, 3, Российская Федерация

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

⁶ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация

⁷ ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»; 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России; 191044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация

⁹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, Москва, ул. Саляма Адила, 2, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

1. Предпосылки создания рекомендаций

Псориаз, псориазический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические и иммунологические факторы развития, в частности генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ) 23R, определяющий сигнальный ИЛ12/23-путь иммунопатогенеза [1–6].

В связи с высоким риском развития у одного пациента нескольких иммуновоспалительных заболеваний крайне актуальны их ранняя диагностика и адекватная терапия [7–11]. По данным разных авторов, у 30% пациентов с псориазом диагностируется ПсА [12]. Отмечено, что позднее выявление ПсА – фактор риска развития деструкции суставов и снижения качества жизни больных [13]. Псориаз и ПсА ассоциируются с повышенным риском возникновения широкого спектра коморбидных иммуновоспалительных заболеваний, включая ВЗК [10]. Датское когортное исследование продемонстрировало повышение риска ВЗК, особенно язвенного колита, у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией [14]. По данным регистра PSOLAR, у пациентов с псориазом и ПсА общая распространенность ВЗК составила 2,3% [15]. Когортное исследование пациентов с ВЗК показало, что активная стадия болезни Крона (БК) ассоциирована со следующими иммуновоспалительными заболеваниями, частота которых составила: периферический артрит – 33%, афтозный стоматит – 10%, увеит – 6%, анкилозирующий спондилоартрит – 6%, псориаз – 2% [16]. На основе анализа двух баз данных США установлено: при ВЗК повышены риски развития псориаза (в 1,5 раза), ПсА (почти в 2,5 раза) и всех мышечно-скелетных иммуновоспалительных заболеваний (более чем в 3 раза), особенно высоки риски этих заболеваний при БК [17].

Было принято решение сформировать междисциплинарную Рабочую группу для создания совместных рекомендаций по диагностике и лечению иммуновоспалительных заболеваний – псориаза, ПсА, БК.

2. Основные цели Рабочей группы

Главной целью была разработка проекта междисциплинарных рекомендаций по ранней диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса и показаниям к применению генно-инженерных биологических



препаратов (ГИБП) у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориаз, ПсА, БК).

3. Процесс формирования междисциплинарных рекомендаций

Экспертный совет составили специалисты – дерматовенерологи, ревматологи, гастроэнтерологи – отобранные в соответствии с их научным авторитетом в данной области. Доказательная база и проект рекомендаций были подготовлены инициативной группой, в которую вошли: Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Коротаева, Л.С. Круглова, М.М. Кохан, А.М. Лила, В.Р. Хайрутдинов, И.Л. Халиф, М.М. Хобейш.

Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете (30 октября 2017 г., Москва) и принимался простым большинством голосов при открытом голосовании на Вторых Всероссийских дебатах «Дерматология, Ревматология, Гастроэнтерология. Фокус на междисциплинарные взаимодействия» с международным участием (12–13 декабря 2017 г., Москва) при поддержке Ассоциации ревматологов России (АРР), Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, компании «Янссен» (фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»). После заседания Экспертного совета инициативная группа отредактировала проект заключения в соответствии с полученными замечаниями и предложениями. Окончательный проект заключения был согласован со всеми членами Экспертного совета.

4. Разработка универсального междисциплинарного опросника для выявления клинических признаков иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника)

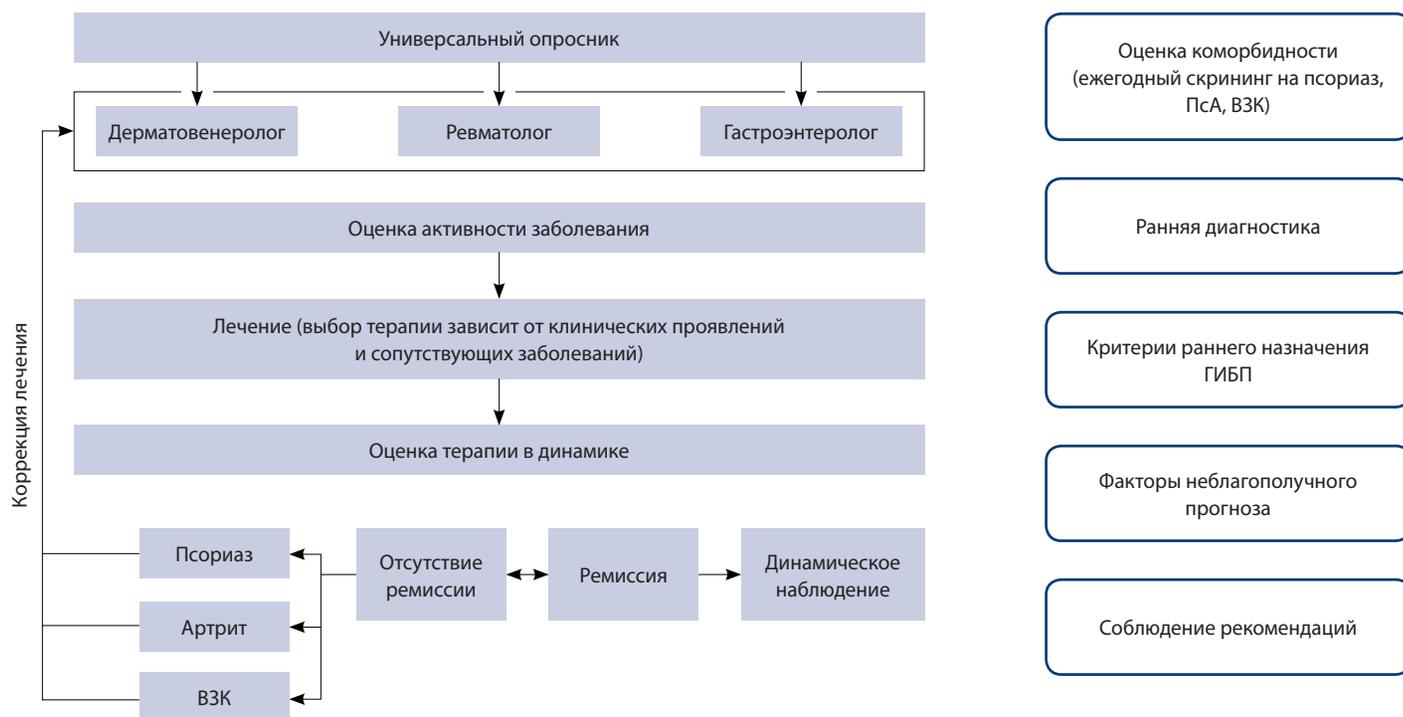
На Экспертном совете и в ходе дебатов с региональными экспертами были определены основные вопросы, необходимые для включения в междисциплинарный опросник по выявлению симптомов псориаза, ПсА, ВЗК для использования врачами-специалистами.

В ходе обсуждений на Экспертном совете и в рамках Вторых Всероссийских дебатов с региональными экспертами принят следующий вариант универсального опросника (табл. 1).

Таблица 1. Универсальный опросник по выявлению признаков иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника)

Терапевтическая область	Да	Нет
Дерматовенерология		
1. Бывают ли у вас длительно существующие высыпания на коже с элементами шелушения?		
2. Есть ли у вас шелушение и высыпания на коже волосистой части головы?		
3. Был ли вам когда-либо поставлен диагноз «псориаз»? Имеется ли псориаз у родственников?		
4. Имеются ли у вас изменения ногтей?		
Направление на консультацию к дерматовенерологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии высыпаний на коже, но подтвержденном диагнозе ПсА и/или ВЗК – повторный скрининг при появлении кожного поражения или через 1 год		
Ревматология		
1. Отмечались ли у вас когда-либо боль, и/или припухлость, и/или утренняя скованность суставов?		
2. Были ли у вас когда-либо покраснение, боль, припухлость всего пальца кисти руки и/или стопы?		
3. Испытывали ли вы когда-либо боль в пятках при ходьбе?		
4. Отмечались ли у вас когда-либо боль и/или скованность в любом отделе позвоночника ночью или утром?		
Направление на консультацию к ревматологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии признаков поражения костно-суставной системы, но подтвержденном диагнозе псориаза и/или ВЗК – повторный скрининг при появлении жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата или через 1 год		
Гастроэнтерология		
<i>Основные вопросы</i>		
1. Бывают / были ли у вас повторяющиеся боли в животе?		
2. Отмечается ли у вас периодически жидкий стул?		
3. Бывает ли у вас примесь крови в стуле?		
<i>Дополнительные вопросы</i>		
1. Отмечается ли у вас снижение массы тела без видимой причины?		
2. Бывает ли у вас повышение температуры без видимой причины?		
3. Был ли у Вас парапроктит?		
4. Наблюдается ли у Вас анемия (снижение гемоглобина) без видимой причины?		
Направление на консультацию к гастроэнтерологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на один основной и один дополнительный вопросы. При отсутствии признаков поражения желудочно-кишечного тракта, но подтвержденном диагнозе ПсА и/или псориаза – повторный скрининг в случае появления жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта или через 1 год		

ПсА – псориатический артрит, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника



Алгоритм оптимального ведения пациента с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит – ПсА, воспалительные заболевания кишечника – ВЗК); ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Учитывая, что применение опросника потенциально улучшит диагностику псориаза, ПсА и ВЗК в клинической практике, эксперты всех уровней понимают, что это будет способствовать назначению персонализированного лечения, в первую очередь ГИБП.

Алгоритм взаимодействия дерматовенерологов, ревматологов и гастроэнтерологов по оптимальному ведению пациента с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, ПсА, ВЗК) дан на рисунке.

5. Практические вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона)

На Экспертном совете и в ходе Вторых Всероссийских дебатов обсуждали следующие практические вопросы терапии с применением ГИБП:

1) цели терапии иммуновоспалительных заболеваний согласно концепции «Лечение до достижения цели – Treat to Target (T2T)» (псориаз, ПсА, БК);

2) критерии оценки активности и тяжести псориаза, ПсА, БК;

3) показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА, БК;

4) факторы, влияющие на выбор ГИБП при псориазе, ПсА, БК;

5) критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА, БК;

6) показания к смене ГИБП при первичной или вторичной неэффективности препарата.

5.1. Цели терапии согласно концепции «Лечение до достижения цели – T2T» (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) (табл. 2) Концепция «Лечение до достижения цели – T2T» направлена на достижение клинической ремиссии или низкой / минимальной активности болезни, а в случае БК – не только клинической, но и эндоскопической ремиссии. При этом данная стратегия подразумевает разработку врачом такого плана ведения пациента, который позволит безопасно достичь указанных целей [18, 19].

В связи с этим принципиальной представляется разработка единых подходов к оценке



Таблица 2. Цели терапии в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели – Т2Т» (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона)

Заболевание	Цели терапии
Псориаз [20–22]	Уменьшение тяжести и распространенности псориаза до состояния чистой или почти чистой кожи (PASI ≤ 3, BSA ≤ 1 или достижение ответа PASI 75 по сравнению с началом терапии) Улучшение качества жизни больных (DLQI ≤ 5)
ПсА [23–25]	Достижение ремиссии или минимальной активности заболевания. Ремиссия определяется как отсутствие любых клинических проявлений ПсА – артрита, энтезита, спондилита, дактилита, внесуставных проявлений и лабораторных признаков воспаления (DAPSA ≤ 4). Минимальной активностью заболевания считается наличие любых 5 из 7 нижеследующих критериев: ЧБС (из 68) ≤ 1; ЧПС (из 66) ≤ 1; PASI ≤ 1 балла или BSA ≤ 3%; ОБП ≤ 15 мм; ОЗП ≤ 20 мм; HAQ ≤ 0,5; число воспаленных энтезисов ≤ 1
БК [26–28]	Достижение клинической ремиссии (оценивается каждые 3 месяца до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 месяцев после наступления клинической ремиссии): отсутствие симптомов, сообщаемых пациентом (PRO), в том числе нормализация стула, исчезновение абдоминальной боли; отсутствие клинических симптомов, оцененных врачом Достижение эндоскопической ремиссии: заживление слизистой оболочки кишки (отсутствие язв по данным илеоколоноскопии). Оценивается через 6–9 месяцев после начала терапии: отсутствие признаков воспаления по данным КТ и МРТ <i>Биомаркеры:</i> СРБ и фекальный кальпротектин – дополнительные маркеры оценки воспаления (на настоящем этапе не являются основной целью)

ПсА – псориатический артрит, БК – болезнь Крона; PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза; BSA (Body Surface Area) – общая площадь поражения при псориазе; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни; DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности ПсА; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОБП – оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале; ОЗП – оценка активности заболевания пациентом; HAQ (Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни; PRO – patient reported outcomes; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; СРБ – С-реактивный белок

Таблица 3. Критерии оценки активности псориаза, псориатического артрита, болезни Крона

Псориаз [21, 29, 30]	ПсА [31–33]	БК [34]
PASI	DAS	CDAI
BSA	DAS28 – СОЭ	
DLQI	DAS28 – СРБ	
NAPSI	DAPSA	
	BASDAI	
	Модифицированный индекс LEI	
	Число дактилитов	
	HAQ	

ПсА – псориатический артрит; БК – болезнь Крона; PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза; BSA (Body Surface Area) – общая площадь поражения при псориазе; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни; NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс для оценки состояния ногтей пластин; DAS (Disease Activity Score) – индекс активности болезни; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности ПсА; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита; LEI (Leeds Enthesitis Index) – энтезиальный индекс; HAQ (Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни; CDAI (Crohn's Disease Activity Index), или индекс Беста, – индекс активности БК
Эксперты отнесли индекс DAPSA к наиболее выполнимым в клинической практике. Индексы описаны в прил. 1

активности заболевания и ответа на терапию при псориазе, ПсА и БК.

5.2. Критерии оценки активности псориаза, псориатического артрита, болезни Крона

См. табл. 3.

5.3. Показания к назначению генно-инженерной биологической терапии при псориазе, псориатическом артрите, болезни Крона

См. табл. 4.

5.4. Факторы, влияющие на выбор генно-инженерных биологических препаратов

1. Клиническая форма заболевания
2. Наличие перекрестной иммуновоспалительной патологии (например, ВЗК, увеит)
3. Наличие сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения стандартной терапии (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, депрессия и др.)
4. Наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и др.)
5. Режим дозирования, способ введения препарата
6. Иммуногенность
7. Возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП
8. Возможность длительного применения препарата (потенциальная «выживаемость» или ожидаемая устойчивость эффекта терапии)
9. Скорость наступления терапевтического эффекта
10. Планирование беременности
11. Стоимость
12. Доступность
13. Предпочтения пациента



Таблица 4. Показания к назначению генно-инженерных биологических препаратов

Псориаз	ПсА	БК
Средняя и тяжелая степени псориаза (BSA > 10 или PASI > 10 и DLQI > 10) при отсутствии клинического эффекта системных БПВП и методов фототерапии (ЦС, ацитретин, МТ и ПУВА-терапия) в адекватной терапевтической дозе в течение 3 месяцев и более либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению	Умеренная или высокая активность ПсА, сохраняющаяся на фоне терапии МТ либо другими БПВП и/или тсБПВП в адекватной терапевтической дозе на протяжении 3 месяцев и более, или непереносимость этих препаратов, а также наличие эрозий суставов, значительных нарушений функциональных индексов качества жизни (HAQ)	Активная БК любой локализации, тяжелое или среднетяжелое течение с формированием стероидозависимости или стероидрезистентности либо при неэффективности иммуносупрессоров (тиопуринов или МТ) и в случаях развития рецидива через 3–6 месяцев после отмены ГК на фоне АЗА/6-МП или без них. БК с любыми внекишечными проявлениями, включая псориаз, ПсА
Проблемная локализация резистентных к терапии псориазических высыпаний (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы), наличие сопутствующего активного прогрессирующего ПсА	Активный спондилит (BASDAI > 4) и/или наличие функциональных нарушений в отсутствие эффекта от лечения двумя НПВП в адекватных дозах в течение 4 недель	Перианальная БК: для поддержания ремиссии Перианальная БК: сложные свищи
Сопутствующий активный прогрессирующий ПсА	Наличие множественных энтезопатий или энтезитов пяточных областей с ограничением функции и отсутствием эффекта от лечения НПВП, всГК	Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК
Тяжелая степень псориазической ониходистрофии	Упорные множественные дактилиты с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, всГК, БПВП, тсБПВП	
Развитие рецидива псориаза в течение 3 месяцев после отмены БПВП или ПУВА-терапии	Больным без предшествующего опыта применения БПВП при наличии ПсА высокой степени активности, факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, суставные эрозии, повышение СОЭ / СРБ, предшествующий прием ГК), клинически значимого псориаза по оценке дерматовенеролога ГИБП назначают одновременно с БПВП (в первую очередь с МТ)	
Факторы неблагоприятного прогноза: выраженная псориазическая ониходистрофия, «проблемная» локализация высыпаний на коже	Факторы неблагоприятного прогноза: полиартрит (≥ 5 ЧБС / ЧПС), наличие эрозий на рентгенограмме, повышение СОЭ / СРБ, дактилит, функциональные нарушения	Факторы неблагоприятного прогноза: возраст < 40 лет, перианальное поражение, стенозирующая форма, вовлечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, потребность в ГК в дебюте болезни, отсутствие заживления слизистой оболочки после достижения клинической ремиссии, курение, наличие эпителиоидных гранулем, наличие сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний

ПсА – псориазический артрит; БК – болезнь Крона; BSA (Body Surface Area) – общая площадь поражения при псориазе; PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ЦС – циклоспорин; МТ – метотрекат; HAQ (Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикостероиды; всГК – глюкокортикостероиды, вводимые внутривенно; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; АЗА/6-МП – азатиоприн/6-меркаптопурин

Градации клинической активности псориаза и ПсА даны в прил. 2

Соотношение риск/польза, связанное с применением того или иного ГИБП, определяет лечащий врач исходя из клинической ситуации.

По мнению экспертов, также необходимо учитывать следующие факторы: потенциальный риск развития побочных эффектов на фоне использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), инфекционные осложнения, туберкулез, вирусные гепатиты В и С в активной стадии, комбинированная или монотерапия ГИБП.

5.5. Критерии оценки эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при псориазе, псориазическом артрите, болезни Крона. См. табл. 5.

Псориаз. При длительном применении ГИБП в случае эффективного лечения и хорошей переносимости терапию следует продолжать в той же дозе и по той же схеме. Прекращение приема ГИБП не рекомендовано. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, ПсА высок

**Таблица 5.** Критерии оценки эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при псориазе, псориатическом артрите, болезни Крона

Псориаз	ПсА	БК
<p>Достижение PASI 75 и DLQI \leq 5 в качестве минимально приемлемых целей терапии. PASI \geq 50 и $<$ 75 как промежуточный результат терапии, с DLQI \leq 5.</p> <p>Отсутствие улучшения кожного процесса на 50% и более от исходного состояния (не достигнут PASI 50) или отсутствие снижения DLQI $<$ 5 после лечения определяет смену выбранного препарата</p>	<p>Ответ по критериям PsARC: улучшение 2 из следующих 4 показателей, один из которых ЧБС/ЧПС:</p> <p>Общая оценка активности заболевания пациентом (по шкале Likert: отлично – 0, хорошо – 1, удовлетворительно – 2, плохо – 3, очень плохо – 4)</p> <p>Общая оценка активности заболевания врачом (по шкале Likert)</p> <p>ЧБС (из 68) – улучшение на $>$ 30%</p> <p>ЧПС (из 66) – улучшение на $>$ 30%</p> <p>Обязательно должно быть снижение ЧБС/ЧПС на 30% и более, при этом не должно наблюдаться ухудшения какого-либо критерия</p>	<p>Достижение клинической ремиссии: CDAI $<$ 150</p>
<p>Оценка DLQI является существенной в качестве цели терапии лишь в случае, если абсолютный PASI $>$ 3 и/или PGA $>$ 0/1. Значения абсолютного PASI лучше коррелируют с DLQI, чем относительное улучшение PASI</p>	<p>Уменьшение BASDAI на 50% (BASDAI 50)</p>	<p>Достижение эндоскопической ремиссии: заживление слизистой оболочки кишки, отсутствие язв при илеоколоноскопии, индекс SES-CD $<$ 3, отсутствие воспаления стенки кишечника по данным КТ/МРТ (если илеоколоноскопия не может быть выполнена или процесс локализован в тонкой кишке)</p>
<p>Снижение индекса NAPSI \geq 50</p>	<p>Изменение счета энтезитов (баллов) по индексу LEI* по сравнению с исходным.</p> <p>Уменьшение числа пальцев с дактилитом.</p> <p>Результаты HAQ*: умеренное клиническое улучшение (0,36 $<$ HAQ $<$ 0,8 балла); выраженное клиническое улучшение (HAQ $>$ 0,8 балла)</p>	

Псориаз/ПсА: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется проводить через 3–6 месяцев после начала лечения.

БК: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется проводить каждые 3 месяца до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 месяцев после наступления клинической ремиссии**. Эндоскопическая ремиссия оценивается через 6–9 месяцев после начала терапии. В отсутствие эффекта состояние рассматривается как первичная неэффективность терапии, следует принять решение о смене ГИБП с учетом показаний

ПсА – псориатический артрит; БК – болезнь Крона; PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни; PGA (Physician Global Assessment) – глобальная оценка псориаза врачом; NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс для оценки состояния ногтевых пластин; PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) – критерии ответа на терапию при ПсА; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита; LEI (Leeds Enthesitis Index) – энтезальный индекс; HAQ (Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни; CDAI (Crohn's Disease Activity Index), или индекс Беста, – индекс активности БК; SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) – эндоскопический индекс активности БК [34]; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

* См. прил. 1

** В настоящее время имеются ограниченные данные рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований о сроках наступления ремиссии и ее длительности при отмене ГИБП. В связи с этим эксперты рекомендуют принимать персонализированные решения с учетом активности и тяжести псориаза, ПсА, БК

риск рецидива при прекращении терапии. При возобновлении терапии ГИБП прежняя эффективность достигается с большим трудом. При прерывистой терапии ГИБП возрастает риск образования нейтрализующих антител.

ПсА. В случае наличия эффекта лечение следует продолжать, при достижении стойкого ответа в течение не менее 6 месяцев возможно изменение дозы и режимов введения ГИБП. Вопрос о том, как долго можно применять терапию ГИБП, в ревматологии окончательно не решен.

БК. При достижении клинической и эндоскопической ремиссии рекомендован переход на длительное (многолетнее) поддерживающее лечение ГИБП.

6. Условия перехода с системной терапии / базисных противовоспалительных препаратов на терапию генно-инженерными биологическими препаратами [35]

Общие вопросы

- Рекомендации по переводу пациента на ГИБП различаются в зависимости от причины смены терапии по медицинским и немедицинским показаниям
- При необходимости перехода на ГИБП вследствие небезопасности дальнейшего продолжения системной терапии / БПВП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров



Таблица 6. Рекомендации по применению системной терапии или базисных противовоспалительных препаратов при назначении генно-инженерных биологических препаратов

Псориаз	ПсА	БК
<p>После назначения терапии ГИБП в течение 12–16 недель постепенно отменить или уменьшить дозу БПВП.</p> <p>В ряде случаев системная терапия / БПВП отменяется перед назначением ГИБП</p>	<p>ГИБП назначаются при неэффективности предшествующего приема синтетических БПВП (МТ, сульфасалазин, лефлуномид, ЦС) или таргетных синтетических БПВП (апемиласт, тофацитиниб). Целесообразность комбинированного применения БПВП и ГИБП с целью повышения эффективности терапии в рандомизированных клинических исследованиях не доказана. Есть единичные наблюдения о сочетанном использовании адалимумаба и ЦС (что улучшило ответ на псориаз по PASI 75), а также апемиласта и устекинумаба. В связи с этим в клинической практике неэффективный БПВП обычно отменяется, и назначается монотерапия ГИБП. Среди БПВП исключение составляет МТ, который рекомендуется сочетать с ГИБП в максимально переносимой дозе, но не менее 12,5 мг в неделю, для снижения иммуногенности. В случае невозможности использования МТ предпочтительным является применение наименее иммуногенного ГИБП (этанерцепт, цертолизумаба пэгол, устекинумаб, секукинумаб).</p>	<p>При переводе на ГИБП одной из основных целей является отмена ГК и достижение бесстероидной ремиссии.</p> <p>Системные ГК следует отменять постепенно, в среднем в течение 12 недель.</p> <p>Эффективность лечения при назначении инфликсимаба выше при сочетании с АЗА. Для других ингибиторов фактора некроза опухоли-α и для ведолизумаба более высокая эффективность комбинированной терапии с АЗА не доказана, но такая терапия может быть назначена по индивидуальным показаниям на усмотрение лечащего врача</p>

Переключение с ацитретина: может быть выполнено без «отмывочного» периода

Переключение с ЦС: может быть выполнено без «отмывочного» периода. Короткий период совместного применения с ГИБП (на протяжении 2–8 недель) может рассматриваться для уменьшения риска рецидива у пациентов с недостаточным ответом на препарат; но этот период должен быть максимально коротким, а дозу ЦС следует снизить

Переключение с МТ, сульфасалазина, лефлуномида: может быть выполнено без «отмывочного» периода

ПсА – псориазический артрит; БК – болезнь Крона; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикостероиды; АЗА – азатиоприн; ЦС – циклоспорин; МТ – метотрексат

- При недостаточной эффективности системной терапии / БПВП перевод на ГИБП может быть осуществлен без перерыва или с периодом одновременного назначения двух видов терапии
 - При переходе с системной терапии / БПВП на ГИБП индукционные дозы должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.
- Показания для перевода пациента с системной терапии / БПВП на ГИБП (табл. 6)*
- Отсутствие достижения конечных целей (в соответствии с динамикой индексов тяжести процесса) при назначении системной терапии / БПВП в виде монотерапии или комбинации препаратов
 - Необходимость использования высоких доз БПВП (риск развития побочных эффектов из-за токсичности)
 - Непереносимость системной терапии / БПВП
 - Наличие у пациента сопутствующих заболеваний, которые являются противопоказанием для назначения БПВП.

7. Условия перехода с одного генно-инженерного биологического препарата на другой

Общие вопросы

- Перевод пациента с одного ГИБП на другой осуществляется в отсутствие эффективности препарата в конце индукционной фазы

(первичная неэффективность) или при снижении эффективности с течением времени (вторичная неэффективность)

- При необходимости перевода вследствие безопасности продолжения терапии ГИБП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров
- При недостаточной эффективности ГИБП перевод пациента на другой ГИБП может быть осуществлен без перерыва во время запланированного введения предыдущего ГИБП
- Дозы индукционного и поддерживающего периодов терапии должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

Подтверждение ведущей роли регуляторных цитокинов (ИЛ12 и ИЛ23) в патогенезе псориаза и ПсА привело к созданию устекинумаба (УСТ). Генетические предпосылки для возникновения псориаза обусловлены полиморфизмом генов, которые кодируют общую субъединицу p40 в цитокинах (ИЛ12β) и одну из субъединиц рецепторов ИЛ23. В международных рандомизированных клинических и когортных исследованиях, проведенных в реальной клинической практике (RWE studies), было показано, что УСТ эффективен у пациентов со среднетяжелым, тяжелым бляшечным псориазом, в том числе с проблемными локализациями. Одновременно препарат действует на основные признаки ПсА (артрит, дактилит, спондилит, энтезит), а также

Конфликт интересов

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

Финансирование

Данный проект не имел спонсорской поддержки.

Благодарности

Авторы благодарят компанию «Янссен» (фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон») за организационную помощь, оказанную при проведении Вторых Всероссийских дебатов «Дерматология, Ревматология, Гастроэнтерология. Фокус на междисциплинарные взаимодействия» с международным участием (12–13 декабря 2017 г., Москва).



сдерживает рентгенологическое прогрессирующее деструкции суставов. Данные клинических исследований III фазы УСТ демонстрируют его эффективность в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БК [36]¹. Низкая иммуногенность и благоприятный профиль безопасности отличают УСТ от ГИБП других классов. По данным международных регистров, УСТ характеризуется самым высоким показателем «выживаемости» терапии среди всех ГИБП [37–42].

8. Профиль пациента, которому ингибитор ИЛ12/23 (устекинумаб) может назначаться в качестве первой линии биологической терапии при неэффективности / непереносимости первого базисного противовоспалительного препарата при псориазе, псориатическом артрите

- Тяжелый псориаз (PASI > 20, BSA > 20%)
- Проблемные локализации высыпаний (поражение открытых участков кожи, аногенитальной области, ладоней и/или подошв, обширный процесс в области волосистой части

¹Показание пока не зарегистрировано на территории Российской Федерации.

головы, выраженная / тотальная псориатическая ониходистрофия)

- Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом
- Наличие дактилитов / энтезитов и недостаточный ответ на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и локальное введение глюкокортикостероидов
- Случаи, когда нежелательно комбинировать терапию ГИБП с метотрексатом
- Ассоциация псориаза со значимыми для общего прогноза коморбидными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, ВЗК, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией, рассеянным склерозом.

Заключение

В соответствии с решением Экспертного совета и результатами обсуждения со специалистами из разных регионов Российской Федерации будут приняты дальнейшие шаги для валидации опросника и внедрения его в клинические рекомендации по ведению пациентов с псориазом, ПсА и БК. ©

Приложение 1

I. Индекс BASDAI

Индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) определяют с помощью опросника. Для ответа на вопросы используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ) 10 см или числовая рейтинговая шкала (0–10 см).

BASDAI включает 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно:

1. Как вы в целом оцениваете степень утомляемости / усталости, которую испытывали за последнюю неделю?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Как вы оцениваете интенсивность боли в шее, спине, тазобедренных суставах, которую испытывали за последнюю неделю?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Как вы оцениваете интенсивность боли / степень опухания суставов (помимо шеи, спины, тазобедренных суставов)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



4. Как вы оцениваете степень дискомфорта, который испытывали в любой части тела, чувствительной к прикосновению или надавливанию?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Как вы в целом оцениваете выраженность утренней скованности, которую испытывали с момента пробуждения за последнюю неделю?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Как долго продолжалось состояние скованности по утрам после пробуждения за последнюю неделю (от 0 до 2 часов)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Для подсчета индекса BASDAI сначала определяют среднее значение для вопросов 5 и 6, к которому прибавляют сумму значений для вопросов 1–4. Полученный результат делят на 5. Величина индекса колеблется от 0 до 10.

BASDAI < 4 без нарушения функции соответствует низкой активности псориатического спондилита; BASDAI > 4 без нарушения функции и BASDAI < 4 в сочетании с нарушением функции – умеренной активности; BASDAI > 4 в сочетании с нарушением функции – высокой активности.

II. Индекс DAS

Индекс активности болезни DAS (Disease Activity Score) рассчитывают по формуле:

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{(МИР)} + 0,065 \times (ЧПС) + 0,33 \times \ln(COЭ) + 0,0072 \times (OЗП),$$

где МИР – модифицированный индекс Ричи, ЧПС – число припухших суставов из 66, COЭ – скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), OЗП – общая оценка активности псориатического артрита (ПсА) пациентом (ВАШ, мм).

Высокой активности заболевания соответствует DAS > 3,7; умеренной – 2,4 < DAS ≤ 3,7; низкой – DAS < 2,4; ремиссии – DAS < 1,6.

$$DAS\ 28-COЭ = 0,56 \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \sqrt{ЧПС28} + 0,7 \ln(COЭ) + 0,014 OЗП;$$

$$DAS\ 28-CPБ = 0,56 \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \sqrt{ЧПС28} + 0,36 \ln(CPБ + 1) + 0,014 OЗП + 0,96,$$

где ЧБС28 – число болезненных суставов из 28, ЧПС28 – число припухших суставов из 28, CPБ – С-реактивный белок, \ln – натуральный логарифм, COЭ определяют по Вестергрену.

Активность и эффективность ПсА оценивают в соответствии с рекомендациями EULAR (табл. 1).

Таблица 1. Оценка активности и эффективности лечения псориатического артрита согласно рекомендациям EULAR

Активность		Улучшение по DAS или DAS28 в сравнении с исходным уровнем		
		> 1,2	> 0,6 и ≤ 1,2	≤ 0,6
DAS	DAS28			
Низкая ≤ 2,4	Низкая ≤ 3,2	Хороший эффект	Умеренный эффект	Отсутствует
Умеренная > 2,4 и ≤ 3,7	Умеренная > 3,2 и ≤ 5,1	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Отсутствует
Высокая > 3,7	Высокая > 5,1	Умеренный эффект	Отсутствует	Отсутствует



Величины DAS, DAS28 влияют на выбор терапии. Наличие высокой активности в сочетании с эрозиями, например, на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α , отсутствие снижения индекса DAS28 $\geq 1,2$ и/или DAS28 $> 3,2$ через 12–14 недель после начала терапии является одним из показаний к изменению назначенного лечения.

III. Индекс DAPSA

Индекс DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) в последнее время широко внедряется в клиническую практику для оценки как активности ПсА, так и ответа на терапию. В последних рекомендациях по лечению спондилоартрита, включая ПсА, по принципам Т2Т (treat-to-target) ремиссия по индексу DAPSA признана целью терапии наравне с достижением минимальной активности ПсА (MDA). Этот индекс включает в себя оценку числа болезненных (из 68) и припухших (из 66) суставов, общую оценку активности заболевания пациентом (ВАШ), общую оценку пациентом боли (ВАШ), уровень СРБ (мг/дл).

Формула для расчета индекса DAPSA:

$$DAPSA = ЧПС (66) + ЧБС (68) + ОЗП (0-10 \text{ см, ВАШ}) + ОБП (0-10 \text{ см, ВАШ}) + СРБ [\text{мг/дл}].$$

Градации активности: ремиссия ≤ 4 , низкая активность ≤ 14 , умеренная активность ≤ 28 , высокая активность > 28 .

IV. Индекс LEI

Энтезиальный индекс LEI (Leeds Enthesitis Index) вычисляют простым суммированием уровня пальпаторной болезненности в баллах в 6 парных точках прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости. Градации: нет боли – 0, есть боль – 1, максимально – 6 баллов.

V. Индекс PASI

Индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index) предназначен для оценки распространенности и тяжести кожного поражения при псориазе (табл. 2).

Элементы индекса:

- 1) область тела (% от общей поверхности тела);
- 2) распространенность поражения определенной области;
- 3) степень псориатических изменений (эритема, инфильтрация, шелушение).

В дополнение к PASI для принятия терапевтических решений могут использоваться показатели индекса качества жизни (DLQI) и площади поражения (BSA).

Таблица 2. Система баллов PASI

Клинический признак	Степень изменений при ПсА				
	0-я (отсутствие)	1-я (легкая)	2-я (умеренная)	3-я (тяжелая)	4-я (очень тяжелая)
Эритема					
Инфильтрация					
Шелушение					
	Оценка, баллы				
	Г	ВК	Т	НК	
Эритема					
Инфильтрация					
Шелушение					
Сумма баллов					
Площадь (X)	X 0,1 =	X 0,2 =	X 0,3 =	X 0,4 =	



Для определения PASI тело пациента условно разделяют на 4 области, присвоив им коэффициент: нижние конечности (НК) – 0,4; туловище (Т, грудь, живот, спина) – 0,3; верхние конечности (ВК, руки) – 0,2 и голова (Г) – 0,1. Каждая из этих областей оценивается отдельно от 0 до 6 баллов в зависимости от площади поражения. Далее для каждой области определяют интенсивность (0–4 балла) каждого из трех клинических признаков – эритемы, шелушения и инфильтрации. После этого для каждой области рассчитывают индекс по формуле: (Эритема + Шелушение + Инфильтрация) × Степень поражения × Весовой коэффициент области. $PASI = (Г) + (ВК) + (Т) + (НК)$. Полученные для каждой области показатели суммируют и вычисляют общий суммарный индекс PASI (0–72 балла).

VI. Индекс BSA

Для определения площади поражения кожи используют индекс BSA (Body Surface Area). При его расчете можно применять правило «девятки», в соответствии с которым площадь ладони пациента составляет примерно 1% от всей площади кожного покрова. При $BSA < 10$ диагностируют легкую степень тяжести псориаза, при $10 < BSA < 20$ – среднетяжелую, при $BSA > 20$ – тяжелый псориаз (табл. 3).

Таблица 3. Определение площади поражения кожи при псориазе (BSA)

Область	Площадь поражения, % от общего BSA	Передняя поверхность области, % от общего BSA (число ладоней)	Задняя поверхность области, % от общего BSA (число ладоней)	Общий показатель, %
Голова	10			
Туловище	30			
Верхние конечности	20			
Нижние конечности	40			
Всего	100			

VII. Индекс DLQI

Дерматологический индекс оценки качества жизни больных DLQI (Dermatology Life Quality Index) включает следующие вопросы:

1. Доставляют ли вам дискомфорт (болезненность, зуд) высыпания за последний месяц?
2. Насколько неуверенно вы чувствовали себя из-за поражения кожи за последний месяц?
3. Насколько сильно состояние кожи мешало вам при совершении покупок, работе по хозяйству за последний месяц?
4. Насколько сильно состояние кожи влияло на ваш выбор одежды (обуви) за последний месяц?
5. Насколько сильно состояние кожи помешало вашим контактам с окружающими, активному отдыху за последний месяц?
6. Насколько сильно состояние кожи ограничивало занятия физкультурой и спортом за последний месяц?
7. Мешало ли состояние кожи вашей работе или учебе за последний месяц?
8. Влияло ли состояние кожи на ваши отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами за последний месяц?
9. Насколько сильно состояние кожи затрудняло ваши интимные отношения за последний месяц?



10. Насколько сильно состояние кожи изменило привычный распорядок вашей жизни?

Каждый вопрос оценивается по 3-балльной системе: очень сильно (очень часто) – 3 балла, сильно (часто) – 2 балла, несильно – 1 балл, совсем нет или затрудняюсь ответить – 0 баллов. При положительном ответе на 7-й вопрос присваивается 3 балла, при отрицательном ответе – 0 баллов. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 30 баллов. Чем больше показатель, тем более негативное воздействие оказывало заболевание на качество жизни.

VIII. Индекс NAPSI

Оценку состояния ногтевых пластинок проводят с помощью индекса NAPSИ (Nail Psoriasis Severity Index). Ногтевая пластинка визуально разделяется центральной продольной и поперечной линиями на 4 равных сектора, в каждом из которых степень выраженности патологического признака оценивается от 0 до 4 баллов, суммарное значение для всех ногтей на пальцах одной конечности составляет 0–160 баллов. Расчет NAPSИ проводится для каждой кисти и стопы (табл. 4).

Оцениваются следующие клинические признаки псориазической ониходистрофии:

- продольные, поперечные борозды;
- расслаивание ногтевой пластинки по свободному краю (онихолизис, онихо-рексис);
- точечные углубления (наперстковидная истыканность);
- отслоение ногтевой пластинки с дистального края (онихолизис), с проксимального края (онихомадез);
- наличие белых пятен на ногтях (лейконихия);
- утолщение, увеличение, искривление ногтевой пластинки;
- истончение, размягчение ногтевой пластинки, ложкообразные ногти.

Оценка в баллах: нет патологических признаков – 0; присутствуют на $\frac{1}{4}$ ногтя – 1; присутствуют на $\frac{2}{4}$ ногтя – 2; присутствуют на $\frac{3}{4}$ ногтя – 3; присутствуют на $\frac{4}{4}$ ногтя – 4. Подсчет индекса NAPSИ проводится для каждой конечности (правая и левая кисть, правая и левая стопа). Минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 160.

Таблица 4. Определение NAPSИ для кистей и стоп (в баллах)

Патологические клинические признаки	Пальцы					Всего баллов
	I	II	III	IV	V	
Продольные, поперечные борозды	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Расслаивание ногтевой пластинки по свободному краю	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Точечные углубления	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Онихолизис, онихомадез	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Белые пятна (лейконихия)	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Утолщение, увеличение, искривление ногтевой пластинки	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Истончение, размягчение ногтевой пластинки, ложкообразные ногти	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
NAPSИ						0–160



IX. Индекс CDAI (табл. 5)

Таблица 5. Определение тяжести атаки болезни Крона по индексу активности болезни Крона (CAI – Crohn's Disease Activity Index)

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	× 2	
Боль в животе: отсутствует – 0; слабая – 1; умеренная – 2; сильная – 3	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 5	
Общее самочувствие: хорошее – 0; удовлетворительное – 1; плохое – 2; очень плохое – 3; ужасное – 4	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 7	
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения): артрит или артралгия; ирит или увеит; узловая эритема; гангренозная пиодермия; афтозный стоматит; анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы); другие свищи	Наличие каждого из перечисленных осложнений добавляет 1 балл	× 20	
Лихорадка ≥ 37,5 °С	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	× 20	
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи: нет – 0; да – 1		× 30	
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат): отсутствует – 0; сомнительно – 2; отчетливо – 5	Оценка проводится однократно в момент осмотра	× 10	
Гематокрит: 47 минус показатель больного (для мужчин) 42 минус показатель больного (для женщин)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	× 6	
Масса тела, кг	1 – (фактическая масса : идеальная масса)	× 100	
Итого			Общее число баллов

< 150 баллов – неактивная болезнь Крона (клиническая ремиссия), 150–300 баллов – легкая атака, 301–450 баллов – среднетяжелая атака, > 450 баллов – тяжелая атака

X. Индекс SES-CD

Простой эндоскопический индекс активности болезни Крона SES-CD (Simple Endoscopic Index for Crohn's Disease) основан на оценке выраженности 4 эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в 5 илеотолстокишечных сегментах. Подсчитывается сумма баллов в каждом из 5 обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечная ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка), окончательный расчет проводится по формуле:

$$\text{SES-CD} = \text{сумма баллов} - 1,4 \times (\text{количество пораженных участков}) [42].$$

Приложение 2

Градации клинической активности псориатического артрита

Клиническая категория	Низкая	Умеренная	Высокая
Периферический артрит	< 5 ЧБС или ЧПС. Отсутствуют рентгенологическая деструкция и функциональные нарушения, минимальные изменения качества жизни	≥ 5 ЧБС или ЧПС. Единичные проявления рентгенологической деструкции, умеренные функциональные нарушения, умеренное ухудшение качества жизни	≥ 5 ЧБС или ЧПС. Распространенная рентгенологическая деструкция и выраженные функциональные нарушения, значительное ухудшение качества жизни, отсутствие ответа на стандартную терапию
Псориаз	BSA < 5, PASI < 5, отсутствие симптомов, DLQI < 10	Отсутствие ответа на наружную терапию, DLQI < 10, PASI < 10, BSA < 10	BSA > 10, DLQI > 10, PASI > 10
Поражение позвоночника	Слабая боль в позвоночнике, отсутствуют функциональные нарушения	Выраженная боль в позвоночнике, BASDAI > 4, функциональные нарушения	Выраженная боль в позвоночнике, BASDAI > 4, отсутствие ответа на стандартную терапию
Энтезит	Вовлечены 1–2 точки энтезисов. Нет ухудшения функции	Вовлечены > 2 точек энтезисов или ухудшение функции	Вовлечены > 2 точек энтезисов или ухудшение функции и отсутствие ответа на стандартную терапию
Дактилит	Незначительная боль или ее отсутствие, нормальная функция	Эрозии суставов или ухудшение функции	Эрозии суставов, отсутствие ответа на стандартную терапию



Литература

1. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):91–102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z.
2. Баткаева НВ, Коротаяева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориатического 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.
3. 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.
4. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):118–26. doi: 10.1097/BOR.000000000000152.
5. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
6. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3(6):535–45. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815.
7. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustinduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrándiz C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Estebarez JL, Marrón SE, Moreno JC, Notario J, Rivera R, Rodríguez-Cerdeira C, Romero A, Ruiz-Villaverde R, Taberner R, Vidal D; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8):694–709. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.013.
8. Canadian Dermatology Association. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. [Internet. Accessed December 14, 2016.] Available from: www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf.
9. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):500–12. doi: 10.2174/138161282004140213123505.
10. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588.
11. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, Ritchlin C, Kavanaugh A. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1251–3. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
12. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:i14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
13. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, Lindqvist UR. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972.
14. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislason GH, Hansen PR, Skov L. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487–92. doi: 10.1111/bjd.14528.
15. Loftus E, Augustin M, Bissonnette R, Krueger G, Calabro S, Langholff W, Popp J, Goyal K, Sloan S. P626 prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR Registry. Poster Presentation at European Crohn's and Colitis Annual Meeting 2016 [Internet]. Available from: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2016/item/p626-prevalence-of-inflammatory-bowel-disease-amongst-patients-with-psoriasis-and-incidence-of-serious-infections-in-this-subset-results-from-the-psolar-registry.html>.
16. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
17. Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):738–43. doi: 10.1002/ibd.20406.
18. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
19. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):640–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208617.
20. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, Vender RB, Yeung J, Bourcier M, Dion PL, Hong CH, Searles G, Poulin Y. Think beyond the skin: 2014 Canadian Expert Opinion Paper on treating to target in plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(1):22–7. doi: 10.2310/7750.2014.13151.
21. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М.; 2015. 59 с.
22. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, Belinchon I, Vilarrasa E, Del Rio R, Sánchez-Carazo JL, López-Ferrer A, Peral F, Armesto S, Eiris N, Mitxelena J, Vilar-Alejo J, A Martin M, Soria C; from the Spanish Group of Psoriasis. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):334–46. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794.
23. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
24. Gossec L, McGonagle D, Korotayeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, Behrens F. Minimal disease activity as a treatment target in psoriatic arthritis: a review of the literature. *J Rheumatol*. 2018;45(1):6–13. doi: 10.3899/jrheum.170449.
25. Логинова ЕЮ, Коротаяева ТВ, Смирнов АВ, Колтакова АД, Насонов ЕЛ. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). *Научно-практи-*



- ческая ревматология. 2017;55(6):610–5. doi: 10.14412/1995-4484-2017-610-615.
26. Allen PB, Olivera P, Emery P, Moulin D, Jouzeau JY, Netter P, Danese S, Feagan B, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1058–72. doi: 10.1111/apt.13995.
 27. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gecarry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for Treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324–38. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
 28. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351–61.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046.
 29. Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ, Duffin KC, Garg A, Helliwell P, Kavanaugh A, Krueger GG, Langley RG, Lynde C, McHugh N, Mease P, Oliveri I, Rahman P, Rosen CF, Salvarani C, Thaci D, Toloza SM, Wong MY, Zhou QM, Gladman DD. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1235–42. doi: 10.1002/art.24562.
 30. Walsh JA, McFadden M, Woodcock J, Clegg DO, Helliwell P, Dommasch E, Gelfand JM, Krueger GG, Duffin KC. Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):931–7. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.040.
 31. Gladman DD, Poulin Y, Adams K, Bourcier M, Barac S, Barber K, Chandran V, Dutz J, Flanagan C, Gooderham MJ, Gulliver WP, Ho VC, Hong CH, Karsh J, Khraishi MM, Lynde CW, Papp KA, Rahman P, Rohekar S, Rosen CF, Russell AS, Vender RB, Yeung J, Ziouzina O, Zummer M. Treating psoriasis and psoriatic arthritis: Position Paper on Applying the Treat-to-target Concept to Canadian Daily Practice. *J Rheumatol.* 2017;44(4):519–34. doi: 10.3899/jrheum.161473.
 32. Chandran V, Maharaj AB. Assessing disease activity in psoriasis and psoriatic arthritis: impact on management and therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(5):573–82. doi: 10.1586/1744666X.2016.1146133.
 33. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Оттева ЭН, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Годзенко АА, Дубиков АИ, Иванова ОН, Лапшина СА, Несмеянова ОБ, Никишина ИП, Раскина ТА, Румянцова ОА, Смирнов АВ, Ситало АВ, Эрдес ШФ. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):10–4. doi: 10.14412/1995-4484-2018-10-14.
 34. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуйских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;(2):7–29.
 35. Kerdel F, Zaïac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatol Ther.* 2015;28(6):390–403. doi: 10.1111/dth.12267.
 36. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulasay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946–60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
 37. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):1–13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3.
 38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стелара®, ЛП-001104 [Интернет]. Доступно на: https://www.janssen.com/russia/sites/www_janssen_com_russia/files/stelara_pfs_1.pdf.
 39. Kim BS, Lee WK, Pak K, Han J, Kim GW, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim SJ. Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis: Feasibility study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography. *J Am Acad Dermatol.* 2018. pii: S0190-9622(18)30461-4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.011.
 40. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):460–6. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393.
 41. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):509–19. doi: 10.1111/bjd.16102.
 42. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505–12. doi: 10.1016/S0016-5107(04)01878-4.

References

1. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):91–102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z.
2. 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.
3. 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.
4. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):118–26. doi: 10.1097/BOR.000000000000152.
 5. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
 6. Benson JM, Peritt D, Scallion BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3(6):535–45. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815.
 7. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustínduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrándiz C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Estebanz JL, Marrón SE, Moreno JC, Notario J, Rivera R, Rodríguez-Cerdeira C, Romero A, Ruiz-Villaverde R, Taberner R, Vidal D; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8):694–709. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.013.
 8. Canadian Dermatology Association. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. [Internet. Accessed December 14, 2016.] Available from: www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf.
 9. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):500–12. doi: 10.2174/138161282004140213123505.
 10. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588.
 11. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, Ritchlin C, Kavanaugh A. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1251–3. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
 12. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
 13. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, Lindqvist UR. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972.
 14. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislason GH, Hansen PR, Skov L. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487–92. doi: 10.1111/bjd.14528.
 15. Loftus E, Augustin M, Bissonnette R, Krueger G, Calabro S, Langholff W, Popp J, Goyal K, Sloan S. P626 prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR Registry. Poster Presentation at European Crohn's and Colitis Annual Meeting 2016 [Internet]. Available from: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2016/item/p626-prevalence-of-inflammatory-bowel-disease-amongst-patients-with-psoriasis-and-incidence-of-serious-infections-in-this-subset-results-from-the-psolar-registry.html>.
 16. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
 17. Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease comorbidity among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):738–43. doi: 10.1002/ibd.20406.
 18. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
 19. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):640–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208617.
 20. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, Vender RB, Yeung J, Bourcier M, Dion PL, Hong CH, Searles G, Poulin Y. Think beyond the skin: 2014 Canadian Expert Opinion Paper on treating to target in plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(1):22–7. doi: 10.2310/7750.2014.13151.
 21. Russian Society of Dermatovenereology and Cosmetology. Federal Clinical Guidelines for Management of Psoriasis. Moscow; 2015. 59 p.
 22. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, Belinchón I, Villarasa E, Del Rio R, Sánchez-Carazo JL, López-Ferrer A, Peral F, Armesto S, Eiris N, Mitxelena J, Villar-Alejo J, A Martin M, Soria C; from the Spanish Group of Psoriasis. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):334–46. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794.
 23. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
 24. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, Behrens F. Minimal disease activity as a treatment target in psoriatic arthritis: a review of the literature. *J Rheumatol*. 2018;45(1):6–13. doi: 10.3899/jrheum.170449.
 25. Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, Koltakova AD, Nasonov EL. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in “Treat to target” strategy (preliminary results of the REMARKA study). *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):610–5. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2017-610-615.
 26. Allen PB, Olivera P, Emery P, Moulin D, Jouzeau JY, Netter P, Danese S, Feagan B, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1058–72. doi: 10.1111/apt.13995.
 27. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Garry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for Treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
 28. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of



- Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351–61.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046.
29. Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ, Duffin KC, Garg A, Helliwell P, Kavanaugh A, Krueger GG, Langley RG, Lynde C, McHugh N, Mease P, Olivieri I, Rahman P, Rosen CF, Salvarani C, Thaci D, Toloza SM, Wong MY, Zhou QM, Gladman DD. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1235–42. doi: 10.1002/art.24562.
 30. Walsh JA, McFadden M, Woodcock J, Clegg DO, Helliwell P, Dommasch E, Gelfand JM, Krueger GG, Duffin KC. Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):931–7. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.040.
 31. Gladman DD, Poulin Y, Adams K, Bourcier M, Barac S, Barber K, Chandran V, Dutz J, Flanagan C, Gooderham MJ, Gulliver WP, Ho VC, Hong CH, Karsh J, Khraishi MM, Lynde CW, Papp KA, Rahman P, Rohekar S, Rosen CF, Russell AS, Vender RB, Yeung J, Ziouzina O, Zummer M. Treating psoriasis and psoriatic arthritis: Position Paper on Applying the Treat-to-target Concept to Canadian Daily Practice. *J Rheumatol*. 2017;44(4):519–34. doi: 10.3899/jrheum.161473.
 32. Chandran V, Maharaj AB. Assessing disease activity in psoriasis and psoriatic arthritis: impact on management and therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):573–82. doi: 10.1586/1744666X.2016.1146133.
 33. Gaidukova IZ, Rebrov AP, Korotaeva TV, Dubinina TV, Otteva EN, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Godzenko AA, Dubikov AI, Ivanova ON, Lapshina SA, Nesmeyanova OB, Nikishina IP, Raskina TA, Rummyantseva OA, Smirnov AV, Sitalo AV, Erdes SF. Remission in axial spondyloarthritis: definition and evaluation tools (Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia»). *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):10–4. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-10-14.
 34. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Bolikhov KV, Valuyskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Murav'ev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova AKh, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017;(2): 7–29. Russian.

A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease)

D.I. Abdulganieva¹ • A.L. Bakulev² • E.A. Belousova³ • L.F. Znamenskaya⁴ • T.V. Korotaeva⁵ • L.S. Kruglova⁶ • M.M. Kokhan⁷ • A.M. Lila⁵ • V.R. Khayrutdinov⁸ • I.L. Khalif⁹ • M.M. Khobeysh¹⁰

Psoriasis, psoriatic arthritis (PsA) and inflammatory bowel disease (IBD) are multifactorial chronic immunoinflammatory disorders with characteristic common genetic markers that determine their common pathophysiology and similar immune abnormalities. In particular, IL12/23 signaling pathway of the immune pathogenesis of the above mentioned diseases is related to the *IL23R* gene polymorphism. Common pathophysiological features, in their turn, produce a high risk and prevalence of comorbidity. Clinicians' unawareness of these particulars of the immunoinflammatory disorders might lead to the absence of interdisciplinary collaboration, late diagnosis of one of these disorders and polypharmacy, because each specialist (i.e., a dermatologist, a rheumatologist, a gastroenterologist) would administer his/hers treatments independently. In this context, the

issues of the multidisciplinary approach to this problem are becoming highly relevant for earlier diagnosis and adequate treatment choice that is optimal for all disorders which contribute to the pathological process, taking into account common mechanism of their development. Therefore, there is the necessity to establish an interdisciplinary working group consisting of the leading specialists of the Russian Federation in rheumatology, dermatology, and gastroenterology, with a purpose to elaborate a consensus on the immunoinflammatory comorbidities. At the discretion of the Russian Association of Rheumatologists (RAR), Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists (RSDVC), Russian IBD Study Society (RIBDS), such a group has been formed of 11 experts corresponding to their scientific expertise in the area. The main **aim** of the Working

Group was to develop a universal interdisciplinary questionnaire for detection of the signs and symptoms of the immunoinflammatory disorders (psoriasis, PsA, IBD), as well as development of a draft project of the interdisciplinary guidelines on the early diagnosis, methods of activity assessment and indications to the use of genetically engineered biological agents in patients with comorbid immunoinflammatory comorbidities (psoriasis, PsA, IBD). **Procedure of the interdisciplinary guidelines elaboration.** The Working Group elaborated a draft project of the up-to-date evidence-based guidelines and proposed a multidisciplinary questionnaire. An interdisciplinary expert council of specialists in dermatology, rheumatology and gastroenterology discussed each position of the proposed guidelines and was adopted by a simple majority of votes through an open voting



35. Kerdel F, Zaia M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatol Ther.* 2015;28(6): 390–403. doi: 10.1111/dth.12267.

36. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946–60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.

37. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):1–13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3.

38. Instructions for medical use of Stelara® [Internet]. Available from: https://www.janssen.com/russia/sites/www_janssen_com_russia/files/stelara_pfs_1.pdf. Russian.

39. Kim BS, Lee WK, Pak K, Han J, Kim GW, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim SJ. Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis: Feasibility study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography. *J Am Acad Dermatol.* 2018. pii: S0190-9622(18)30461-4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.011.

40. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):460–6. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393.

41. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(2): 509–19. doi: 10.1111/bjd.16102.

42. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4): 505–12. doi: 10.1016/S0016-5107(04)01878-4.

Diana I. Abdulganieva – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy¹

Andrey L. Bakulev – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Cosmetology²

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology; Head of the Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty³
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 48 58.
E-mail: eabelous@yandex.ru

Lyudmila F. Znamenskaya – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Dermatology⁴

Tatyana V. Korotaeva – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Innovative Methods for Diagnosis and Treatment of Psoriatic Arthritis⁵
✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 319 25 71.
E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Larisa S. Kruglova – MD, PhD, Head of the Chair of Dermatovenereology and Cosmetology⁶

Muza M. Kokhan – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatology Clinical Research⁷

Aleksandr M. Lila – MD, PhD, Professor, Director⁸

Vladislav R. Khayrutdinov – MD, PhD, Assistant, Chair of Skin and Venereal Diseases⁸

Igor L. Khalif – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Inflammatory and Functional Bowel Diseases⁹

Marianna M. Khobeys – MD, PhD, Associate Professor, Chair and Clinic of Dermatovenereology, Head of the Center of Genetically Engineered Biologic Therapy¹⁰
✉ 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 338 71 72.
E-mail: mkhobeys@yandex.ru

at the Second Russian Debates “Dermatology, Rheumatology, Gastroenterology: focus on the interdisciplinary interaction” (Moscow, December 12–13, 2017). **Results: 1.** A universal interdisciplinary questionnaire to detect clinical signs of immunoinflammatory disorders (psoriasis, PsA, IBD) has been created. It contains the main questions the answers to which are needed for a specialist physician (a dermatologist, a rheumatologist or a gastroenterologist) to suspect comorbidity and to refer the patient to a corresponding specialist. The questionnaire has three parts, each of them with questions to the patient aimed at the detection of the symptoms of psoriasis, PsA, and IBD. **2.** An algorithm for interaction between dermatologists, rheumatologists and gastroenterologists has been developed aimed at optimal management of patients with comorbid immunoinflammatory disorders. **3.** Goals of treatment of immunoinflammatory disorders (psoriasis, PsA, Crohn's disease) have been formulated according to the “treat-to-target” (T2T) concept. **4.** Criteria for assessment of activity and severity of the immunoinflammatory disorders (psoriasis, PsA, and Crohn's disease) have been formulated. **5.** The draft describes the indications for the administration of genetically engineered biological agents (GEBA), factors influencing the choice of treatment, criteria for GEBA

efficacy assessment, indications to a change of a GEBA in primary or secondary treatment failure. **Conclusion:** In accordance with the results of discussion with specialists from various regions of the Russian Federation and with the decision of the Expert Council, it is planned to validate the questionnaire, with subsequent inclusion of the position of the draft project into the clinical guidelines on the management of patients with psoriasis, PsA, and Crohn's disease.

Key words: interdisciplinary guidelines, psoriasis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis

For citation: Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Znamenskaya LF, Korotaeva TV, Kruglova LS, Kokhan MM, Lila AM, Khayrutdinov VR, Khalif IL, Khobeys MM. A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):426–44. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.

Received 15 August 2018; accepted 2 October 2018

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgements

Authors would like to thank Janssen (pharmaceutical companies of Johnson & Johnson) for their assistance during Second Russian Debates “Dermatology, Rheumatology, Gastroenterology: focus on the interdisciplinary interaction” (Moscow, December 12–13, 2017).

¹ Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

⁴ State Research Center for Dermatology, Venereology and Cosmetology; 3 Korolenko ul., Moscow, 107076, Russian Federation

⁵ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

⁶ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19–1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation

⁷ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova ul., Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

⁸ Military Medical Academy named after S.M.Kirov; 6G Akademika Lebedeva ul., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

⁹ Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

¹⁰ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Оригинальная статья

Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований

Белоусова Е.А.¹ • Абдулганиева Д.И.² • Алексеева О.П.³ • Алексеенко С.А.⁴ • Барановский А.Ю.⁵ • Валуйских Е.Ю.⁶ • Головенко А.О.^{7,8} • Головенко О.В.⁹ • Жигалова Т.Н.¹⁰ • Князев О.В.¹¹ • Куляпин А.В.¹² • Лахин А.В.¹³ • Ливзан М.А.¹⁴ • Лубянская Т.Г.¹⁵ • Николаева Н.Н.¹⁶ • Никитина Н.В.¹ • Никулина И.В.¹ • Осипенко М.Ф.¹⁷ • Павленко В.В.¹⁸ • Парфенов А.И.¹¹ • Рогачиков Ю.Е.¹⁹ • Светлова И.О.¹⁷ • Ткачев А.В.²⁰ • Ткаченко Е.И.²¹ • Халиф И.Л.²² • Чашкова Е.Ю.²³ • Щукина О.Б.²⁴ • Язенок Н.С.²⁵ • Яковлев А.А.²⁰

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 199 95 58, +7 (903) 561 77 55. E-mail: eabelous@yandex.ru

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии²

Алексеева Ольга Поликарповна – д-р мед. наук, профессор, директор Приволжского гастроэнтерологического центра³

Алексеев Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии⁴

Барановский Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии⁵

Валуйских Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая терапевтическим отделением⁶

Головенко Алексей Олегович – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог⁷; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии⁸

Головенко Олег Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры колопроктологии⁹

Жигалова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии¹⁰

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника¹¹

Куляпин Андрей Владиславович – канд. мед. наук, заведующий отделением колопроктологии¹²

Лахин Александр Владимирович – заведующий колопроктологическим отделением¹³

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии¹⁴

Лубянская Татьяна Григорьевна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением¹⁵

Николаева Нонна Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института последипломного образования¹⁶

Никитина Наталья Васильевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹

Никулина Инна Вениаминовна – канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета¹⁷

Павленко Владимир Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии¹⁸

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом патологии кишечника¹¹

Рогачиков Юрий Евгеньевич – канд. мед. наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением¹⁹

Светлова Ирина Олеговна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей¹⁷

Ткачев Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебно-профилактического факультета²⁰

Ткаченко Евгений Иванович – д-р мед. наук, профессор, профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)²¹

Халиф Игорь Львович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника²²

Чашкова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделом реконструктивной хирургии²³

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, научный руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31», доцент кафедры общей врачебной практики²⁴

Язенок Надежда Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим и терапевтическим отделением²⁵

Яковлев Алексей Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии²⁰



Актуальность. Эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах, выявили ряд закономерностей, позволяющих прогнозировать проблемы, связанные с распространением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), их тяжестью, затратами здравоохранения.

Цель – представить сравнительные результаты двух первых крупных эпидемиологических исследований ВЗК в Российской Федерации (РФ): ESCAре и ESCAре-2. **Материал и методы.** Два многоцентровых наблюдательных поперечных (одномоментных) когортных исследования проводились по сходному дизайну с интервалом в 3 года. Цель исследований была общая: определить социально-демографические и клинические особенности течения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) в РФ, а также варианты лечебной тактики. В исследовании ESCAре (2010–2011) участвовали 20 гастроэнтерологических центров из 17 регионов РФ, в ESCAре-2 (2013–2014) – 8 центров из 7 регионов РФ.

Результаты. В исследовании ESCAре были включены 1797 больных (1254 с ЯК и 543 с БК), в ESCAре-2 – 1000 больных (667 с ЯК и 333 с БК). **Демографическая и социальная характеристика больных.** В обоих исследованиях получено примерно равное соотношение мужчин и женщин как при ЯК, так и при БК. Возрастные характеристики больных также практически совпадали: для ЯК медиана составила 38 лет в ESCAре и 40 лет в ESCAре-2, для БК – 36 и 35 лет соответственно. В ESCAре основной пик начала ЯК приходился на возраст от 21 до 40 лет, а при БК он сдвигался к более молодому возрасту

(22,5% заболели до 20 лет) и отмечен в трех возрастных группах (до 20 лет, 21–30 и 31–40). Статистически значимые различия между БК и ЯК были только в возрастном интервале 11–20 лет (22,5 против 13,6%, $p < 0,01$). В ESCAре-2 медиана начала заболевания для ЯК и для БК составила около 30 лет. В обоих исследованиях соотношение больных ВЗК – городских и сельских жителей – равнялось 4:1. В ESCAре доля курящих при БК была почти вдвое выше, чем при ЯК (15,6 и 8,8% соответственно, $p < 0,001$), аналогичная тенденция отмечена и в ESCAре-2 (15 и 7,3%, $p < 0,001$). Социально-экономическая характеристика больных в обоих исследованиях была сходной: от 50 до 60% составили работающие пациенты (род занятий и уровень дохода не изучались), инвалидность по разным причинам имели 30,9% больных ЯК и 40,9% больных БК (в том числе инвалидность по основному заболеванию 12,6 и 14,9% соответственно) в ESCAре и 35,7 и 51,1% в ESCAре-2. **Клиническая характеристика больных.** Сроки установления диагноза от начала первых симптомов ЯК в обоих исследованиях совпали: в ESCAре медиана была 5 месяцев, в ESCAре-2 – 4 месяца. При БК эти показатели значительно различались – 12 против 1 месяца. По тяжести течения заболевания больные в ESCAре распределились следующим образом: легкий ЯК отмечен у 16%, средней тяжести – у 53%, тяжелый – у 31%, при БК – у 21, 44 и 35% соответственно. В ESCAре-2 больные с тяжелыми формами не были представлены, частота легкого и среднетяжелого ЯК составила 51,3 и 46,6% соответственно, БК – 52,3 и 47,3%.

При анализе протяженности поражения при ЯК частота левосторонних форм была сопоставима (38% в ESCAре и 34% в ESCAре-2), в первом исследовании чаще отмечены проктиты (33 против 11%, $p < 0,01$), а во втором чаще встречался тотальный ЯК (29 против 55%, $p < 0,02$). По частоте основных локализаций БК статистически значимых различий между ESCAре и ESCAре-2 не установлено: терминальный илеит был у 31,3 и 35,4% больных соответственно, илеоколит – у 33,4 и 37,8%, колит – у 25,6 и 32,1%. В ESCAре частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 4,4%, смешанного поражения – 5,3%. В обоих исследованиях внекишечные системные проявления чаще регистрировали при БК, чем при ЯК: в ESCAре в 33,1 и 23% соответственно ($p < 0,05$), в ESCAре-2 – в 41,7 и 29,4% ($p < 0,05$). Среди внекишечных проявлений преобладали периферические артропатии. Анкилозирующий спондилит встречался только при БК, первичный склерозирующий холангит – только при ЯК. Частота афтозного стоматита была статистически значимо выше при БК в обоих исследованиях. Для других внекишечных проявлений (поражение глаз, кожи) статистически значимых различий не отмечено. **Характеристика лечения.** Анализировали варианты лечения перед включением в исследование, а также терапию, назначенную больным на визите при включении в исследование. Оказалось, что в ESCAре большая часть пациентов перед включением в исследование вообще не получала никакой терапии: 49,1% при ЯК и 40,5% при БК. Через

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 «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, Российская Федерация

³ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, 35, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (НИИФФМ); 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4, Российская Федерация

⁷ GMS Clinics and Hospitals; 121099, г. Москва, 1-й Николощеповский пер., 6/1, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, Российская Федерация

¹¹ ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация

¹² ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 21 г. Уфа; 450071, г. Уфа, пр-д Лесной, 3, Российская Федерация

¹³ ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница»; 398055, г. Липецк, ул. Московская, 6а, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный университет» Минздрава России; 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация

¹⁵ КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация

¹⁸ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Российская Федерация

¹⁹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края; 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9, Российская Федерация

²⁰ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Российская Федерация

²¹ ФГБНУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

²² ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, Москва, ул. Салая Адила, 2, Российская Федерация

²³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

²⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

²⁵ ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района»; 443051, г. Самара, ул. Республиканская, 56, Российская Федерация



3 года ситуация изменилась: в ESCAре-2 доля нелеченых больных снизилась в 2,5–3 раза (до 15,3% при ЯК и 14,4% при БК), что, вероятнее всего, стало следствием повышения образовательного уровня врачей. Основная масса пациентов до включения в оба исследования получала препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – от 40 до 70%. Перед включением во второе исследование больные чаще получали глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры (ИС) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), но значимых отличий от первого исследования не было. Среди препаратов, которые назначали на визите при включении в оба исследования, также преобладала 5-АСК (ее получали 80–90% больных ЯК и около 70% больных БК). В ESCAре-2 по сравнению с ESCAре отмечена тенденция к снижению частоты использования ГКС при ЯК и БК, но различия не были статистически значимы. Возможно, это связано с отсутствием тяжелых форм ВЗК в ESCAре-2. В ESCAре ИС использовали редко: у 14,4% больных ЯК и у 26,8% пациентов с БК, однако в ESCAре-2 частота их назначения увеличилась: до 35,9% при ЯК и до 55,1% при БК ($p < 0,01$ в обоих случаях). Как назначались ИС – в виде монотерапии или в комбинации с ГКС – неизвестно. Через 3 года частота назначения ГИБП также увеличилась, но статистически значимо только при БК: 28,3% в ESCAре-2 против

9,2% в ESCAре ($p < 0,01$). По данным ESCAре, стероидорезистентность при ЯК развивалась в 23%, а стероидозависимость – в 21% случаев, при БК – в 24 и 27% соответственно. В ESCAре-2 этот показатель не изучался. **Заключение.** В обоих исследованиях отмечен ряд закономерностей, совпадающих с мировыми тенденциями: половозрастной состав больных ЯК и БК, возраст начала заболевания, соотношение городских и сельских жителей, статус курения, частота и характер внекишечных проявлений. В РФ в отличие от европейских стран преобладают среднетяжелые и тяжелые формы ЯК со значительной протяженностью поражения. Низкую частоту легких и ограниченных форм ВЗК можно объяснить недостаточной диагностикой. Отмечена высокая доля больных, получающих 5-АСК, как при ЯК, так и при БК, несмотря на то что при БК эта группа препаратов демонстрирует низкую эффективность. Частота назначения ИС и ГИБП статистически значимо увеличилась во втором исследовании, вероятнее всего, благодаря системе образовательных мероприятий. Вместе с тем частота назначения ГИБП при ВЗК остается низкой, что, по-видимому, обусловлено недостаточной доступностью этой группы препаратов. Частота стероидорезистентности/стероидозависимости в сумме составляет практически половину случаев как при ЯК, так и при БК. В целом можно говорить

о некоторых положительных сдвигах в лечении больных во втором исследовании по сравнению с первым, но проследить динамику изменений можно только при условии проведения аналогичных исследований с определенной периодичностью.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, лечение, диагностика

Для цитирования: Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуйских ЕЮ, Головенко АО, Головенко ОВ, Жигалова ТН, Князев ОВ, Куляпин АВ, Лахин АВ, Ливзан МА, Лубянская ТГ, Николаева НН, Никитина НВ, Никулина ИВ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Рогачиков ЮЕ, Светлова ИО, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Халиф ИЛ, Чашкова ЕЮ, Щукина ОБ, Язенок НС, Яковлев АА. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.

Поступила 15.09.2018;
принята к публикации 06.11.2018

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии, находящуюся в фокусе мирового научного и практического интереса. По тяжести течения, частоте осложнений и операций ЯК и БК занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта. Всеобщее внимание к ВЗК связано с постоянным ростом заболеваемости во всех странах, отсутствием четких знаний об этиологии и патогенезе и несовершенством существующих методов лечения, несмотря на постоянно расширяющийся лекарственный арсенал [1–6]. Обе патологии имеют прогрессирующее течение, сопровождаются опасными для жизни осложнениями и формированием резистентных к лечению форм, в том числе развитием стероидозависимости и стероидорезистентности [1, 2]. Осложненное течение ВЗК ведет к обширным операциям на кишечнике, включая колопроктэктомия, к инвалидизации и социальной дезадаптации людей трудоспособного и репродуктивного возраста. Основной

контингент заболевших – возрастная группа от 20 до 40 лет, на ее долю приходится 80% всех больных ВЗК. Учитывая столь молодой возраст начала ВЗК и тяжесть их течения, высокая социальная значимость ЯК и БК не вызывает сомнений [1–3].

История проведения эпидемиологических исследований ЯК и БК в мире насчитывает более 60 лет. Выявлены основные эпидемиологические тенденции. Среди них выделяются географические различия, выражающиеся в наличии северо-южного и западно-восточного градиентов заболеваемости с самыми высокими показателями в США, Канаде, странах Скандинавии и Западной Европы [3–8]. В разных странах определены также некоторые социально-экономические, этнические и возрастные особенности [4, 8–11]. В Российской Федерации (РФ) полномасштабных эпидемиологических исследований ВЗК до сих пор не проводилось. Данные по распространенности и заболеваемости ЯК и БК есть только в нескольких регионах РФ, где в течение многих лет ведутся регистры этих пациентов. Очень мало известно и о социально-демографических и клинических характеристиках ВЗК в РФ [12].



Цель – определить социально-демографические и клинические особенности течения ЯК и БК, а также варианты лечебной тактики на основании данных эпидемиологических исследований ВЗК в РФ.

Материал и методы

В статье приводятся результаты двух исследований, проведенных в РФ по схожему дизайну с интервалом в 3 года.

Исследование ESCAре

Первое исследование – ESCAре (Epidemiological Study Of Occurrence, Clinical Course And Treatment Options Of Inflammatory Bowel Disease In Russian Federation – Эпидемиологическое исследование частоты, особенностей течения и вариантов лечения ВЗК в РФ) – было инициировано Российским обществом по изучению ВЗК в 2011 г. Результаты его были доложены в 2012 г. на ежегодной конференции, посвященной заболеваниям пищеварительного тракта и их лечению, Digestive Disease Week (19–22 мая 2012 г., Сан-Диего, США) [12], и публикуются впервые.

В многоцентровое наблюдательное поперечное (одномоментное) когортное исследование включались все пациенты с ВЗК, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными ЯК или БК, находившиеся на амбулаторном или стационарном лечении в период с 1 января по 31 декабря 2011 г. в 21 гастроэнтерологическом центре из 18 регионов РФ (табл. 1). В исследование не включались пациенты, обратившиеся повторно во время его проведения. Все диагностические и лечебные процедуры носили общепринятый, стандартный характер, каких-либо специфичных для данного исследования методов обследования или лечения не применяли. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Для протокола исследования была разработана специальная форма учета пациентов, в которую вносили все изучаемые характеристики заболевания.

Исследование ESCAре-2

Второе исследование со сходным названием «Мультицентровое исследование демографических характеристик, клинического течения и вариантов лечения больных воспалительными заболеваниями кишечника в России» (для простоты изложения и понимания материала назовем его ESCAре-2) проводилось по сходному с первым дизайну, но изучаемые характеристики несколько отличались; так, его целью была оценка

Таблица 1. Участники проекта ESCAре в Российской Федерации

Федеральный округ	Количество центров	Регион / город	Количество больных	
			ЯК	БК
Центральный	1	Москва	193	99
	1	Московская область		
	1	Липецк		
Северо-Западный	2	Санкт-Петербург	80	82
Южный	2	Ростов-на-Дону	247	61
	1	Ставрополь		
Сибирский	1	Красноярск	354	141
	1	Новосибирск		
	1	Иркутск		
	1	Тюмень		
	1	Барнаул		
Дальневосточный	2	Хабаровск	48	32
Приволжский	1	Казань	332	128
	1	Нижний Новгород		
	1	Уфа		
	1	Самара		
Всего	21	18	1254	543

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

клинического течения ЯК и БК и вариантов их лечения в некоторых регионах РФ. Основные результаты ESCAре-2 были недавно опубликованы [13].

Это многоцентровое наблюдательное поперечное (одномоментное) когортное исследование проводилось в 2013–2014 гг. Всего в исследование было запланировано включить 1000 пациентов с ВЗК (667 с ЯК и 333 с БК), как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными ЯК или БК, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в 8 крупных центрах из 7 регионов РФ: Москвы (2 центра), Московской области, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Липецка, Иркутска, Красноярска. Набор был прекращен при включении запланированного числа пациентов.

Основные задачи

При сравнении данных, полученных в исследованиях ESCAре и ESCAре-2, мы ставили перед собой следующие задачи:

- определить социально-демографический состав больных в изучаемой популяции;
- установить роль курения как фактора риска развития ВЗК в РФ;



- оценить долю пациентов с разной степенью тяжести ЯК и БК в популяции больных ВЗК;
- определить клинические характеристики больных ЯК и БК (клинические формы заболевания, локализация и протяженность поражения, системные внекишечные проявления);
- изучить частоту использования различных видов медикаментозной терапии в популяции больных ВЗК и характер ответа на лечение, в том числе частоту развития стероидозависимости и стероидорезистентности.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.2 (Dell. inc., США). Для обобщения и оценки демографических непрерывных и дискретных переменных применяли методы описательной статистики. Количественные переменные были описаны с использованием средних значений, стандартного отклонения, минимума, максимума и медианы. Качественные переменные характеризовались абсолютной и относительной (%) частотой. Абсолютные цифры и проценты были рассчитаны для пациентов в пределах каждого класса болезней. Сравнение качественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая характеристика больных

Частота ВЗК у мужчин и женщин. В исследовании ESCApe было включено 1797 пациентов (1254 с ЯК и 543 с БК). Соотношение числа женщин и мужчин составило 1,1:1 при ЯК и 1,2:1 при БК, то есть наблюдалось незначительное преобладание женщин. Различия в распределении больных по полу при обоих заболеваниях не были статистически значимыми (рис. 1). Аналогичные данные получены в ESCApe-2, где соотношение числа женщин и мужчин при ЯК равнялось 1,2:1 (53,5% женщин и 46,5% мужчин), при БК – 1,25:1 (55,6 и 44,6%).

В ранних эпидемиологических исследованиях БК чаще встречалась у женщин (примерно в 1,3 раза), тогда как для ЯК подобная зависимость не отмечалась [10, 11, 14, 15]. Данные последних лет указывают на более высокую долю женщин среди больных ВЗК в США (в 1,5 раза больше, чем мужчин) [16], но не в Швеции, где соотношение больных по полу было одинаковым [17]. В целом результаты, полученные в двух исследованиях российской популяции больных ВЗК, совпадают

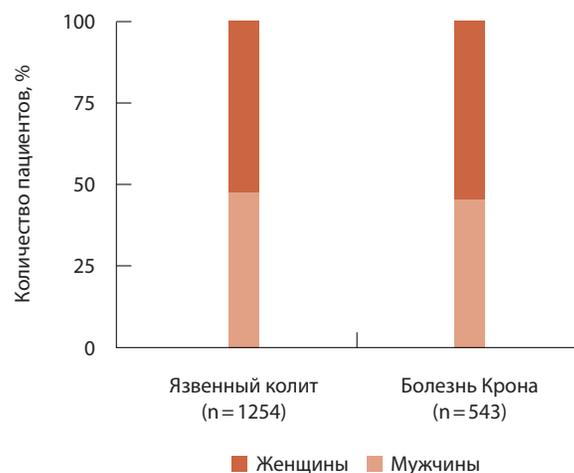


Рис. 1. Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по полу в исследовании ESCApe

Таблица 2. Возрастная характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника в исследованиях ESCApe и ESCApe-2, годы

Показатель	ESCApe		ESCApe-2	
	ЯК (n = 1254)	БК (n = 543)	ЯК (n = 667)	БК (n = 333)
Средний возраст участников	39,6	39,2	41,5	37,8
Стандартное отклонение	14,1	15,3	14,9	14,4
Минимум	18	16	17	18
Максимум	79	87	81	80
Медиана	38	36	40	35

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

с данными других стран и соответствуют основным мировым тенденциям.

Возрастная характеристика больных приведена в табл. 2. Из нее видно, что возраст пациентов, включенных в оба исследования, колебался в большом диапазоне. Средний возраст пациентов с ЯК и БК не различался ни в рамках одного исследования, ни между исследованиями, хотя возрастная медиана у больных БК в ESCApe-2 была несколько ниже – 35 лет (против 40 лет при ЯК).

Возраст начала заболевания. Эта характеристика в значительной степени определяет прогноз заболевания и его исход. В исследовании ESCApe основной пик начала ЯК приходился на возраст 21–40 лет (рис. 2), как и в других странах [4]. При БК тенденция была несколько иная: пик дебюта болезни сдвигался к более

молодому возрасту (22,5% заболели до 20 лет) и отмечен в трех возрастных группах (до 20 лет, 21–30 и 31–40 лет (см. рис. 2). Статистически значимые различия между БК и ЯК выявлены только в возрастном интервале 11–20 лет (22,5 против 13,6%, $p < 0,01$). В ESCApe-2 не оценивали долю больных в возрастных группах, но рассчитывали медиану возраста начала заболевания и медиану возраста установления диагноза (табл. 3). Эти данные также соответствуют общемировым [4, 5]. Статистически значимых различий между ЯК и БК по этим показателям не обнаружено.

Соотношение городских и сельских жителей. Считается, что ВЗК характерны в основном для индустриально развитых стран и преимущественно для городского населения. Значительная разница в уровне заболеваемости ВЗК между городскими и сельскими жителями – устоявшаяся мировая тенденция, не меняющаяся на протяжении нескольких десятилетий. Соотношение заболеваемости по месту проживания – город/сельская местность – колеблется в интервале от 6:1 до 2:1 в зависимости от страны [9–11, 14, 15]. Данные последних лет подтверждают сохранение этой закономерности [18, 19].

Результаты двух наших исследований показали: ситуация в РФ не выбивается из общемирового контекста – практически 80% больных ВЗК составили городские жители, соотношение городских и сельских жителей было 4:1 (табл. 4).

Курение признано фактором, играющим важную роль в развитии ВЗК [20], и всегда учитывается в эпидемиологических исследованиях. Метаанализ данных 9 исследований показал, что курение вдвое повышает риск возникновения БК [21]. В одном из недавних исследований, проведенных в Швейцарии, доля курящих пациентов с БК была существенно выше, чем в общей популяции [22]. Вместе с тем, будучи фактором риска для БК, курение считается защитным фактором для ЯК. Заболеваемость ЯК среди курящих ниже, чем в популяции, а их доля среди пациентов с ЯК меньше, чем в популяции больных без ЯК [23, 24]. Проспективное когортное исследование, проведенное среди больных ВЗК женского пола, показало, что после отказа от курения риск ЯК возрастает в течение 2–5 лет и затем остается неизменным на протяжении почти 20 лет [25]. Убедительных объяснений разнонаправленного влияния курения на ЯК и БК пока не существует. В двух наших исследованиях это положение подтвердилось лишь частично. Так, в исследовании ESCApe доля некурящих больных при ЯК и БК была равной – 64,8

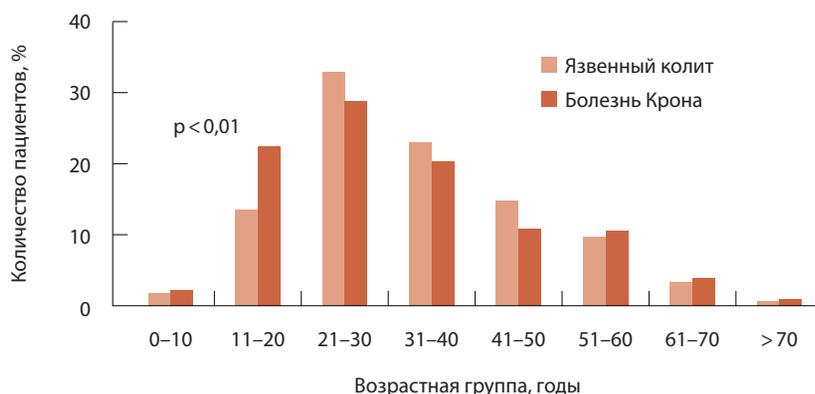


Рис. 2. Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по возрасту на момент начала заболевания в исследовании ESCApe

Таблица 3. Возраст начала заболевания и возраст установления диагноза в исследовании ESCApe-2, годы

Заболевание	Медиана возраста начала заболевания (диапазон)	Медиана возраста установления диагноза (диапазон)
Язвенный колит	32 (2–75)	28 (1–78)
Болезнь Крона	34 (10–75)	31 (6–80)

Таблица 4. Соотношение городских и сельских жителей в исследованиях ESCApe и ESCApe-2, %

Место проживания	ESCApe		ESCApe-2	
	ЯК	БК	ЯК	БК
Город	79,7	80,5	77,5	82,0
Сельская местность	20,3	19,5	23,5	18,0

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

и 63,2% соответственно. Число отказавшихся от курения было несколько выше при ЯК (26,4%), чем при БК (21,2%), но без статистически значимых различий. Однако уровня статистической значимости достигли различия между пациентами с БК и ЯК, продолжающими курить в момент включения в исследование: доля курящих при БК была почти вдвое выше (15,6 против 8,8%, $p < 0,001$) (рис. 3). Аналогичная ситуация отмечена в ESCApe-2 (см. рис. 3). Таким образом, наши данные о влиянии статуса курения на ВЗК в основном соответствуют общемировой тенденции.

Социально-экономическая характеристика (занятость, трудоспособность). Ранее в исследованиях, проведенных в разных странах, установлено наличие связи между социальным статусом

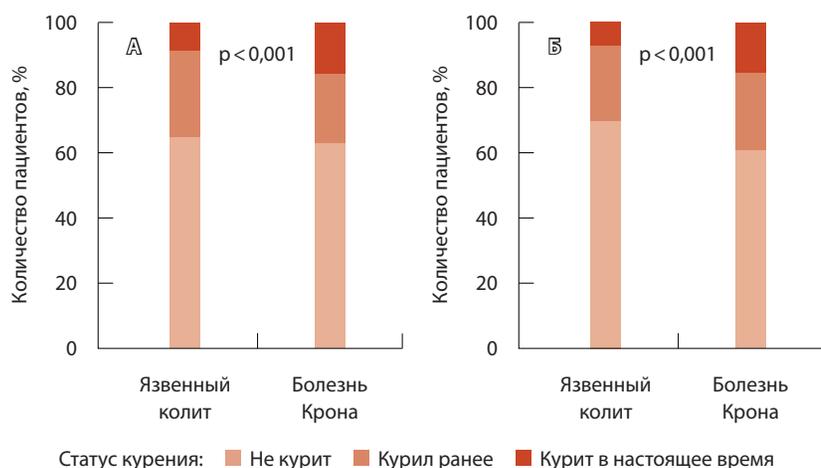


Рис. 3. Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от статуса курения в исследованиях ESCAPE (А) и ESCAPE-2 (Б)

и частотой встречаемости ВЗК. Отмечено, что в развитых странах с хорошо организованной инфраструктурой и сферой услуг такие факторы, как высокое материальное благосостояние и сидячая работа, повышают частоту развития ВЗК, тогда как в развивающихся странах при более низком материальном уровне заболеваемость ВЗК ниже [5, 11]. Объяснения этому факту пока не найдено. Предполагается, что причина кроется в недостаточной диагностике ВЗК в странах с более низким уровнем жизни.

Анализ занятости больных ВЗК в исследовании ESCAPE показал: более половины пациентов работает (59,6% при ЯК и 53,2% при БК), однако характер работы (активный или малоподвижный образ жизни, умственный или физический труд, уровень доходов) не изучался. Примерно равную долю больных составили в сумме учащиеся, домохозяйки, пенсионеры и не работающие по разным причинам лица (40,4% больных ЯК и 46,8% пациентов с БК). Сходные данные получены в исследовании ESCAPE-2: постоянную работу имели 58% больных ЯК и 63,7% пациентов с БК.

В исследовании ESCAPE отмечена высокая частота инвалидности по разным причинам: 30,9% (n=388) при ЯК и 40,9% (n=222) при БК. Из этого числа доля больных, имеющих инвалидность по основному заболеванию, была примерно одинакова для ЯК и БК – 12,6 и 14,9% соответственно. В ESCAPE-2 инвалидность по разным причинам составила 35,7% среди пациентов с ЯК и 51,1% при БК. Показатель частоты инвалидности важен по ряду причин. Он свидетельствует о тяжелом осложненном характере течения заболевания. Данные по таким пациентам нуждаются

в специальном анализе с точки зрения адекватности проводимого ранее лечения. В РФ этот критерий имеет значение также для системы государственного здравоохранения, так как без его учета невозможно выделить достаточное количество федеральных и региональных квот на льготное или бесплатное лекарственное обеспечение, особенно дорогостоящими препаратами.

Клиническая характеристика больных
Сроки установления диагноза. Исследование ESCAPE показало, что диагноз ВЗК ставится достаточно поздно. Средний срок установления диагноза для ЯК составил около 1,4 года (16,8 месяца), для БК значительно больше – 3,7 года (44,5 месяца) (табл. 5). Есть пациенты, у которых диагноз устанавливается почти сразу или в короткие сроки после появления первых симптомов. По всей видимости, это больные с яркой, манифестной и достаточно типичной картиной заболевания. У ряда пациентов время установления диагноза затягивается на десятилетия (420 месяцев при ЯК и 480 месяцев при БК). Обращает на себя внимание, что в среднем диагноз БК ставился гораздо позже диагноза ЯК.

Результаты, полученные в ESCAPE-2 по этому параметру при БК, значительно отличались: если медиана по ЯК совпала с аналогичным показателем в ESCAPE (4 месяца против 5 месяцев), то по БК медиана срока установления диагноза была всего 1 месяц против 12 месяцев. Мы не ставили перед собой задачу изучить причины поздней диагностики ВЗК. Однако заметим: сам факт запоздалой диагностики может говорить как о недостаточном знании врачами этой патологии в случае нетипичного течения, так и о поздней

Таблица 5. Сроки установления диагноза от начала первых симптомов в исследованиях ESCAPE и ESCAPE-2, месяцы

Показатель	ESCAPE		ESCAPE-2	
	ЯК (n=1254)	БК (n=543)	ЯК (n=667)	БК (n=333)
Среднее значение	16,8	44,5	н/д	н/д
Стандартное отклонение	39,9	77,5	н/д	н/д
Минимум	0	0	0	0
Максимум	420	480	456	47
Медиана	5,0	12,0	4,0	1,0

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона, н/д – нет данных

обращаемости пациентов при легких симптомах болезни. Как бы то ни было, но позднее установление диагноза с высокой долей вероятности может привести к развитию тяжелых, опасных для жизни осложнений и оперативному вмешательству.

Известно, что при БК есть ряд ранних симптомов, которые встречаются изолированно или в комбинациях, продолжают по несколько лет, но при этом не складываются в характерную клиническую картину заболевания. К таким проявлениям относятся лихорадка и анемия «неясного генеза», беспричинно возникающая и самопроизвольно купирующаяся боль в животе, рецидивирующая узловатая эритема или рецидивирующий афтозный стоматит без кишечной симптоматики, рецидивирующие парапроктиты или анальные трещины и др. Незнание этих особенностей течения БК часто приводит к позднему диагнозу. В исследовании ESCAре была проанализирована частота встречаемости таких симптомов до момента установления диагноза (рис. 4). Боль в животе, диарея и лихорадка «неясного генеза» в качестве единственного симптома оказались наиболее частыми ранними проявлениями БК и встречались в 82, 72 и 52% случаев соответственно. Частота других «нетипичных» симптомов колебалась от 7,7 до 22,7% случаев (см. рис. 4).

Тяжесть течения ВЗК. Для определения тяжести (активности) ЯК использовали шкалу Мэйо или критерии тяжести Truelove – Witts, рекомендованные в России [26]. Тяжесть БК оценивали по индексу активности БК (Crohn’s disease activity index – CDAI), который также включен в российские рекомендации [27]. Согласно данным ESCAре, в популяции больных ВЗК преобладали среднетяжелые и тяжелые формы – как при ЯК, так и при БК (рис. 5). Доля больных с легким течением ЯК составила всего 16%, БК – 21%. По этому критерию российская популяция пациентов с ВЗК отличается от европейской, поскольку в большинстве стран Европы легкие формы болезни встречаются значительно чаще – от 30 до 45% [28]. Низкая частота легких форм ВЗК в РФ обусловлена, на наш взгляд, недостаточной и несвоевременной диагностикой, а не особенностями российской популяции больных. В ESCAре-2 вошли пациенты только с легким (51,3%) и среднетяжелым (46,6%) течением ЯК и БК (52,3 и 47,3% соответственно), поэтому сравнить данные двух наших когорт по этому критерию не представляется возможным.

Протяженность воспаления при ЯК и локализация поражения при БК. Протяженность

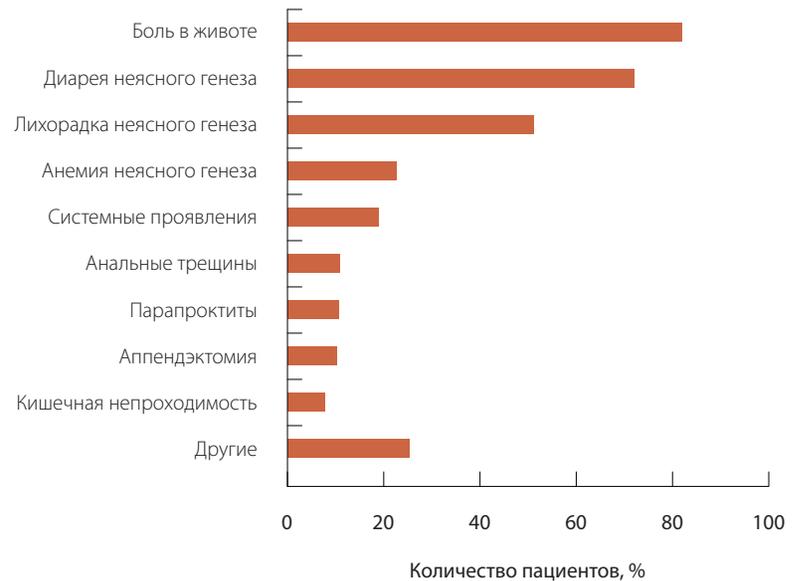


Рис. 4. Частота нетипичных симптомов в анамнезе до момента установления диагноза болезни Крона в исследовании ESCAре

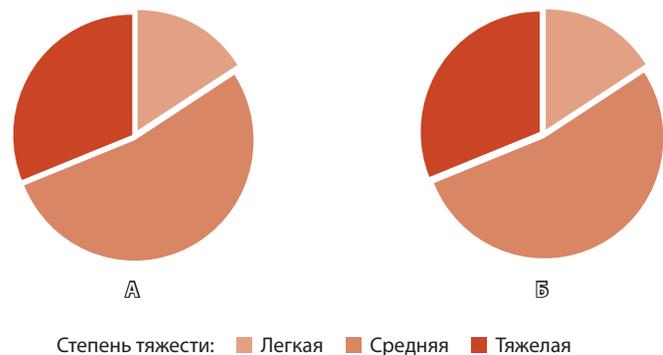


Рис. 5. Распределение пациентов с язвенным колитом (А) и болезнью Крона (Б) по тяжести течения заболевания в исследовании ESCAре, %

воспаления в толстой кишке при ЯК оценивали в соответствии с Монреальской классификацией, согласно которой выделяют дистальный колит (проктит), левосторонний колит и тотальный колит (панколит) [29]. Результаты, полученные в ESCAре, показали сравнимую частоту разных вариантов протяженности поражения: проктита – 33%, левостороннего колита – 38%, тотального колита – 29% (рис. 6). В ESCAре-2 частота левосторонних форм была сопоставимой с ESCAре, а доля больных проктитом составила 11%, что в 3 раза меньше. Соответственно, увеличилась доля больных с тотальным колитом – 55% (см. рис. 6). Несмотря на то что различия в частоте указанных форм между исследованиями были статистически значимыми, мы полагаем, что они

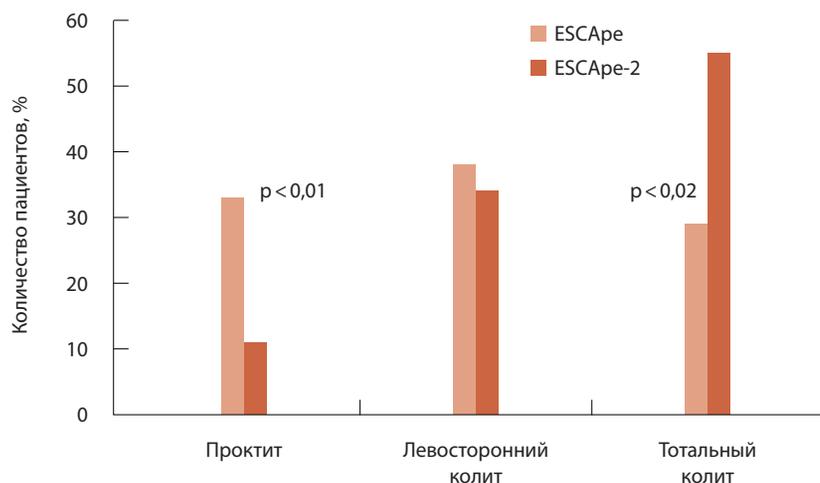


Рис. 6. Распределение пациентов с язвенным колитом по протяженности поражения толстой кишки в исследованиях ESCApe и ESCApe-2

Таблица 6. Частота различных локализаций болезни Крона в исследованиях ESCApe и ESCApe-2, %

Локализация БК	ESCApe	ESCApe-2
Терминальный илеит	31,3	35,4
Илеоколит	33,4	37,8
Колит	25,6	32,1
Аноректальная зона	–	15,0
Тощая кишка, верхние отделы желудочно-кишечного тракта	4,4	–
Смешанные поражения	5,3	–

не носят характера закономерности и обусловлены случайными причинами. В целом оба исследования показали: в РФ преобладают формы ЯК с распространенным характером воспаления – левосторонним и тотальным.

В европейской популяции доля больных ЯК с дистальным поражением (проктитом) значительно колеблется – от 27 до 60% – в зависимости от страны и периода времени, результаты некоторых исследований почти полностью совпадают с нашими данными [28, 30]. В проспективных исследованиях отмечено увеличение протяженности поражения в течение 1 и 5 лет наблюдения [31, 32]. Оба наших исследования были поперечными (одномоментными), поэтому проследить эту тенденцию в российской популяции больных ЯК мы не могли.

Что касается локализации БК (табл. 6), по данным ESCApe терминальный илеит, илеоколит и колит (включая аноректальную зону) встречались примерно в равных долях; на другие локализации (тощая кишка, верхние отделы желудочно-кишечного тракта, сочетанные поражения) приходилось не более 10%. Аналогичная ситуация была и в ESCApe-2, где доля больных терминальным илеитом, илеоколитом и колитом составила соответственно 35,4, 37,8 и 32,1%; перианальная зона была поражена в 15% случаев, чаще в комбинации с другими участками кишки. В исследовании ESCApe частоту перианальных поражений отдельно не выделяли (они были включены в группу «поражение толстой кишки»). В основном полученные нами результаты совпадают с данными исследователей из разных стран, но в некоторых работах отмечается более высокая частота изолированного колита [28]. Так, в норвежской когорте доли терминального илеита, илеоколита и колита составили 27, 23 и 48% соответственно. В этом исследовании обращает на себя внимание то, что частота БК с поражением только толстой кишки увеличилась за последние 10 лет наблюдения [33]. В Восточной Европе в период с 2002 по 2006 г. регистрировали сходные показатели: терминальный илеит выявлен в 20%, колит – 35%, илеоколит – 44% [34]. В Дании в разные периоды времени (с 1962 по 2004 г.) частота БК в форме изолированного колита колебалась, составив 30, 43 и 37% [30]. В нашей когорте частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта была 4,4% (в ESCApe), что выше, чем в Европе, где эти цифры варьируют в пределах 2–2,5% [34].

Внекишечные системные проявления (ВКП) характерны как для ЯК, так и для БК, и обычно сопровождают тяжелые формы заболеваний [35–37]. Большинство внекишечных проявлений – отражение генетически обусловленного аутоиммунного компонента в патогенезе ВЗК [38]. Наиболее частыми аутоиммунными внекишечными проявлениями считаются артропатии, поражение кожи и слизистой оболочки рта [39, 40]. Частота артропатий достигает 40% [39]. Спектр суставных поражений весьма широк: моно- и полиартриты крупных и мелких суставов, артралгии, аксиальная или периферическая форма анкилозирующего спондилита (чаще встречается при БК), псориатический артрит [35, 39]. При ВЗК наиболее высок риск развития анкилозирующего спондилита [41].

Кожные поражения чаще проявляются узловой эритемой, гангренозной пиодермией,

**Таблица 7.** Частота (%) и характер внекишечных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника в исследованиях ESCAре и ESCAре-2

Тип внекишечного проявления	ESCAре		ESCAре-2	
	ЯК	БК	ЯК	БК
Все внекишечные проявления	23,0	33,1*	29,4	41,7*
Артропатии	65,6	53,9	39,3	34,0
Анкилозирующий спондилит	–	16,6	–	11,0
Первичный склерозирующий холангит	4,4	–	4,1	–
Афтозный стоматит	5,4	12,8*	1,5	8,6*
Узловатая эритема	5,1	6,7	6,6	2,2
Гангренозная пиодермия	2,4	4,4	2,0	0,7
Поражение глаз	7,8	7,8	8,2	5,6
Другое	30,6	37,8	–	–

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

* $p < 0,05$ по сравнению с ЯК

реже псориазом, атопическим дерматитом [39, 41, 42]. Наиболее типичным поражением слизистых оболочек признан афтозный стоматит [35]. Поражение глаз описано в виде увеитов, иридоциклитов, эписклеритов [43]. Другие варианты внекишечных системных проявлений включают первичный склерозирующий холангит, более характерный для ЯК, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, поражения системы крови и др. [35, 43].

Данные по частоте и характеру ВКП, полученные в исследованиях ESCAре и ESCAре-2, отражены в табл. 7. Общая частота ВКП при БК была статистически значимо выше, чем при ЯК, что согласуется с международными данными [35, 36, 39]. Наиболее часто мы регистрировали периферические артропатии. Анкилозирующий спондилит в обоих исследованиях был диагностирован только при БК, а первичный склерозирующий холангит – только при ЯК. Частоты отдельных ВКП (рассчитанных из общего числа), кроме афтозного стоматита, не отличались друг от друга. Интересно, что во втором исследовании частота некоторых ВКП была ниже, чем в первом. Возможно, это объясняется тем, что ВКП более характерны для тяжелых форм ВЗК, а в ESCAре-2 тяжелые формы не были представлены.

Знание характера ВКП имеет большое значение для ранней диагностики ВЗК, когда кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или

протекают субклинически, а заболевание манифестирует ВКП [37]. Правильная трактовка ВКП способствует установлению диагноза и назначению своевременной адекватной терапии при таком атипичном варианте болезни, что, в свою очередь, позволяет добиться более стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Характеристика лечения

В исследованиях ESCAре и ESCAре-2 оценивали следующие параметры:

- терапию, проводимую больным до поступления в исследовательский центр (до включения в исследование);
- варианты терапии, назначаемой для лечения обострения при включении в исследование;
- эффективность глюкокортикостероидов (ГКС), то есть отмечали долю пациентов, хорошо ответивших на ГКС, и долю больных с развитием стероидозависимости и стероидорезистентности.

Согласно положениям зарубежных и российских консенсусных документов, базисными средствами для лечения ВЗК являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), ГКС, иммуносупрессоры (ИС) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [26, 27, 44–49]. Аминосалицилаты используются для лечения легкого и среднетяжелого ЯК, но их эффективность ограничена при лечении даже легкой БК любой локализации [50, 51]. Глюкокортикостероиды признаны универсальными препаратами первой линии при тяжелом течении ЯК, тяжелой и среднетяжелой БК и в случаях неэффективности 5-АСК при ЯК. Иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат) рекомендуется назначать при ВЗК на ранних стадиях заболеваний одновременно с ГКС для преодоления стероидозависимости и для долговременной поддерживающей терапии, но не для индукции ремиссии. Генно-инженерные биологические препараты показаны при развитии стероидорезистентности/стероидозависимости и при неэффективности или непереносимости иммуносупрессоров.

Медикаментозное лечение до включения в исследование. Анализ результатов предварительного лечения больных до включения в оба исследования выявил негативные тенденции. Прежде всего обращает на себя внимание большая доля больных, которые вообще не получали поддерживающей терапии ни при ЯК, ни при БК (рис. 7). Особенно ярко это проявилось в исследовании ESCAре, в котором лечение не

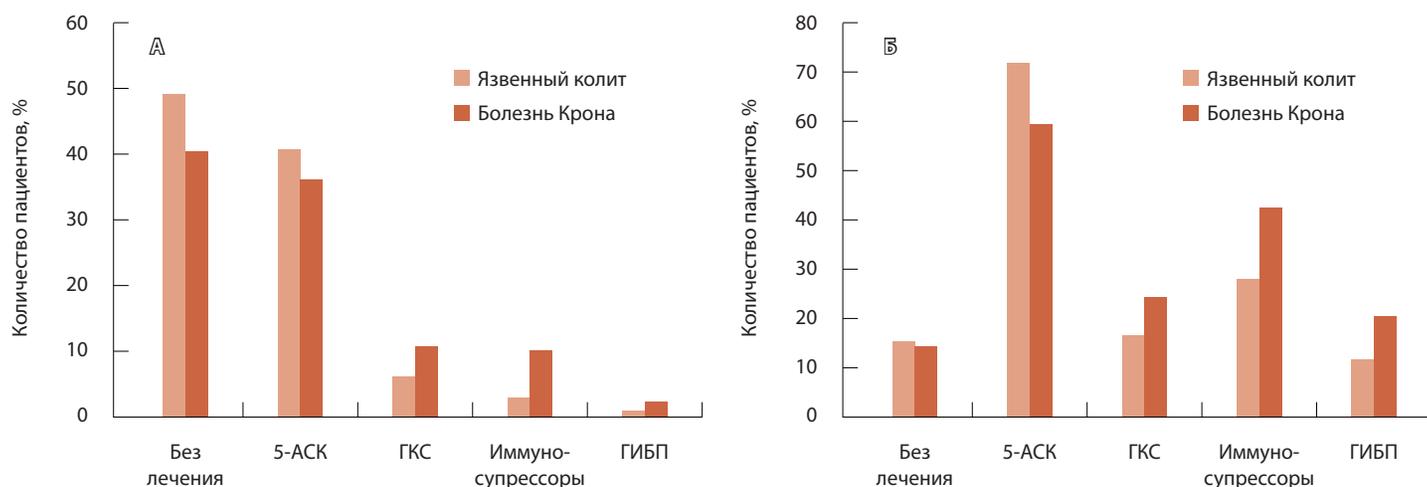


Рис. 7. Медикаментозное лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника до включения в исследование ESCAPE (А) и ESCAPE-2 (Б); 5-АСК – препараты 5-аминосалициловой кислоты, ГКС – глюкокортикостероиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

получали 40% больных БК и почти половина больных ЯК. Мы не беремся интерпретировать эти результаты, поскольку причин возникновения такой ситуации достаточно много. Имеет значение финансовое положение пациентов или их низкая комплаентность, которая, с нашей точки зрения, свидетельствует о недостаточном контакте между врачом и пациентом. Нельзя не учитывать низкую доступность льготных лекарственных препаратов. Однако основная причина, вероятнее всего, обусловлена недостаточной ориентированностью практических врачей в современных принципах ведения больных ВЗК. Исследование ESCAPE-2 проводилось через 3 года после ESCAPE. Результаты второго исследования показали, что процент больных, не получавших поддерживающей терапии, снизился в 2,5–3 раза как при ЯК, так и при БК (см. рис. 7). Эта положительная тенденция, отражает, видимо, некоторый сдвиг в понимании врачами подхода к лечению больных ВЗК. За три года, которые прошли между исследованиями, было проведено много образовательных мероприятий общероссийского и регионального уровня, в которых детально обсуждались вопросы терапии таких пациентов в соответствии с международными рекомендациями [50, 51]; были опубликованы первые отечественные рекомендации по диагностике и лечению больных ВЗК [52, 53].

Следует также отметить, что доля больных, получавших до включения в оба наших исследования препараты 5-АСК, очень высока – от 40

до 70% при ЯК и БК (см. рис. 7). Трактовать эти данные не представляется возможным, так как неизвестно, в какой стадии заболевания находились пациенты – обострения или ремиссии (анализ этих параметров не входил в задачи исследования). Возможно, часть больных получала комбинированную терапию: 5-АСК и ГКС, 5-АСК и ИС. Подобные назначения часто встречаются в реальной практике, хотя это и не соответствует клиническим рекомендациям, в том числе российским. Такая комбинация не целесообразна, поскольку доказано, что пациенты, нуждающиеся в ГКС и ИС, уже, как правило, не отвечают на препараты 5-АСК [54]. Кроме того, это увеличивает стоимость лечения.

Отрицательным моментом, безусловно, следует считать большую долю пациентов, получавших препараты 5-АСК при БК. Информация о низкой эффективности этой группы препаратов при БК была известна в период проведения наших исследований, так как содержалась в европейских и российских клинических рекомендациях [50–53].

Из рис. 7 видно, что перед включением в ESCAPE-2 больные чаще получали ГКС, ИС и ГИБП, но статистически значимых отличий от первого исследования не было. Более частое назначение ИС и ГИБП может быть следствием как образовательных мероприятий, так и повышения доступности льготных лекарственных средств.

Медикаментозное лечение в период обострения. Те же негативные моменты были отмечены

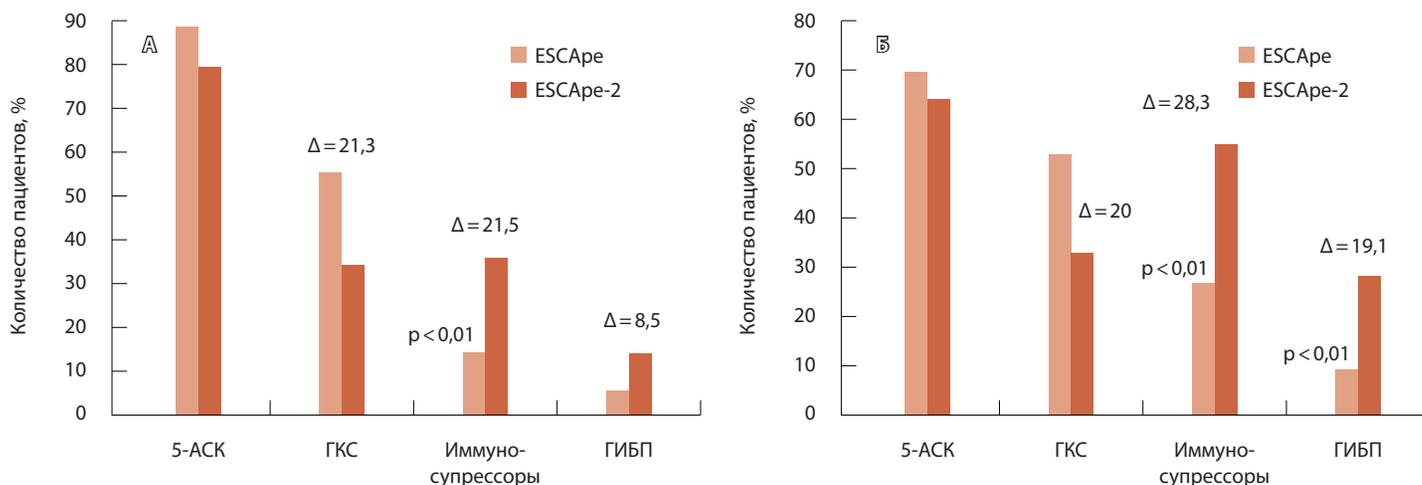


Рис. 8. Медикаментозное лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, назначенное на визите при включении в исследование ESCArе (А) и ESCArе-2 (Б); 5-АСК – препараты 5-аминосалициловой кислоты, ГКС – глюкокортикостероиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

при сравнении лечения, назначавшегося пациентам на визите при включении в оба исследования (рис. 8). Больным, включенным в ESCArе, назначали препараты 5-АСК в 90% случаев при ЯК и в 70% при БК. Эти данные следует оценивать критически с точки зрения правильности лечебного подхода. Выше было сказано, что аminosалицилаты показаны для лечения легкой и среднетяжелого ЯК [26, 45, 47, 48, 51]. В исследовании ESCArе тяжелый ЯК отмечен в 31% случаев, следовательно, у значительной части больных препараты 5-АСК были назначены не по показаниям. Что касается БК, низкая эффективность препаратов 5-АСК отражена во всех клинических рекомендациях [27, 44, 46, 49, 50]. Это положение не меняется при обновлении рекомендаций. Более того, из последней версии Консенсуса по диагностике и лечению БК, принятого Европейской организацией по изучению БК и ЯК (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO), исключен даже сульфасалазин, ранее рекомендовавшийся для лечения легкой БК толстой кишки [49]. Для БК оправдано применение 5-АСК лишь в этилцеллюлозном покрытии в редких случаях и только при лечении легкой БК высоких отделов тонкой кишки, что отражено в первоначальных и пересмотренных российских рекомендациях [27, 46, 52, 53]. Однако доля больных с легкой БК в исследовании ESCArе составила 21%, а поражение тонкой кишки отмечено всего у 4,4% (см. рис. 5, табл. 6), тогда как 5-АСК применяли

в 70% случаев. В ESCArе-2 эта ситуация сохранилась: 5-АСК назначали 80% пациентов с ЯК и 64% – с БК (см. рис. 8).

Сравнительный анализ результатов двух исследований позволяет говорить о тенденции к снижению частоты назначений ГКС при ЯК и БК (примерно на 20%), но различия не достигли уровня статистической значимости (см. рис. 8). Возможно, это связано с отсутствием тяжелых форм ВЗК во втором исследовании.

Иммуносупрессоры в ESCArе использовали редко: всего у 14,4% больных ЯК и у 26,8% пациентов с БК (см. рис. 8). Были ли они назначены в виде монотерапии или в комбинации с ГКС (как того требуют современные рекомендации), неизвестно, поскольку такая задача в исследованиях не ставилась. В ESCArе ГИБП были назначены незначительному числу больных, как при ЯК, так и при БК (см. рис. 8). Частично это можно объяснить низкой доступностью ГИБП в те годы. Результаты ESCArе-2 показали, что статистически значимо выросла доля больных, получавших ИС при обоих заболеваниях, особенно при БК (до 55%). Частота назначения ГИБП также увеличилась, но статистически значимо только при БК (см. рис. 8). Отмеченные изменения следует рассматривать как следствие образовательных мероприятий и улучшения доступности ГИБП.

Результаты ESCArе-2 свидетельствуют о том, что за 3 года, прошедшие между двумя исследованиями, лечение больных стало

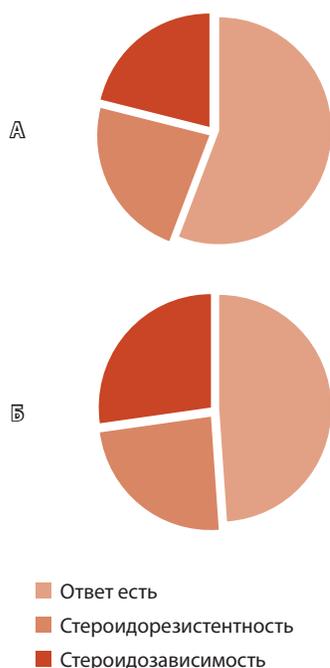


Рис. 9. Распределение пациентов с язвенным колитом (А) и болезнью Крона (Б) по ответу на лечение глюкокортикостероидами в исследовании ESCAре, %

в большей степени соответствовать рекомендуемым подходам. Прежде всего это касается более частого использования ИС и ГИБП. Следует, однако, отметить: традиционные, точнее, устаревшие взгляды на применение 5-АСК в любой клинической ситуации, особенно при БК, остались прежними. На наш взгляд, это объясняется тем, что препараты данной группы наиболее доступны для пациентов.

Стероидозависимость и стероидорезистентность. Поскольку ГКС в течение многих лет считаются основными препаратами для лечения тяжелых вариантов ВЗК, а при БК назначаются как препараты первой линии даже при легких формах, ответ на ГКС – ключевой момент в оценке эффективности лечения. В контексте терапии этими препаратами принято выделять три основных варианта ответа: «ответ есть», «ответа нет» (стероидорезистентность), «ответ есть, но теряется при снижении дозы ГКС или их отмене» (стероидозависимость). Ответ на ГКС, частоту развития стероидорезистентности или стероидозависимости определяли только в исследовании ESCAре. Ответом на ГКС считали достижение клинической или клинико-эндоскопической ремиссии, но оценка скорости достижения ответа в задаче исследования не входила. Факт наличия

Конфликт интересов

Исследования ESCAре и ESCAре-2 проводились при организационной и финансовой поддержке подразделения фармацевтической компании MSD в Российской Федерации.

Благодарности

За активное участие и помощь в проведении исследований авторы благодарят: к.м.н. С.Б. Александрову (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России), к.м.н. Е.С. Бодрягину (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России), А.С. Волкова (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), к.м.н. Г.А. Катаганову (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России), к.м.н. О.В. Крапивную (НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД»), к.м.н. К.Е. Мазовку (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), Л.С. Мкртчян (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), к.м.н. Л.В. Николаеву (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), М.Г. Холоденко (КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), к.м.н. И.Д. Четкинину (КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»), к.м.н. М.В. Шапину (ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России)

стероидозависимости или стероидорезистентности устанавливали в момент включения в исследование. Поскольку исследование было одномоментным, дальнейшая динамика ответа на ГКС или его потеря не оценивались. Результаты показали, что 56% больных ЯК и 49% больных БК к моменту включения в исследование ответили на терапию ГКС. Стероидорезистентность при ЯК развивалась в 23%, а стероидозависимость – в 21% случаев. При БК стероидорезистентность и стероидозависимость сформировались соответственно в 24 и 27% случаев. Таким образом, в сумме отсутствие или потеря ответа на ГКС как при ЯК, так и при БК отмечены практически у половины пациентов (рис. 9). Преодолеть стероидозависимость / стероидорезистентность можно с помощью ИС или ГИБП, но в период проведения исследований частота назначения этих групп препаратов, как мы показали, была очень небольшой в силу разных причин.

Заключение

Результаты первых двух больших эпидемиологических исследований в России выявили ряд характеристик, совпадающих с мировыми тенденциями: половозрастной состав больных ЯК и БК, возраст начала заболевания, соотношение городских и сельских жителей, статус курения, частота и характер ВКП. В РФ, в отличие от европейских стран, преобладают среднетяжелые и тяжелые формы ЯК со значительной протяженностью поражения. Низкую частоту легких и ограниченных форм ВЗК можно объяснить недостаточной диагностикой. Большое количество больных получали 5-АСК как при ЯК, так и при БК, несмотря на то что при БК эта группа препаратов демонстрирует низкую эффективность. Частота назначения ИС и ГИБП выросла во втором исследовании, вероятнее всего, благодаря системе образовательных мероприятий. Тем не менее отмечена общая низкая частота назначения ГИБП при ВЗК, по-видимому, обусловленная недостаточной доступностью этой группы препаратов. Частота стероидорезистентности / стероидозависимости в сумме составляет практически половину случаев как при ЯК, так и при БК. В целом можно говорить о некоторых положительных сдвигах в лечении больных во втором исследовании по сравнению с первым, но проследить динамику изменений можно только при условии проведения аналогичных исследований с определенной периодичностью. ©

Литература

1. Воробьев ГИ, Халиф ИЛ, ред. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош; 2008. 400 с.
2. Huber S, editor. New insights into inflammatory bowel disease. InTech; 2016. doi: 10.5772/61540.
3. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33–47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.e42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
5. Harlan WR, Meyer A, Fisher J. Inflammatory bowel disease: epidemiology, evaluation, treatment, and health maintenance. *N C Med J.* 2016;77(3):198–201. doi: 10.18043/ncm.77.3.198.
6. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lyng E. The Faroese IBD Study: incidence of inflammatory bowel diseases across 54 years of population-based data. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):934–42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw050.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39(5):690–7. doi: 10.1136/gut.39.5.690.
8. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Mila M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63(4):588–97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
9. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol.* 2001;154(4):328–35.
10. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991;100(2):350–8. doi: 10.1016/0016-5085(91)90202-V.
11. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut.* 2000;46(3):336–43. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.46.3.336.
12. Belousova E, Khalif I. Social, demographic and clinical features of inflammatory bowel disease in Russia. *Gastroenterology.* 2012;142(5; Suppl 1):S-794. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)63083-2.
13. Халиф ИЛ, Шапина МВ, Головенко АО, Белоусова ЕА, Чашкова ЕЮ, Ляхин АВ, Князев ОВ, Барановский АЮ, Николаева НН, Ткачев АВ. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):54–62. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62.
14. Marshall JK, Hilsden RJ. Environment and epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Satsangi J, Sutherland RL, editors. *Inflammatory bowel disease.* London: Churchill Livingstone; 2003. p. 17–28.
15. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1999;149(10):916–24.
16. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1421–7. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281334d.
17. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender differences of IBD care in the healthcare region of Stockholm. *Gastroenterology.* 2014;146(5; Suppl 1):S204. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60722-8.
18. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A, Jones JL, Potter BK, Catley CA, Nutt ZJ, Cui Y, Tanyingoh D, Mojaverian N, Bittou A, Carroll MW, de Bruyn J, Dummer TJB, El-Matary W, Griffiths AM, Jacobson K, Kuenzig ME, Leddin D, Lix LM, Mack DR, Murthy SK, Sánchez JNP, Singh H, Targownik LE, Vutcovic M, Bernstein CN. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1412–22. doi: 10.1038/ajg.2017.208.
19. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22529–42.
20. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):848–59.
21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462–71. doi: 10.4065/81.11.1462.
22. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, Frei P, Zeit J, Manser CN, Pittet V, Juillerat P, von Känel R, Fried M, Vavricka SR, Rogler G; Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. High rates of smoking especially in female crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation – data from the Swiss IBD Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(10):819–29. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv113.
23. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):993–1002. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x.
24. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):589–97. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01065.x.
25. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1399–406. doi: 10.1038/ajg.2012.196.
26. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Белоусова ЕА, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Костенко НВ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Москалев АИ, Низов АИ, Николаева НН, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Румянцев ВГ, Тимербулатов ВМ, Тertychnyy AS, Ткачев АВ, Трухманов АС, Халиф АЛ, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шифрин ОС, Щукина ОБ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;(1):48–65.
27. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеев СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуйских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АВ, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ,



- Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;(2):7–29.
28. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4): 322–37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
 29. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A–36A.
 30. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OØ, Munkholm P. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481–9. doi: 10.1002/ibd.20036.
 31. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevoid Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–50. doi: 10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc.
 32. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1564–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
 33. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430–8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.002.
 34. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558–65. doi: 10.1002/ibd.21607.
 35. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
 36. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300–7. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
 37. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
 38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739–53. doi: 10.1136/gut.2009.199679.
 39. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
 40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S253–9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
 41. Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraerman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6): 738–43. doi: 10.1002/ibd.20406.
 42. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislason GH, Hansen PR, Skov L. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487–92. doi: 10.1111/bjd.14528.
 43. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7(4):235–41.
 44. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
 45. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
 46. National Institute for Health and Care Excellence. Crohn's disease: management. Clinical guideline (update CG152). NICE; 2018 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
 47. National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. Clinical guideline (update CG166). NICE; 2013 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg166>.
 48. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
 49. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1): 3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
 50. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
 51. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
 52. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. *Колопроктология*. 2013;(3 Прилож.):2–38.
 53. Халиф ИЛ, Белоусова ЕА. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах: пособие для врачей. М.: Форте принт; 2014. 40 с.
 54. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592–600. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.011.

References

1. Vorob'ev GI, Khalif IL, editors. The nonspecific inflammatory bowel diseases. Moscow: Miklosh; 2008. 400 p. Russian.
2. Huber S, editor. New insights into inflammatory bowel disease. InTech; 2016. doi: 10.5772/61540.
3. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33–47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54. e42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
5. Harlan WR, Meyer A, Fisher J. Inflammatory bowel disease: epidemiology, evaluation, treatment, and health maintenance. *N C Med J.* 2016;77(3): 198–201. doi: 10.18043/nmc.77.3.198.
6. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lyngge E. The Faroese IBD Study: incidence of inflammatory bowel diseases across 54 years of population-based data. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):934–42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw050.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39(5):690–7. doi: 10.1136/gut.39.5.690.
8. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Incà R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihai I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63(4):588–97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
9. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol.* 2001;154(4):328–35.
10. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991;100(2):350–8. doi: 10.1016/0016-5085(91)90202-V.
11. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut.* 2000;46(3):336–43. doi: 10.1136/gut.46.3.336.
12. Belousova E, Khalif I. Social, demographic and clinical features of inflammatory bowel disease in Russia. *Gastroenterology.* 2012;142(5; Suppl 1):S-794. doi: 10.1016/S0016-5085(12)63083-2.
13. Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, Belousova YeA, Chashkova YeYu, Lakhin AV, Knyazev OV, Baranovsky AYU, Nikolayeva NN, Tkachev AV. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):54–62. Russian. doi: 10.22416/1382-4376.
14. Marshall JK, Hilsden RJ. Environment and epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Satsangi J, Sutherland RL, editors. *Inflammatory bowel disease.* London: Churchill Livingstone; 2003. p. 17–28.
15. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1999;149(10):916–24.
16. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1421–7. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281334d.
17. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender differences of IBD care in the healthcare region of Stockholm. *Gastroenterology.* 2014;146(5; Suppl 1):S204. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)60722-8.
18. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A, Jones JL, Potter BK, Catley CA, Nugent ZJ, Cui Y, Tanyingoh D, Mojaverian N, Bitton A, Carroll MW, deBruyn J, Dummer TJB, El-Matary W, Griffiths AM, Jacobson K, Kuenzig ME, Leddin D, Lix LM, Mack DR, Murthy SK, Sánchez JNP, Singh H, Targownik LE, Vutcovic M, Bernstein CN. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1412–22. doi: 10.1038/ajg.2017.208.
19. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22529–42.
20. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):848–59.
21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462–71. doi: 10.4065/81.11.1462.
22. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, Frei P, Zeitl J, Manser CN, Pittet V, Juillerat P, von Känel R, Fried M, Vavricka SR, Rogler G; Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. High rates of smoking especially in female Crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation – data from the Swiss IBD Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(10):819–29. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv113.
23. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):993–1002. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x.
24. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):589–97. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01065.x.
25. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1399–406. doi: 10.1038/ajg.2012.196.
26. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganijeva DI, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Belousova YeA, Golovenko OV, Grigor'yev YeG, Kostenko NV, Lapina TL, Mayev IV, Moskalev AI, Nizov AI, Nikolayeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova YeA, Rumyantsev VG, Timerbulatov VM, Tertychny AS, Tkachev AV, Trukhmanov AS, Khalif AL, Khubezov DA, Chashkova YeYu, Shifrin OS, Schukina OB. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;(1):48–65. Russian.
27. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganijeva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Bolikhov KV, Valuyskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Murav'ev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova AKH, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rumyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA,



- Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017;(2):7–29. Russian.
28. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322–37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
29. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A–36A.
30. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OØ, Munkholm P. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481–9. doi: 10.1002/ibd.20036.
31. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellelvold Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–50. doi: 10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc.
32. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1564–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
33. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430–8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.002.
34. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szpocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558–65. doi: 10.1002/ibd.21607.
35. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
36. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300–7. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
37. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739–53. doi: 10.1136/gut.2009.199679.
39. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitl J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S253–9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
41. Cohen R, Robinson DJr, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease comorbidity among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):738–43. doi: 10.1002/ibd.20406.
42. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislason GH, Hansen PR, Skov L. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487–92. doi: 10.1111/bjd.14528.
43. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7(4):235–41.
44. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
45. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
46. National Institute for Health and Care Excellence. Crohn's disease: management. Clinical guideline (update CG152). NICE; 2018. [Internet]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
47. National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. Clinical guideline (update CG166). NICE; 2013. [Internet]. Available at: <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg166>.
48. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
49. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
50. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
51. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
52. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Koloproktologia*. 2013;(3 Suppl):2–38. Russian.
53. Khalif IL, Belousova EA. Conservative therapy of inflammatory bowel diseases: in schemes. A manual for physicians. Moscow: Forte print; 2014. 40 p. Russian.
54. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592–600. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.011.



Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies

E.A. Belousova¹ • D.I. Abdulganieva² • O.P. Alexeeva³ • S.A. Alexeenko⁴ • A.Yu. Baranovsky⁵ • E.Yu. Valuyskikh⁶ • A.O. Golovenko^{7,8} • O.V. Golovenko⁹ • T.N. Zhigalova¹⁰ • O.V. Knyazev¹¹ • A.V. Kulyapin¹² • A.V. Lakhin¹³ • M.A. Livzan¹⁴ • T.G. Lubyanskaya¹⁵ • N.N. Nikolaeva¹⁶ • N.V. Nikitina¹ • I.V. Nikulina¹ • M.F. Osipenko¹⁷ • V.V. Pavlenko¹⁸ • A.I. Parfenov¹¹ • Y.E. Rogachikov¹⁹ • I.O. Svetlova¹⁷ • A.V. Tkachev²⁰ • E.I. Tkachenko²¹ • I.L. Khalif²² • E.Yu. Chashkova²³ • O.B. Shchukina²⁴ • N.S. Yazenok²⁵ • A.A. Yakovlev²⁰

Background: Epidemiological studies performed in different countries have identified a number of trends that allow to predict the problems related to the prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD), their severity and healthcare resources utilization. **Aim:** To present comparative results of two large epidemiological studies of IBD in the Russian Federation (RF), i.e. ESCApe and ESCApe-2. **Materials and methods:** Two multicenter cross-sectional cohort studies with a similar design were performed at three-year interval. The studies had the common aim: to identify social and demographic and clinical particulars of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in RF, as well as treatment options. Twenty (20) centers of gastroenterology from 17 RF regions participated in the ESCApe (2010–2011) and 8 centers from 7 RF regions in the ESCApe-2 study (2013–2014). **Results:** The ESCApe study included 1797 patients (1254 UC and 543 CD), whereas the ESCApe-2 included 1000 patients (667 UC and 333 CD). **Patient demographic and social characteristics:** In both studies, female: male ratio was similar in UC and CD. Patients' age was almost identical: in UC, median age was 38 years and 40 years in ESCApe and ESCApe-2, respectively; in CD the corresponding values were 36 and 35 years. In ESCApe, the peak UC onset was at the age of 21 to 40 years, whereas in CD it was shifted towards younger age (22.5% of the patients manifested before 20 years) and the peak incidence was in three age groups (below 20 years, 21 to 30 and 31 to 40 years). A statistically significant difference between CD and UC was found only in the age group of 11 to 20 years (22.5% vs. 13.6%, respectively, $p < 0.01$). In ESCApe-2, median age of disease onset in UC and CD was approximately 30 years. In both studies, urban:rural ratio for UC and CD was 4:1. In ESCApe, the proportion of current smokers among CD patients was almost two-fold higher than among those with UC (15.6 and 8.8%, respectively, $p < 0.001$); the same trend was found in ESCApe-2 (15 and 7.3%, $p < 0.001$). Socioeconomic characteristics of patients in both studies were similar: 50 to 60% were at work (professional occupation and income levels were not studied); in ESCApe 30.9% of UC patients and 40.9% of CD patients had legal disability due to various reasons (including that related to UC and CD in 12.6 and 14.9%, respectively), whereas in ESCApe-2 the respective proportions were 35.7 and 51.1%. **Clinical characteristics of patients:** The time from the first UC symptoms

to diagnosis was similar in both studies (median, 5 months in ESCApe and 4 months in ESCApe-2); in CD patients these parameters were significantly different in both studies (12 vs. 1 month). As for the severity of the disease, the UC patients in ESCApe had mild disease in 16%, moderate in 53%, and severe in 31%, whereas the respective proportions among the CD patients were 21, 44, and 35%. In ESCApe-2, there were no patients with severe disease; mild and moderate UC were diagnosed in 51.3 and 46.6% of the patients, respectively, and mild and moderate CD, in 52.3 and 47.3%. The frequency of left-side UC was similar: 38% in ESCApe and 34% in ESCApe-2. Proctitis was more frequent in the first study (33 vs. 11%, $p < 0.01$), and total UC was more frequent in the second study (29 vs. 55%, $p < 0.02$). There were no significant differences between ESCApe and ESCApe-2 in the main CD localizations: terminal ileitis was seen in 31.3 and 35.4% of the patients, respectively, ileocolitis in 33.4 and 37.8%, colitis in 25.6 and 32.1%. The upper gastrointestinal involvement in ESCApe was found 4.4%, and mixed involvement in 5.3%. In both studies, extra-intestinal manifestations were more frequent in CD, than in UC: in ESCApe, 33.1% and 23% ($p < 0.05$), and in ESCApe-2 in 41.7 and 29.4%, respectively ($p < 0.05$). Peripheral arthropathies were most frequent. Ankylosing spondylitis was found in CD only, and primary sclerosing cholangitis, only in UC. Aphthous stomatitis was significantly more prevalent in CD in both studies. There were no significant differences in all other extra-intestinal symptoms (eye and skin involvement). **Treatment characteristics:** Treatment options before the study entry, as well as at the study inclusion visit were analyzed. In ESCApe, the majority of the patients had not been given any treatment before the study entry (49.1% with UC and 40.5% with CD). Three years later the situation was changing: in ESCApe-2, the proportion of treatment-naïve patients was 2.5 to 3-fold lower (15.3% with UC and 14.4% with CD), which was most probably related to increasing awareness of physicians. Before the study entry, most patients (40 to 70%) had been treated with 5-aminosalicylic acid (5-ASA). Before the second study, the patients were more frequently treated with glucocorticosteroids (GCS), immunosuppressors and genetically engineered biological agents (GEBA), but with no significant differences from the first study. 5-ASA prevailed also among the agents that were administered

during the inclusion visits in both studies (80 to 90% UC patients and about 70% of CD patients). Compared to ESCApe, in ESCApe-2 there was a trend towards lower rate of GCS administration in UC and CD, but the differences did not reach the significance level. It may be explained by the absence of severe IBD types in ESCApe-2. In ESCApe, immunosuppressors were rarely used (in 14.4% of the UC patients and in 26.8% of the CD patients); however, in ESCApe-2 there were administered more frequently: up to 35.9% of the UC patients and 55.1% of the CD patients ($p < 0.01$ for both cases). It was unknown if immunosuppressors were used as monotherapy or in combination with GCS. Three years later, the rate of GEBA administration was also higher, but this increase was significant only in CD: 28.3% in ESCApe-2 vs. 9.2% in ESCApe ($p < 0.01$). According to the results of ESCApe, in the UC patients steroid resistance was seen in 23% and steroid dependency in 21%, whereas in the CD patients these values were 24 and 27%, respectively. In ESCApe-2 these parameters were not assessed. **Conclusion:** Both studies showed a number of patterns coinciding with the world trends, such as age and gender distribution of UC and CD patients, age at manifestation, the proportion of urban to rural residents, smoking status, prevalence and types of extra-intestinal symptoms. Unlike in European countries, moderate and severe forms of UC with extensive involvement are prevalent in RF. Low prevalence of mild and limited types of IBD is to be explained by underdiagnosis. Of note is the high proportion of patients with UC and CD treated with 5-ASA, although in CD these agents have demonstrated low efficacy. The rates of immunosuppressors and GEBA administration significantly increased in the second study, most likely, due to the implementation of a system of educational measures. Nevertheless, the rate of GEBA use in IBD remains low, which is to be related to their insufficient availability. In total, steroid resistance / steroid dependency rate amount to almost half of UC and CD cases. In general, some positive changes in the patient management are obvious in the second study. However, monitoring these changes over time could only be possible if similar studies would be performed at regular intervals.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment, diagnosis



For citation: Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AYU, Valuyskikh EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyapin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV,

Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov EYu, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. Social and demographic characteristics, Features of disease course and treatment options of inflammatory

bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):445–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.

Received 15 September 2018; accepted 6 November 2018

Conflict of interests

The studies ESCape and ESCape-2 were performed with organizational and financial support from the Russian affiliate of MSD.

Acknowledgements

Authors would like to thank for active participation and assistance in performing of the studies: S.B. Aleksandrova, MD (Stavropol State Medical University); E.S. Bodryagina, MD (Kazan State Medical University); A.S. Volkov (Rostov State Medical University); G.A. Kataganova, MD (Stavropol State Medical University); O.V. Krapivnaya, MD (Khabarovsk Railway Clinical Hospital); K.E. Mazovka, MD (Rostov State Medical University); L.S. Mkrtchyan (Rostov State Medical University); L.V. Nikolaeva, MD (Krasnoyarsky State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky); M.G. Kholodenko (Regional Clinical Hospital, Barnaul); I.D. Chechetkina, MD (Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon); M.V. Shapina, MD (Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology)

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology; Head of the Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 199 95 58, +7 (903) 561 77 55. E-mail: eabelous@yandex.ru

Diana I. Abdulganieva – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy²

Ol'ga P. Alexeeva – MD, PhD, Professor, Director of Volga Center of Gastroenterology³

Sergey A. Alexeenko – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy⁴

Andrey Yu. Baranovsky – MD, PhD, Professor, Head of the Research, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology⁵

Ekaterina Yu. Valuyskikh – MD, PhD, Head of Department of Therapy⁶

Alexey O. Golovenko – MD, PhD, Gastroenterologist⁷; Assistant, Chair of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology⁸

Oleg V. Golovenko – MD, PhD, Professor, Chair of Coloproctology⁹

Tat'yana N. Zhigalova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics¹⁰

Oleg V. Knyazev – MD, PhD, Head of Department of Inflammatory Bowel Diseases¹¹

Andrey V. Kulyapin – MD, PhD, Head of Department of Coloproctology¹²

Aleksandr V. Lakhin – MD, Head of Department of Coloproctology¹³

Maria A. Livzan – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy¹⁴

Tat'yana G. Lubyanskaya – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology¹⁵

Nonna N. Nikolaeva – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Institut of Postgraduate Education¹⁶

Natal'ya V. Nikitina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹

Inna V. Nikulina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹

Marina F. Osipenko – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases¹⁷

Vladimir V. Pavlenko – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Diseases¹⁸

Asfod I. Parfenov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of the Intestine¹¹

Yuriy E. Rogachikov – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology¹⁹

Irina O. Svetlova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty for Continuing Medical Education and Professional Development¹⁷

Aleksandr V. Tkachev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases²⁰

Evgeniy I. Tkachenko – MD, PhD, Professor, 2nd Chair of Therapy (Postgraduate Training)²¹

Igor L. Khalif – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Inflammatory and Functional Bowel Diseases²²

Elena Yu. Chashkova – MD, PhD, Head of Department of Reconstructive Surgery²³

Oksana B. Shchukina – MD, PhD, Research Advisor of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Municipal Clinical Hospital No. 31, Associate Professor, Chair of General Medical Practice²⁴

Nadezhda S. Yazenok – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology and Therapy²⁵

Aleksey A. Yakovlev – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology and Endoscopy with the Course of Clinical Pharmacology²⁰

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

² Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

³ The Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko; 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

⁴ The Far Eastern State Medical University; 35 Karla Marksa ul., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

⁶ State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine; 4 Timakova ul., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

⁷ GMS Clinics and Hospitals; 6/1 1-y Nikoloshchepovskiy per., Moscow, 121099, Russian Federation

⁸ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow 125993, Russian Federation

¹⁰ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevsky prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

¹¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

¹² Ufa City Clinical Hospital No. 21; 3 Lesnoy pr-d, Ufa, 450071, Russian Federation

¹³ Lipetsk Regional Clinical Hospital; 6a Moskovskaya ul., Lipetsk, 398055, Russian Federation

¹⁴ Omsk State Medical University; 12 Lenina ul., Omsk, 644099, Russian Federation

¹⁵ Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo ul., Barnaul, 656024, Russian Federation

¹⁶ Krasnoyarsky State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky; 1 Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

¹⁷ Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

¹⁸ Stavropol State Medical University; 310 Mira ul., Stavropol, 355017, Russian Federation

¹⁹ Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.I. Sergeev; 9 Krasnodarskaya ul., Khabarovsk, 680009, Russian Federation

²⁰ Rostov State Medical University; 29 Nakhichevskiy per., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

²¹ S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

²² Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

²³ Research Surgical and Traumatology Center (Irkutsk); 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

²⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

²⁵ Samara Clinic No. 5; 56 Respublikanskaya ul., Samara, 443051, Russian Federation



Оригинальная статья

Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Новосибирской области: одноцентровое поперечное одномоментное исследование 245 больных

Краснер Я.А.¹ • Кулыгина Ю.А.¹ • Валуйских Е.Ю.² • Осипенко М.Ф.¹

Краснер Яков Аркадьевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета¹

✉ 630078, г. Новосибирск, ул. Котовского, 5/1–13, Российская Федерация. Тел.: +7 (913) 907 77 66. E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

Кулыгина Юлия Александровна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета¹

Валуйских Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая терапевтическим отделением²

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета¹

Актуальность. В последнее время в развитых странах отмечается рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и неалкогольным стеатогепатозом. Вместе с тем существуют фундаментальные предпосылки к наличию взаимоотягивающего влияния этих заболеваний. В связи с этим изучение особенностей неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК представляет существенный практический интерес. **Цель** – выявить особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с ВЗК. **Материал и методы.** В одномоментное исследование включены 245 пациентов в возрасте от 18 до 77 лет, состоящие в Регистре хронических воспалительных заболеваний кишечника ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России и НИИФФМ (г. Новосибирск, Российская Федерация). За год до включения в исследование пациентам выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, по данным которого устанавливалось наличие стеатогепатоза. Все пациенты прошли клиническое обследование с определением антропометрических показателей, больным выполнялись лабораторные исследования: общий анализ крови, оценка уровней аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинина, триглицеридов, общего холестерина. Из исследования исключались пациенты с установленными диагнозами вирусного и аутоиммунного гепатита, алкогольной болезни печени, первичного склерозирующего холангита, нарушениями обмена железа и меди. У 45 больных в биоптатах из толстой кишки определялись вирусы Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса методом полимеразной цепной реакции. У 152 больных проводилась оценка синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). **Результаты.** Частота стеатоза у пациентов с болезнью Крона (БК) составила

34,2%, а у пациентов с язвенным колитом (ЯК) – 30,4%. Пациенты с ВЗК и стеатогепатозом чаще получали стероиды в анамнезе (63,6 против 53%, $p=0,0006$), имели больший стаж основного заболевания (медиана 5,9 года; Q_1/Q_3 – 2,7/12,9 года против 4,5; 2,9/8,5 года; $p=0,0324$) и больший индекс массы тела (медиана 24,1; Q_1/Q_3 – 21,4/29,9 против 21; 18,6/23,5; $p=0,0336$). У больных ЯК при наличии неалкогольного стеатоза/стеатогепатита был выше возраст (для возраста старше 40 лет отношение шансов (ОШ) составило 1,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,1). У пациентов с БК и стеатогепатозом уровень тромбоцитов был выше (медиана $287 \times 10^9/л$; Q_1/Q_3 – $192 \times 10^9/л$ / $420 \times 10^9/л$ против медианы $250 \times 10^9/л$; $180 \times 10^9/л$ / $379 \times 10^9/л$; $p=0,0183$). СИБР был фактором риска развития стеатогепатоза у больных ВЗК (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,4–4,8; $p=0,021$). **Заключение.** Выявлены различия в факторах, ассоциированных со стеатогепатозом у пациентов с ЯК и БК. Продемонстрирована взаимосвязь между наличием СИБР и риском формирования стеатогепатоза у больных ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, стеатогепатоз, микрофлора

Для цитирования: Краснер ЯА, Кулыгина ЮА, Валуйских ЕЮ, Осипенко МФ. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Новосибирской области: одноцентровое поперечное одномоментное исследование 245 больных. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):464–73. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-464-473.

Поступила 01.08.2018;
принята к публикации 02.10.2018

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (НИИФФМ); 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4, Российская Федерация



Вопросы, связанные со стеатозом печени, активно изучаются [1, 2]. Как морфологический симптом стеатоз известен давно, долгое время он относился к разряду специфичных признаков алкогольного повреждения печени [3]. В последние два десятилетия стало ясно, что стеатоз/стеатогепатит формируется в результате различных патологических состояний: сахарного диабета, действия лекарственных препаратов, HCV-инфекции, особенно 3-го генотипа, аутоиммунных факторов, нарушения обмена железа и меди [4, 5].

Среди важнейших факторов, ассоциированных со стеатозом, выделяют метаболический синдром. Эта нозологическая форма носит название неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и также находится в центре внимания исследователей. При установлении диагноза НАЖБП одним из критериев выступает наличие стеатоза, доказанного визуализирующими методами (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография и др.), при исключении таких этиологических факторов, как алкоголь, и других вторичных причин, которые могут сопровождаться стеатозом [6].

Стеатоз печени изучается при различных заболеваниях внутренних органов с целью оценки взаимного влияния этих состояний [7, 8]. В частности, вследствие роста заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) проблема поражения печени, ранее сводившаяся к первичному склерозирующему холангиту и аутоиммунному гепатиту, приобрела особое звучание, в том числе в связи с появлением новых взглядов на патогенез болезней печени, а также гипотез о взаимном утяжелении течения ВЗК и стеатоза [9, 10]. Более того, одним из ведущих факторов, ассоциированных с возникновением патологии печени, называют заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением интестинального барьера [11–13].

Учитывая высокий интерес к теме коморбидности патологии печени и кишечника, целью нашего исследования была оценка частоты стеатоза/стеатогепатита у больных ВЗК и определение факторов, ассоциированных со стеатозом/стеатогепатитом при ВЗК.

Следует отметить, что термин НАЖБП применяется при исключении определенных этиологических факторов, в число которых входят и лекарственные препараты. В то же время у пациентов с ВЗК достоверно исключить влияние принимаемых лекарств на формирование НАЖБП крайне сложно, поэтому во избежание

терминологических неточностей в нашей работе мы будем использовать более широкое понятие «неалкогольный стеатогепатоз/стеатогепатит».

Материал и методы

В одномоментное поперечное исследование были включены 245 больных с диагнозом ВЗК в возрасте от 18 до 77 лет, средний возраст составил 38,5 (Q₁/Q₃ – 29,75/52,25) года. Все больные состоят в регистре воспалительных заболеваний кишечника ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России и НИИФФМ («Регистр хронических воспалительных заболеваний кишечника», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017). На момент начала исследования данный регистр включал 1260 человек, из них с болезнью Крона (БК) было 419, с язвенным колитом (ЯК) – 656, «неклассифицируемым колитом» – 185. Диагноз ВЗК устанавливался в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита (2017) и Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона (2017) [14, 15]. В исследование включались пациенты, которым не ранее чем за год до даты включения выполнялось УЗИ органов брюшной полости.

Все пациенты проходили детальное клиническое обследование, предполагавшее сбор жалоб и анамнеза, оценку особенностей клинического течения заболевания, всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), измеряли окружность талии, проводили подробное физикальное обследование. Учитывали также данные ряда лабораторных и инструментальных исследований: общий анализ крови, оценка уровней аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, мочевины, креатинина. Оценивались показатели липидного обмена (уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности). Абдоминальное ожирение констатировали при окружности талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин. Все пациенты заполняли опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) для выявления и исключения лиц, злоупотребляющих алкоголем. Наряду с этим проводилось обследование для исключения иных факторов, вызывающих поражение печени, – HCV- и HBV-инфекций, тесты на аутоиммунный

гепатит, обмен железа и меди. Из исследования исключались пациенты с установленными диагнозами вирусного и аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита, алкогольной болезни печени, нарушениями обмена железа и меди.

Наличие стеатоза устанавливалось на основании данных УЗИ органов брюшной полости в соответствии с рекомендациями Российского общества по изучению печени (2015) при наличии следующих ультразвуковых диагностических критериев: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек. При повышении уровня маркеров цитолиза устанавливался диагноз стеатогепатита [16].

У больных со стеатозом/стеатогепатитом проводилась оценка уровня фиброза по формулам APRI (Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index) и FIB4 (Fibrosis-4) [17]. У 45 больных в биоптатах из толстой кишки определялись вирусы Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса методом полимеразной цепной реакции.

У 152 больных проводилась оценка синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). В исследование включались больные с установленным более 3 месяцев диагнозом ЯК или БК в возрасте от 18 до 75 лет. Критериями исключения были аллергия или непереносимость лактулозы; прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, препаратов висмута в течение 4 недель до исследования и прокинетики в течение 3 периодов полувыведения; длительный прием ингибиторов протонной помпы; эндоскопическое или рентгенологическое обследование пищеварительной системы в течение 4 недель до исследования; очищение кишечника в течение 4 недель до исследования; хронические заболевания, при которых может встречаться СИБР (панкреатит, цирроз печени, целиакия, сахарный диабет); наличие илеостомы, а также наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний. Для диагностики СИБР использовался водородный дыхательный тест на аппарате «Gastro+» с лактулозой. При проведении теста, после измерения базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе, всем пациентам давали выпить лактулозу в дозе 15 мл (10 г), растворенную в 200 мл воды. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводилось натошак и через 15, 30, 60, 90, 120 минут.

Положительным результатом считался уровень более 20 ppm при наличии двойного пика уровня водорода (первый в пределах 90 минут) или устойчивый рост более чем на 12 ppm по сравнению с исходным уровнем водорода (что свидетельствует о наличии СИБР).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России от 16.05.2017.

Статистические методы. С законом нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка согласованы 7% от всех сравниваемых непрерывных показателей, поэтому для сравнения использовались непараметрические методы. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы; первый квартиль (Q_1)/третий квартиль (Q_3) для непрерывных числовых данных. Для оценки корреляционных связей использовался коэффициент Спирмена. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала (ДИ) для смещения. Отношение шансов (ОШ) с доверительными интервалами (95% ДИ) рассчитывали по таблицам сопряженности. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Для учета множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Статистические расчеты проводились в программе Statistica 12.0, Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R.

Результаты и обсуждение

Среди 245 больных, включенных в исследование, частота стеатоза (преимущественно по данным абдоминального УЗИ) составила 32,2%. При этом статистически значимых различий частоты встречаемости стеатоза у пациентов с БК и ЯК выявлено не было ($p=0,86$). Так, частота стеатоза у пациентов с БК составила 34,2%, а у пациентов с ЯК – 30,4%.

В исследовании S. Bargiggia и соавт. [18] встречаемость стеатогепатоза, диагностированного по данным УЗИ органов брюшной полости, среди пациентов с БК составляет 39,5%, с ЯК – 35,5%.



У 27,3% пациентов с БК и 24,5% с ЯК диагностирован стеатогепатоз легкой (небольшое увеличение эхогенности печени) и средней (отсутствие эхосигнала от стенки воротной вены и выраженные различия печени и почек по эхогенности) степеней. В последних опубликованных исследованиях частота НАЖБП у больных ВЗК равняется 32,8% (выраженного фиброза – 12,2%) [9], 28% [19] и 33,6% [20]. Таким образом, несмотря на некоторую вариативность данных, можно констатировать, что примерно у каждого третьего пациента с ВЗК имеются признаки неалкогольного стеатоза независимо от варианта течения – ЯК или БК.

По нашим данным, в целом в группе больных ВЗК при наличии неалкогольного стеатоза/стеатогепатита была больше длительность заболевания (время с момента возникновения первых симптомов болезни) (для длительности более 15 лет ОШ составило 1,36; 95% ДИ 1,03–1,78), большее количество пациентов получали стероиды и в лечении применялась большая доза стероидов, был выше ИМТ (для ожирения ОШ равно 1,43; 95% ДИ 1,12–1,81) (табл. 1). В группе больных стеатозом чаще встречались мужчины.

В недавно опубликованных исследованиях также предприняты попытки выявить ассоциированные с НАЖБП факторы. Так, P.C. Saroli и соавт. [9] в качестве независимых факторов НАЖБП вычлениют возраст (для старших возрастных групп ОШ равно 1,45; 95% ДИ 1,15–1,82), высокий ИМТ (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,2–1,42) и повышенный уровень триглицеридов (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,01–2,09). В работе M. Principi и соавт. [19] НАЖБП у больных ВЗК ассоциирована с метаболическим синдромом (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,77–28,81), диабетом (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,43–12,25), нарушением толерантности к глюкозе (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,13–1,68) и окружностью талии (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,15–14,52). A. Sartini и соавт. [20] не выявили явной взаимосвязи стеатоза у больных ВЗК с типичными признаками метаболического синдрома. Согласно результатам, полученным K. Glassner и соавт. [10], больные ВЗК со стеатозом старше, у них выше ИМТ, больше продолжительность течения болезни кишечника, выше риск диабета и ожирения по сравнению с пациентами с ВЗК без стеатоза. Однако пациенты с НАЖБП без ВЗК чаще имеют ожирение, гиперлипидемию и диабет.

Проведенный нами анализ факторов, ассоциированных со стеатозом/стеатогепатитом, у пациентов в зависимости от наличия ЯК или БК показал, что у больных ЯК с неалкогольным

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатоза/стеатогепатита (n = 93)

Параметр	1 (n = 34)	2 (n = 59)	p
Доля мужчин, %	42	37	0,0311
Длительность заболевания, годы (медиана; Q ₁ /Q ₃)	5,9; 2,7/12,9	4,5; 2,9/8,5	0,0324
Максимальная доза стероидов, мг (медиана; Q ₁ /Q ₃)	20; 0/60	10; 0/60	0,0086
Доля пациентов, получавших глюкокортикостероиды, %	63,6	53	0,0006
Индекс массы тела (медиана; Q ₁ /Q ₃)	24,1; 21,4/29,9	21; 18,6/23,5	0,0336

стеатозом/стеатогепатитом был выше возраст (для возраста более 40 лет ОШ составило 1,46; 95% ДИ 1,01–2,1), ИМТ (при ожирении ОШ 1,37; 95% ДИ 0,97–1,95); такие пациенты чаще получали глюкокортикостероиды и реже биологическую терапию. Не было выявлено статистически значимых различий по уровню гемоглобина, максимальному значению скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровню холестерина и целому ряду других параметров (табл. 2). В работе R. Jamali и соавт. [21] установлена взаимосвязь между расчетным показателем содержания липидов в печени и тяжестью ЯК. Между ультразвуковой стадией НАЖБП и тяжестью и протяженностью ЯК взаимосвязи не обнаружено.

Нами установлено, что больные БК при наличии неалкогольного стеатоза/стеатогепатита чаще получали биологическую терапию и реже азатиоприн (табл. 3). В нашем исследовании у пациентов с БК была выявлена статистически значимая ассоциация между уровнем тромбоцитов на момент обследования и наличием стеатогепатоза ($287 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов со стеатогепатозом и $250 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов без стеатогепатоза; $p = 0,0183$). В целом ряде исследований также продемонстрирована связь между тромбоцитарной активностью и уровнем тромбоцитов со стеатогепатозом и другими состояниями, тесно связанными с инсулинорезистентностью, в том числе с метаболическим синдромом [22–25].

Ассоциации между наличием вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса в биоптатах толстой кишки и наличием стеатоза/стеатогепатита мы не обнаружили. Однако был показан высокий риск наличия вируса Эпштейна – Барр у пациентов

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных язвенным колитом в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатоза / стеатогепатита (n = 44)

Показатель	1 (n = 15)	2 (n = 29)	p
Возраст, годы (медиана; Q ₁ /Q ₃)	61; 48/63	29; 26/41,5	0,0069
Доля пациентов, получавших глюкокортикостероиды, %	53	46	0,1186
Доля пациентов, получавших биологическую терапию, %	15	21	0,0132
Индекс массы тела (медиана; Q ₁ /Q ₃)	28,6; 22,2/32,2	20,4; 18,9/24,4	0,0457
Минимальный уровень гемоглобина, г/л (медиана; Q ₁ /Q ₃)	125; 112/137	129; 115/138	0,1174
Максимальное значение СОЭ, мм/ч (медиана; Q ₁ /Q ₃)	19; 10/36	10; 4/20	0,1077
Уровень холестерина, ммоль/л (медиана; Q ₁ /Q ₃)	5,37; 4,9/5,7	4,8; 4,4/5,3	0,8495

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных болезнью Крона в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатоза / стеатогепатита (n = 49)

Показатель	1 (n = 19)	2 (n = 30)	p
Возраст, годы (медиана; Q ₁ /Q ₃)	51; 33/54	31,5; 25,5/37	0,4835
Доля пациентов, получавших азатиоприн, %	23	38	0,0123
Доля пациентов, получавших биологическую терапию, %	25	10	0,0123
Максимальное снижение массы тела, кг (медиана; Q ₁ /Q ₃)	10; 0/15	4; 0/10	0,3178
Индекс массы тела (медиана; Q ₁ /Q ₃)	24,1; 21/30,3	20,3; 18,6/23	0,3663
Минимальный уровень гемоглобина, г/л (медиана; Q ₁ /Q ₃)	114; 98/125	119; 109/136	0,0895
Максимальная СОЭ, мм/ч (медиана; Q ₁ /Q ₃)	28; 10/35	11; 4/22	0,1039
Доля пациентов, перенесших оперативное лечение, %	25	24,14	0,4866
Уровень холестерина, ммоль/л (медиана; Q ₁ /Q ₃)	4,24; 3,7/4,9	4,67; 4,3/5,7	0,4623
Уровень тромбоцитов в крови, × 10 ⁹ /л (медиана; Q ₁ /Q ₃)	287; 192/420	250; 180/379	0,0183

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

с ВЗК, получавших глюкокортикостероиды в анамнезе (ОШ 11,06; 95% ДИ 2,62–46,83).

Анализ 7 наблюдательных исследований из баз данных Medline, Embase и Cochrane, охвативший 1610 больных ВЗК, не выявил серьезных связей между НАЖБП и принимаемыми медикаментами: биологическими агентами (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,49–1,46), иммуномодуляторами (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,7–2,01), метотрексатом (ОШ 3,62; 95% ДИ 0,48–27,39) и стероидами (ОШ 1,24; 95% ДИ 0,85–1,82) [26].

Вместе с тем в недавно опубликованном исследовании стеатоз печени рассматривается как фактор, ассоциированный с лекарственным

поражением печени (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,02–1,26), наряду с более высоким ИМТ (ОШ 10,61; 95% ДИ 2,22–50,7), большей длительностью течения ВЗК (ОШ 1,07; 95% ДИ 1–1,15) и монотерапией инфликсимабом (ОШ 4,57; 95% ДИ 1,33–15,7) [27].

А. Sartini и соавт. [20] в своем исследовании, включающем 223 больных НАЖБП (78 с ВЗК и 145 без патологии кишечника), отмечают определенные ассоциации. При наличии ВЗК реже встречается гиперферментемия, ниже ИМТ, меньше окружность талии, реже диагностирован метаболический синдром. Более тяжелое течение ВЗК чаще сопровождается стеатозом печени (32,1 против 16,6%; p=0,01). К независимым



факторам риска наличия стеатоза относятся следующие: более одного обострения патологии кишечника в год (ОШ 17,3; 95% ДИ 3,6–84), применение хирургического лечения (ОШ 15,1; 95% ДИ 3,1–73,7), большая протяженность поражения (ОШ 19,4; 95% ДИ 3,4–110,9). В этом исследовании установлен единственный протективный фактор в отношении стеатоза – прием препаратов, направленных против фактора некроза опухоли α (TNF- α), особенно в отношении гиперферментемии (ОШ 0,15; 95% ДИ 0–0,8; $p=0,02$).

В недавней работе D.E. Bosch и M.M. Yeh [28] протективным фактором стеатоза печени у больных ВЗК оказался первичный склерозирующий холангит, при этом как у больных без трансплантации, так и после трансплантации печени. Стеатоз печени при ВЗК ассоциирован с ИМТ, холестерином, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, злоупотреблением алкоголем.

Наши собственные данные показали ассоциацию между стеатозом/стеатогепатитом у пациентов с ВЗК и наличием СИБР. Так, стеатоз у пациентов с ВЗК и СИБР встречался чаще – в 39% случаев, чем у пациентов с ВЗК без СИБР – в 22% (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,4–4,8; $p=0,021$). Это относилось к больным и БК, и ЯК. У пациентов с БК и СИБР стеатоз встречался в 38,9%, тогда как в отсутствие СИБР – в 22,9% (ОШ 2,1; 95% ДИ 0,8–6; $p=0,2$). У пациентов с ЯК при наличии СИБР стеатоз регистрировали в 40%, без такового – в 20,9% (ОШ 2,5; 95% ДИ 0,9–6,8; $p=0,083$).

Синдром цитолиза при наличии стеатоза (неалкогольный стеатогепатит) чаще встречался у пациентов с ВЗК и СИБР – в 31,5%, в то время как без СИБР – в 16,5% случаев (ОШ 2,3; 95% ДИ 1–5; $p=0,091$). Закономерности эти касались больных как с БК, так и с ЯК.

A.J. Wigg и соавт. [29] доказали в эксперименте, что системная эндотоксемия, вызванная СИБР, способствует продукции TNF- α и стеатогепатиту. Эндотоксин, образующийся в просвете тонкой кишки при СИБР, играет важную роль в патогенезе НАЖБП, влияя на клетки Купфера и провоцируя продукцию TNF- α . Результаты исследования с участием 22 пациентов с НАЖБП показали, что уровень TNF- α вдвое выше, чем в контрольной группе. Частота встречаемости СИБР у пациентов с НАЖБП в этом исследовании составила 50%. Авторы считают, что повышенная продукция TNF- α связана с эндотоксемией вследствие СИБР [29]. Позже A. Fialho и соавт. [30] на основании детального исследования 372 больных НАЖБП выявили высокую частоту СИБР – 37,9%.

Проведенная нами оценка выраженности фиброза у больных со стеатозом показала, что у больных ВЗК со стеатозом индекс фиброза FIB4 сильно коррелировал с СОЭ ($r=0,765$; $p=0,0343$).

По данным С. Saroli Palumbo и соавт. [9], выраженность фиброза печени у больных ВЗК независимо ассоциирована с возрастом (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,12–1,64) и высоким ИМТ (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,07–1,23).

Таким образом, имеющиеся на сегодня данные указывают на дальнейшую необходимость тщательного изучения ассоциированных с этой патологией факторов. В литературе ожирение и связанные с ним состояния, такие как НАЖБП, рассматриваются как проявления системного воспалительного процесса. Так, по результатам проспективного наблюдательного исследования, проводившегося с 2005 по 2010 г., установлена взаимосвязь между наличием системного воспалительного процесса и рисками развития в будущем НАЖБП [31]. Мультивариантный регрессионный анализ с поправкой на возраст, проявления метаболического синдрома выявил взаимосвязь между наличием у пациента высокого исходно уровня лейкоцитов и развитием стеатогепатоза через 5 лет (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,1–3,1 для женщин и ОШ 1,68; 95% ДИ 1,08–2,61 для мужчин; $p<0,004$). Похожие результаты получены в исследовании S. Wang и соавт., в котором изучалась взаимосвязь между уровнем лейкоцитов и риском развития стеатогепатоза [32].

Другим важным фактором в формировании стеатогепатоза у пациентов с ВЗК считается действие лекарственных препаратов, применяемых для терапии основного заболевания. Согласно результатам исследования, посвященного изучению факторов риска формирования НАЖБП у больных ВЗК, у пациентов, получающих глюкокортикостероиды, частота НАЖБП была выше, чем в группе больных ВЗК, не получающих глюкокортикостероиды (25 против 9,2%; $p=0,002$) [33]. Среди пациентов без НАЖБП частота применения анти-TNF- α была выше по сравнению с группой с НАЖБП (29,7 против 17,1%; $p=0,048$). Это предположительно связано с возможным протективным свойством анти-TNF- α в отношении развития стеатогепатоза [34]. Весьма вероятно, что изменения микробиоты при ВЗК вносят свой вклад в развитие стеатогепатоза [35–37].

Заключение

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, посвященных

особенностям неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК и установивших, что для этой категории пациентов характерны общепопуляционные факторы риска развития жирового гепатоза – возраст, ожирение, нарушение углеводного и липидного обменов. Вместе с тем у пациентов с ВЗК присутствуют особые факторы, ассоциированные с развитием неалкогольного стеатогепатоза и отражающие течение системного воспалительного процесса. В большинстве опубликованных работ пациенты с ВЗК рассматриваются как единая группа. Мы же показали, что факторы, ассоциированные со стеатогепатозом, могут различаться у больных ЯК и БК. Так, при ЯК наличие неалкогольного стеатоза ассоциировано с возрастом, а при БК – с уровнем тромбоцитов и получением биологической терапии. Это может указывать на определенные различия патогенеза стеатогепатоза у этих пациентов. Кроме того, мы выявили ассоциацию фиброза печени с уровнем СОЭ. Следует отметить,

что при оценке уровня фиброза в большинстве работ (в том числе и в нашей) использовались неинвазивные индексы, отражающие фиброз печени лишь косвенно. В связи с этим было бы весьма интересно провести исследование с применением более точных диагностических методик.

Данные литературы позволяют также предположить существенный вклад кишечной микрофлоры в развитие стеатогепатоза у пациентов с ВЗК. Полученные нами результаты подтверждают эту гипотезу – в нашей работе СИБР был фактором, ассоциированным с развитием неалкогольного стеатогепатита. Публикаций, посвященных влиянию вируса Эпштейна – Барр, нам найти не удалось. В нашем исследовании не было выявлено значимой ассоциации между неалкогольным стеатогепатозом и наличием вируса Эпштейна – Барр. По всей видимости, этот вирус не имеет существенного самостоятельного значения в патогенезе неалкогольного стеатогепатоза. ©

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Fiorucci S, Biagioli M, Distrutti E. Future trends in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Res.* 2018;134:289–98. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.014.
2. Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Debnath CR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – a review. *Mymensingh Med J.* 2015;24(4):873–80.
3. Звенигородская ЛА, Чурикова АА. Особенности алкогольной и неалкогольной болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(11):34–7.
4. Подымова СД. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;(4):4–12.
5. Соловьева АВ, Гуль ИС. К вопросу о гепатобилиарной патологии при метаболическом синдроме. *Медицинский альманах.* 2015;(1):66–9.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–57. doi: 10.1002/hep.29367.
7. Быкова ГА, Хлынова ОВ, Туев АВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая обструктивная болезнь легких: есть ли база для коморбидности? (обзор литературы). *Пермский медицинский журнал.* 2015;32(2):127–34.
8. Лю КМ. Коморбидное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как фактор риска возникновения кардиальной патологии. *Пермский медицинский журнал.* 2017;34(1):100–6.
9. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, Afff W, Lakatos PL, Bitton A, Cocciolillo S, Ghali P, Bessisow T, Sebastiani G. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: a cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Jun 7. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/ibd/izy200.
10. Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(6):998–1003. doi: 10.1097/MIB.0000000000001085.
11. Tornai T, Palyu E, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Antal-Szalmas P, Norman GL, Shums Z, Veres G, Dezsofi A, Par G, Par A, Orosz P, Szalay F, Lakatos PL, Papp M. Gut barrier failure biomarkers are associated with poor disease outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5412–21. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5412.
12. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.
13. Michielan A, D'Inca R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157. doi: 10.1155/2015/628157.
14. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуйских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;(1):6–30.
15. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуйских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН,



- Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;(2):7–29.
16. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО, Драпкина ОМ, Шулъпекова ЮО, Цуканов ВВ, Маммаев СН, Маев ИВ, Пальгова ЛК. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;(2):24–42.
17. Шептулина АФ, Широкова ЕН, Ивашкин ВТ. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;(2):28–40.
18. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manziona G, Bianchi Porro G. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. J Clin Gastroenterol. 2003;36(5):417–20.
19. Principi M, Iannone A, Losurdo G, Mangia M, Shahini E, Albano F, Rizzi SF, La Fortezza RF, Lovero R, Contaldo A, Barone M, Leandro G, Ierardi E, Di Leo A. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(7):1589–96. doi: 10.1093/ibd/izy051.
20. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, Del Buono M, Scepis F, Lei B, De Maria N, Villa E. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. Cell Death Dis. 2018;9(2):87. doi: 10.1038/s41419-017-0124-2.
21. Jamali R, Biglari M, Seyyed Hosseini SV, Shakouri Rad A, Kosari F. The Correlation Between Liver Fat Content and Ulcerative Colitis Disease Severity. Acta Med Iran. 2017;55(5):333–9.
22. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des. 2011;17(1):47–58. doi: 10.2174/138161211795049804.
23. Celikbilek M, Gürsoy S, Deniz K, Karaman A, Zararsiz G, Yurci A. Mean platelet volume in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. Platelets. 2013;24(3):194–9. doi: 10.3109/09537104.2012.688898.
24. Ahmadzadeh J, Mansorian B, Attari MM, Mohebbi I, Naz-Avar R, Moghadam K, Ghareh-Bagh SAK. The association between hematological parameters and metabolic syndrome in Iranian men: A single center large-scale study. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(1):17–21. doi: 10.1016/j.dsx.2017.07.044.
25. Lohsoonthorn V, Jiamjarungsri W, Williams MA. Association of hematological parameters with clustered components of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand. Diabetes Metab Syndr. 2007;1(3):143–9. doi: 10.1016/j.dsx.2007.05.002.
26. Lapumnuaypol K, Kanjanahattakij N, Pisarcik D, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(8):854–60. doi: 10.1097/MEG.0000000000001144.
27. Koller T, Galambosova M, Filakovska S, Kubincova M, Hlavaty T, Toth J, Krajcovicova A, Payer J. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. World J Gastroenterol. 2017;23(22):4102–11. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.4102.
28. Bosch DE, Yeh MM. Primary sclerosing cholangitis is protective against nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease. Hum Pathol. 2017;69:55–62. doi: 10.1016/j.humpath.2017.09.008.
29. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2001;48(2):206–11. doi: 10.1136/gut.48.2.206.
30. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ, Shen B. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with non-alcoholic fatty liver disease. J Gastrointest Liver Dis. 2016;25(2):159–65. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg.
31. Chung GE, Yim JY, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Chung SJ, Yang SY, Kim JS. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:7653689. doi: 10.1155/2016/7653689.
32. Wang S, Zhang C, Zhang G, Yuan Z, Liu Y, Ding L, Sun X, Jia H, Xue F. Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study. BMJ Open. 2016;6(6):e010342. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010342.
33. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(8):e279–85. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.015.
34. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. J Endocrinol. 2007;194(3):539–50. doi: 10.1677/JOE-07-0234.
35. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, Galvano F. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2012;57(2):545–53. doi: 10.1007/s10620-011-1887-4.
36. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Eur J Clin Nutr. 2005;59(5):723–6. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602127.
37. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, Nourinayyer B, Merat S, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Br J Nutr. 2017;117(5):662–8. doi: 10.1017/S0007114517000204.

References

1. Fiorucci S, Biagioli M, Distrutti E. Future trends in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Pharmacol Res. 2018;134:289–98. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.014.
2. Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Debnath CR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – a review. Mymensingh Med J. 2015;24(4):873–80.
3. Zvenigorodskaya LA, Churikova AA. Particulars of alcoholic and non-alcoholic liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2012;(11):34–7. Russian.
4. Podymova SD. Evolution of the understanding of non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2009;(4):4–12. Russian.
5. Solovieva AV, Gul IS. On the question of hepatobiliary pathology in the case of metabolic syndrome. Medical Almanac. 2015;(1):66–9. Russian.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance

- from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. doi: 10.1002/hep.29367.
7. Bykova GA, Khlynova OV, Tuev AV. Nonalcoholic fatty hepatic disease and chronic obstructive pulmonary disease: is there a basis for comorbidity? (review of literature). *Perm Medical Journal*. 2015;32(2):127–34. Russian.
8. Lyu KM. Comorbid course of gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic amyloid liver disease as risk factor for cardiac pathology. *Perm Medical Journal*. 2017;34(1):100–6. Russian.
9. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, Afif W, Lakatos PL, Bitton A, Cocciaillo S, Ghali P, Bessissow T, Sebastiani G. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: a cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jun 7. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/ibd/izy200.
10. Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):998–1003. doi: 10.1097/MIB.0000000000001085.
11. Tornai T, Palyu E, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Antal-Szalmas P, Norman GL, Shums Z, Veres G, Dezsofi A, Par G, Par A, Orosz P, Szalay F, Lakatos PL, Papp M. Gut barrier failure biomarkers are associated with poor disease outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(29):5412–21. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5412.
12. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.
13. Michielan A, D'Incà R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:628157. doi: 10.1155/2015/628157.
14. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Bolikhov KV, Valuyskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Murav'ev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova AKh, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rumyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017;(1):6–30. Russian.
15. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Bolikhov KV, Valuyskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Murav'ev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova AKh, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rumyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017;(2):7–29. Russian.
16. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyevrov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO, Tsukanov VV, Mammayev SN, Mayev IV, Palgova LK. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;(2):24–42. Russian.
17. Sheptulina AF, Shirokova YeN, Ivashkin VT. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(2):28–40. Russian.
18. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manziona G, Bianchi Porro G. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):417–20.
19. Principi M, Iannone A, Losurdo G, Mangia M, Shahini E, Albano F, Rizzi SF, La Fortezza RF, Lovero R, Contaldo A, Barone M, Leandro G, Ierardi E, Di Leo A. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(7):1589–96. doi: 10.1093/ibd/izy051.
20. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, Del Buono M, Schepis F, Lei B, De Maria N, Villa E. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):87. doi: 10.1038/s41419-017-0124-2.
21. Jamali R, Biglari M, Seyyed Hosseini SV, Shakouri Rad A, Kosari F. The Correlation Between Liver Fat Content and Ulcerative Colitis Disease Severity. *Acta Med Iran*. 2017;55(5):333–9.
22. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47–58. doi: 10.2174/138161211795049804.
23. Celikbilek M, Gürsoy S, Deniz K, Karaman A, Zararsiz G, Yurci A. Mean platelet volume in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets*. 2013;24(3):194–9. doi: 10.3109/09537104.2012.688898.
24. Ahmadzadeh J, Mansorian B, Attari MM, Mohebbi I, Naz-Avar R, Moghadam K, Ghareh-Bagh SAK. The association between hematological parameters and metabolic syndrome in Iranian men: A single center large-scale study. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(1):17–21. doi: 10.1016/j.dsx.2017.07.044.
25. Lohsoonthorn V, Jiamjarasrunsi W, Williams MA. Association of hematological parameters with clustered components of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand. *Diabetes Metab Syndr*. 2007;1(3):143–9. doi: 10.1016/j.dsx.2007.05.002.
26. Lapunnuaypol K, Kanjanahattakij N, Pisarcik D, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):854–60. doi: 10.1097/MEG.0000000000001144.
27. Koller T, Galambosova M, Filakovska S, Kubincova M, Hlavaty T, Toth J, Krajcovicova A, Payer J. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):4102–11. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.4102.
28. Bosch DE, Yeh MM. Primary sclerosing cholangitis is protective against nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol*. 2017;69:55–62. doi: 10.1016/j.humpath.2017.09.008.
29. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206–11. doi: 10.1136/gut.48.2.206.
30. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ, Shen B. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):159–65. doi: 10.15403/jgl.2014.1121.252.iwg.
31. Chung GE, Yim JY, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Chung SJ, Yang SY, Kim JS. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:7653689. doi: 10.1155/2016/7653689.
32. Wang S, Zhang C, Zhang G, Yuan Z, Liu Y, Ding L, Sun X, Jia H, Xue F. Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective



cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010342. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010342.

33. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):e279–85. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.015.

34. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *J Endocrinol*.

2007;194(3):539–50. doi: 10.1677/JOE-07-0234.

35. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, Galvano F. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545–53. doi: 10.1007/s10620-011-1887-4.

36. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glu-

cose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(5):723–6. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602127.

37. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, Nourinayyer B, Merat S, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br J Nutr*. 2017;117(5):662–8. doi: 10.1017/S0007114517000204.

Prevalence and characteristics of non-alcoholic steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease in the Novosibirsk region: a cross-sectional, one center study in 245 patients

Ya.A. Krasner¹ • Yu.A. Kulygina¹ • E.Yu. Valuyskikh² • M.F. Osipenko¹

Rationale: Recently, the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) and non-alcoholic steatohepatitis has increased in developed countries. Also, there are fundamental prerequisites to mutually negative influence of these diseases. Therefore, evaluation of the characteristics of non-alcoholic steatohepatitis in patients with IBD is of practical interest. **Aim:** To identify particulars of non-alcoholic steatohepatitis/steatohepatitis in IBD patients. **Materials and methods:** This cross-sectional study included 245 patients aged from 18 to 77 years from the IBD Registry the Novosibirsk State Medical University and the State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russian Federation). Within one year before the study entry, the patients were assessed by abdominal ultrasound and diagnosed with steatohepatitis. All patients were examined clinically with measurement of their antropometric parameters and underwent laboratory assessments, including hematology tests, alanine and aspartate transaminases, creatinine, triglycerides and total cholesterol measurements. Patients with viral and autoimmune hepatitis, alcoholic liver disease, primary sclerosing cholangitis, iron and copper metabolism disorders were excluded. In the colon biopsy samples of 45 patients, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus were identified by polymerase chain reaction. One hundred and fifty two (152) patients were also assessed for small intestine bacterial overgrowth (SIBO) syndrome. **Results:** The prevalence of steatosis in patients with Crohn's disease (CD) was 34.2%, and in those with ulcerative

colitis (UC), 30.4%. IBD patients with steatohepatitis were more likely to have received steroids (63.6% vs. 53%, $p=0.0006$), had greater IBD duration (median 5.9 years, Q_1/Q_3 , 2.7/12.9 years vs. 4.5, 2.9/8.5 years; $p=0.0324$) and a higher body mass index (median 24.1, Q_1/Q_3 , 21.4/29.9 vs. 21, 18.6/23.5; $p=0.0336$). UC patients with non-alcoholic steatosis/steatohepatitis were older (odds ratio [OR] for the age above 40 years, 1.46; 95% confidence interval [CI] 1.01–2.1). CD patients with steatohepatitis had higher platelet counts (median $287 \times 10^9/L$, Q_1/Q_3 , $192 \times 10^9/L$ / $420 \times 10^9/L$ vs. $250 \times 10^9/L$, $180 \times 10^9/L$ / $379 \times 10^9/L$; $p=0.0183$). SIBO was a risk factor for the development of steatohepatitis in IBD patients (OR 2.34, 95% CI 1.4–4.8, $p=0.021$). **Conclusion:** The study has identified the differences in the steatohepatitis-associated factors in UC and CD patients. There is a link between the presence of SIBO and the risk of steatohepatitis development in IBD patients.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, steatohepatitis, microflora

For citation: Krasner YaA, Kulygina YuA, Valuyskikh EYu, Osipenko MF. Prevalence and characteristics of non-alcoholic steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease in the Novosibirsk region: a cross-sectional, one center study in 245 patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):464–73. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-464-473.

Received 1 August 2018; accepted 2 October 2018

Yakov A. Krasner – Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases¹

✉ 5/1–13 Kotovskogo ul., Novosibirsk, 630078, Russian Federation. Tel.: +7 (913) 907 77 66. E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

Yulia A. Kulygina – Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases¹

Ekaterina Yu. Valuyskikh – MD, PhD, Head of Department of Therapy²

Marina F. Osipenko – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases¹

¹Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

²State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine; 4 Timakova ul., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.



Оригинальная статья

Clostridium difficile при язвенном колите. Ретроспективное исследование

Князев О.В.¹ • Каграманова А.В.¹ • Чернова М.Е.¹ • Королева И.А.¹ • Парфенов А.И.¹

Цель – изучить эпидемиологию, факторы риска возникновения клостридиальной инфекции (КДИ), связанной с *Clostridium difficile*, частоту колэктомии у пациентов с язвенным колитом (ЯК). **Материал и методы.** В ретроспективном исследовании было проанализировано 1179 медицинских карт пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, лечившихся с 1 января по 31 декабря 2017 г. в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. Диагноз ЯК устанавливали согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10: K51). В окончательный анализ включены данные 400 пациентов с ЯК. В зависимости от наличия предварительного диагноза КДИ пациентов разделили на две группы: 79 (19,75%) пациентов с ЯК имели хотя бы 1 подтвержденный эпизод КДИ, 321 (80,25%) не имел перенесенной в прошлом КДИ. **Результаты.** Частота КДИ среди пациентов с ЯК составила 19,75%, при этом 88,6% инфекций были внебольничными и лишь 5,1% возникли в медицинских учреждениях. Средний возраст возникновения КДИ у пациентов с воспалительными заболеваниями

кишечника составил $37,8 \pm 12,9$ года. Только у 13,4% пациентов с ЯК, ассоциированным с КДИ, в анамнезе были указания на использование антибиотиков, а 40,5% ранее применяли стероиды. Длительная иммуносупрессивная терапия у пациентов с ЯК оказывала влияние на развитие КДИ: среди пациентов с КДИ 41,8% длительно получали азатиоприн/6-меркаптопурин, без КДИ – 14,6% ($p < 0,001$). Частота КДИ у больных ЯК, получавших терапию мезенхимальными, стромальными клетками костного мозга, была статистически значимо ниже, чем у больных ЯК, получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами, как в комбинации с иммуносупрессорами, так и без них ($p < 0,05$). Хирургическое вмешательство (колэктомия) потребовалось 3 из 4 больных со сверхтяжелым ЯК, ассоциированным с КДИ, и 2 из 18 пациентов со сверхтяжелой атакой без КДИ. **Заключение.** Пациенты с ЯК молодого возраста более восприимчивы к КДИ и часто не имеют традиционных факторов риска. Значимую роль в развитии КДИ у пациентов с ЯК могут играть другие факторы риска, чем

в общей популяции. У больных ЯК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии, они имеют более низкое среднее значение альбумина и более высокую активность воспалительного процесса. Сверхтяжелая атака ЯК, ассоциированного с КДИ, статистически значимо повышает риск колэктомии.

Ключевые слова: инфекция *Clostridium difficile*, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, эпидемиология, факторы риска, госпитализация

Для цитирования: Князев ОВ, Каграманова АВ, Чернова МЕ, Королева ИА, Парфенов АИ. *Clostridium difficile* при язвенном колите. Ретроспективное исследование. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):474–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-474-481.

Поступила 28.07.2018;
принята к публикации 31.10.2018

С*lostridium difficile* – грамположительная анаэробная бактерия, которая продуцирует патогенные токсины А и В. Токсин А (энтеротоксин с массой 308 кДа) способствует секреции жидкости, повреждению слизистой оболочки кишки, некрозу клеток. Токсин В (цитотоксин с массой от 250 до 270 кДа) в тканевых культурах в 1000 раз более цитотоксичен по сравнению с токсином А, однако не энтеротоксичен у животных, вызывает распад филаментного актина, что приводит к разрушению микрофиламентного цитоскелета и гибели клеток. Клостридиальная инфекция (КДИ) – ведущая причина нозокомиальной инфекционной диареи, имеющей устойчивую тенденцию к росту и характеризующейся высокой смертностью. За последние десятилетия увеличились показатели

частоты выявления и тяжести КДИ в индустриально развитых странах [1–4]. Более высокая частота и тяжесть КДИ отмечены у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) при сравнении с общей популяцией [5–6]. В исследовании, оценивающем распространенность КДИ у госпитализированных больных в Канаде, показано, что у больных язвенным колитом (ЯК) КДИ выявляли в 3,73%, тогда как в общей популяции – в 0,45% [7]. Риск КДИ у пациентов с ЯК существенно выше, чем у пациентов с болезнью Крона [7–9]. *Clostridium difficile* выявлялась у 3–24% пациентов с обострением ЯК, и КДИ имела место у 5% всех госпитализированных по поводу ЯК [5, 7–9].

Более того, наличие КДИ у пациентов с ЯК связано с высокой смертностью, увеличением длительности пребывания в стационаре и риском



колэктомии [5, 10–12]. Согласно результатам исследований, проведенных в Корее, КДИ сопряжена с четырехкратным увеличением риска внутрибольничной смерти у госпитализированных пациентов с ЯК [7]. В ряде исследований также показано повышение длительности пребывания в стационаре и высокий риск колэктомии при ЯК и КДИ при сравнении с больными без КДИ [5, 11]. Следовательно, выявление КДИ в ранние сроки очень важно для назначения эффективного лечения у пациентов, особенно с ЯК. Несмотря на понимание риска возникновения КДИ у пациентов с ЯК, в Российской Федерации имеются немногочисленные данные по оценке распространения КДИ у госпитализированных пациентов, в том числе с ЯК [13–14].

Цель исследования – изучить факторы риска и частоту возникновения КДИ у пациентов с ЯК, оценить влияние КДИ на частоту колэктомии и длительность пребывания в стационаре.

Материал и методы

В данном ретроспективном исследовании мы проанализировали 1179 медицинских карт пациентов с ВЗК, лечившихся с 1 января по 31 декабря 2017 г. в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. В исследование включали пациентов с кодом Международной классификации болезней 10-го пересмотра для ЯК (МКБ-10: K51). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по защите прав персональных данных при ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. Клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов были получены с помощью электронных медицинских карт программы «Асклепиус». У пациентов, отвечающих критериям включения, диагноз ЯК устанавливали согласно критериям МКБ-10 в соответствии с клиническими симптомами, данными эндоскопических и рентгенологических исследований.

Расширенные эпидемиологические сведения и информацию о заболевании получили у 400 пациентов с ЯК. Эти данные включены в окончательный анализ. Данные, полученные из медицинских карт, включали возраст больных, возраст, в котором установлен диагноз ЯК, протяженность поражения кишки, терапию от момента постановки диагноза до момента включения в исследование, внекишечные проявления, сведения о госпитализациях, маркерах воспаления, применении антибиотиков, стероидов, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и клеточной терапии. Данные об активности ЯК по шкале Мейо [15] получены из медицинских карт системы «Асклепиус».

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника¹
 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (909) 691 10 16.
 E-mail: oleg@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника¹

Чернова Марина Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-инфекционист¹

Королева Ирина Анатольевна – заведующая бактериологической лабораторией¹

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

Таким образом, всего проанализировано 400 карт больных ЯК, разделенных на 2 группы. В 1-ю группу включены 79 (19,75%) пациентов, которые имели хотя бы один подтвержденный эпизод КДИ. Во 2-ю группу вошел 321 (80,25%) больной ЯК без перенесенной в прошлом КДИ.

На наличие КДИ у пациентов указывали положительные результаты иммунохроматографического экспресс-теста для выявления токсинов А и В *Clostridium difficile* в фекалиях (ИХА) [16], а также выявление эндоскопических признаков псевдомембранозного колита в виде беловатых и желтоватых бляшек, в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни [17].

Влияние КДИ на течение ЯК оценивали по частоте госпитализаций, колэктомий и длительности пребывания в стационаре.

Статистический анализ проведен в программе Statistica 6.0 (StatSoft, США) непараметрическими методами. Оценку различий между группами осуществляли с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (критерия Фишера, расчета отношения рисков), применяя критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска.

Результаты

Эпидемиология. В 1-й группе (пациенты с ЯК, которые имели хотя бы один подтвержденный эпизод КДИ) женщины составили 54,4%, во 2-й группе (без перенесенной в прошлом КДИ) – 53,6%. Средний возраст пациентов с ЯК был 39,6 года, средняя длительность заболевания – 3,4 года, средний возраст на момент эпизода КДИ – 37,8 ± 12,9 года.

У 51,9% пациентов с ЯК 1-й группы установлен тотальный колит, у 46,8% – левосторонний колит и у 1,3% – проктит. Эти результаты были сопоставимы с таковыми у пациентов с ЯК из 2-й группы (табл. 1).

Характеристика пациентов с ЯК. Из 58 (14,5%) пациентов с ЯК (n = 400), получавших терапию препаратами анти-фактор некроза опухоли (ФНО)-α, у 39 (67,2%) диагностирована КДИ. Двадцать один пациент с ЯК получал инфликсимаб (ИФЛ) в дозе 5 мг/кг в комбинации с азатиоприном (АЗА) по рекомендуемой схеме, 18 больных ЯК получали только ИФЛ в дозе 5 мг/кг по схеме. АЗА отменен по причине развития нежелательных явлений (лейкопения, тромбоцитопения,

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

**Таблица 1.** Характеристика пациентов по распространенности поражения кишки

Распространенность поражения	Больные ЯК с КДИ, абс. (%) (n = 79; 19,75%)	Больные ЯК без КДИ, абс. (%) (n = 321; 80,25%)
Тотальный колит	41 (51,9)	168 (52,4)
Левосторонний колит	37 (46,8)	131 (40,8)
Проктит	1 (1,3)	22 (6,8)

ЯК – язвенный колит, КДИ – клостридиальная инфекция

панкреатит). Из 24 (6%) пациентов с ЯК (n = 400), получавших терапию аллогенными мезенхимальными стромальными клетками (МСК), только у 3 (5,5%) диагностирована КДИ. При сравнении двух типов биологической терапии установлено, что частота КДИ у больных ЯК, получавших терапию МСК костного мозга, статистически значимо ниже, чем у больных ЯК, получавших терапию ГИБП, как в комбинации с иммуносупрессорами, так и без них (табл. 2 и 3).

Системные глюкокортикостероиды на момент поступления в стационар и определения токсинов А и В *Clostridium difficile* получали 164 (50,8%) пациента. Среди пациентов с КДИ стероидную терапию получали 32 больных ЯК, без КДИ – 132, что в процентном соотношении сопоставимо – 40,5 и 40,8% соответственно.

Таблица 2. Частота выявления токсинов А и В у пациентов, получающих терапию аллогенными мезенхимальными стромальными клетками и генно-инженерными биологическими препаратами в комбинации с иммуносупрессорами

Токсины	Вид терапии, абс. (%)		ОР	95% ДИ	Точный критерий Фишера	p
	МСК (n = 24)	ИФЛ + АЗА (n = 21)				
Токсин А	1 (4,3)	2 (9,5)	0,45	0,04–4,6	0,6	> 0,05
Токсин В	2 (8,6)	3 (14,3)	0,6	0,1–3,3	0,65	> 0,05
Токсины А и В	0	7 (33,3)	–	–	0,003	< 0,05
Всего	3 (13)	12 (57,4)	0,23	0,075–0,7	0,003	< 0,05

МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ИФЛ – инфликсимаб, АЗА – азатиоприн, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Таблица 3. Частота выявления токсинов А и В у пациентов, получающих терапию аллогенными мезенхимальными стромальными клетками и генно-инженерными биологическими препаратами без иммуносупрессоров

Токсины	Вид терапии, абс. (%)		ОР	95% ДИ	Точный критерий Фишера	p
	МСК (n = 24)	ИФЛ (n = 18)				
Токсин А	1 (4,3)	2 (11,1)	0,4	0,04–3,98	0,57	> 0,05
Токсин В	2 (8,6)	2 (11,1)	0,8	0,12–5,03	1,0	> 0,05
Токсины А и В	0	5 (27,8)	–	–	0,01	< 0,05
Всего	3 (13)	9 (50)	0,26	0,08–0,82	0,01	< 0,05

МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ИФЛ – инфликсимаб, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Среди пациентов с КДИ лечение системными иммуносупрессорами проводилось у 33 (41,8%) больных ЯК как в комбинации с анти-ФНО- α , так и без них. В группе больных ЯК без КДИ иммуносупрессоры получали 47 (14,6%), что свидетельствует о статистически значимо более высоком риске КДИ у пациентов с ЯК на фоне системной иммуносупрессивной терапии (p < 0,001).

Внекишечные проявления ЯК отмечены у 121 (30,25%) больного и включали артралгии и артропатии, остеопороз, гангренозную пиодермию, псориаз и хронический панкреатит. У пациентов с ЯК, осложненным КДИ (1-я группа), частота внекишечных проявлений оказалась выше, чем у пациентов 2-й группы (46,8 и 26,2% соответственно, p < 0,001).

Средний показатель альбумина у пациентов 1-й группы составил $27,7 \pm 2,81$ мг/л, у пациентов 2-й группы – $35,6 \pm 3,8$ мг/л (p = 0,128). Среднее значение С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов были более выражено повышены у пациентов с КДИ (1-я группа) по сравнению с пациентами с ВЗК без КДИ (2-я группа) (p = 0,000004 и p = 0,00091 соответственно). Средний уровень фекального кальпротектина также был значительно выше у пациентов 1-й группы: 1800 ± 120 против 520 ± 90 мкг/г (p < 0,001) (табл. 4).



Характеристика больных ЯК с КДИ. Следует отметить, что у 88,6% пациентов с ЯК установлена внебольничная КДИ. Из 79 пациентов с КДИ лишь 16,4% применяли антибактериальные препараты в течение 1 месяца с момента установления диагноза. Кроме этого, 40,4% больных получали стероиды за месяц до выявления КДИ. Биологическую терапию получали 24 пациента, из них 3 (2,3%) – клеточную терапию, 21 (26,6%) – ГИБП (табл. 5).

Клинические исходы пациентов с КДИ. В качестве терапии КДИ первой линии 84,8% пациентов получали внутрь ванкомицин в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней, 15,2% – метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней перорально или внутривенно. У 9 (11,4%) больных зарегистрировано более 1 эпизода КДИ. У 7 (8,9%) из них рецидив наступил через 8 недель после завершения лечения и купирования клинических симптомов, и у 2 (2,5%) наблюдались множественные рецидивы. Все больные с рецидивом КДИ получали в качестве терапии первой линии метронидазол перорально. Длительность периода выздоровления (полное разрешение клинических симптомов или зафиксированный отрицательный результат исследования на токсины А и В) составила от 20 до 25 дней.

Только у 18,2% пациентов, перенесших КДИ, сохранялась ремиссия ВЗК на фоне терапии салицилатами, тогда как у больных без КДИ ремиссия на фоне терапии салицилатами достигнута в 62,7% ($p < 0,05$).

Пациентам 1-й группы чаще требовались госпитализации – 69% против 32% во 2-й группе ($p < 0,001$), при этом по крайней мере одна госпитализация была связана с ВЗК. Количество госпитализаций в год было более 2 в 1-й группе и 1 – во 2-й ($p < 0,001$).

Хирургическое вмешательство (колэктомия) проведено 3 из 4 больных со сверхтяжелым ЯК, ассоциированным с КДИ, и только 2 из 18 пациентов со сверхтяжелой атакой без КДИ (отношение рисков 24, 95% доверительный интервал 1,65–356,6, $p = 0,036$). Один случай закончился летальным исходом (1,26%) и был связан с запоздалым решением о выполнении оперативного вмешательства (колэктомии).

Обсуждение

В литературе встречаются малочисленные и противоречивые эпидемиологические данные о распространенности и клинических исходах ЯК у пациентов с КДИ и без нее. В нашей работе частота КДИ среди пациентов с ЯК составила

Таблица 4. Характеристика пациентов с язвенным колитом по полу, характеру терапии и активности воспалительного процесса

Параметр	Больные ЯК с КДИ (n = 79)	Больные ЯК без КДИ (n = 321)	p
Пол, n (%): мужской/женский	43 (54,4) / 36 (45,6)	172 (53,6) / 149 (46,4)	> 0,05
Прием антибиотиков до поступления в стационар, n (%)	13 (16,4)	21 (6,5)	> 0,05
Клеточная терапия ЯК, n (%)	3 (2,3)	21 (6,5)	> 0,05
Биологическая терапия, n (%)	39 (49,4)	19 (5,9)	< 0,001
Салицилаты, n (%)	70 (88,6)	301 (93,76)	> 0,05
Системные иммуносупрессоры, n (%)	33 (41,8)	47 (14,6)	< 0,001
Системные глюкокортикостероиды, n (%)	32 (40,5)	131 (40,8)	> 0,05
Внекишечные проявления ЯК, n (%)	37 (46,8)	84 (26,2)	< 0,001
Альбумин, M ± SD, г/л	27,7 ± 2,81	35,6 ± 3,8	> 0,05
СРБ, M ± SD, мг/л	56,9 ± 4,1	38,8 ± 3,7	< 0,001
СОЭ, M ± SD, мм/ч	40,5 ± 5,4	19,4 ± 3,3	< 0,001
Фекальный кальпротектин, M ± SD, мкг/г	1800 ± 120	520 ± 90	< 0,001

ЯК – язвенный колит, КДИ – клостридиальная инфекция, СРБ – С-реактивный белок, M ± SD – среднее арифметическое значение и стандартное отклонение, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Таблица 5. Характеристика пациентов с язвенным колитом, осложненным клостридиальной инфекцией

Параметр	Значение
Возраст на момент первого выявления КДИ, M ± SD, годы	37,8 ± 12,9
Происхождение КДИ, n (%)	
внебольничная	70 (88,6)
в условиях стационара	4 (5,1)
не определено	5 (7,4)
Применение антибиотиков до развития КДИ, n (%)	13 (16,4)
Применение стероидов до КДИ, n (%)	32 (40,5)
Биологическая терапия в момент КДИ, n (%)	21 (26,6)
Клеточная терапия в момент КДИ, n (%)	3 (2,3)

КДИ – клостридиальная инфекция, M ± SD – среднее арифметическое значение и стандартное отклонение

19,75%, при этом 88,6% инфекций были внебольничными. Согласно данным, содержащимся в последней рекомендации Американской ассоциации инфекционных заболеваний (IDSA), только в 5,1% случаев КДИ возникла в медицинских учреждениях; у 7,4% пациентов данные отсутствовали [18]. Вместе с тем наши результаты противостоят данным исследований КДИ у пациентов с ЯК



в европейских странах (3,6–7%) [18–22], но соответствуют данным корейских исследователей, сообщающих о высокой частоте КДИ (29%) у госпитализированных пациентов с ВЗК [1, 4, 23].

Возможным объяснением этого несоответствия служат различия в методах выявления КДИ и гетерогенность популяций пациентов. В некоторых работах показано, что КДИ у пациентов с ВЗК может быть связана с пожилым возрастом, применением стероидов, тяжестью заболевания и недавним применением антибактериальной терапии. Однако в нашем исследовании из 79 пациентов с ЯК и КДИ только у 13 (16,4%) диагнозов КДИ был поставлен на фоне применения антибактериальной терапии. Следовательно, у пациентов с ЯК значимую роль могут играть другие факторы риска развития КДИ, чем в общей популяции, что подтверждается некоторыми авторами [5, 24]. Согласно результатам ретроспективного исследования, антибиотики применяли 40% пациентов с КДИ и ВЗК и 69% пациентов с КДИ, но без ВЗК [6]. В недавнем проспективном исследовании установлено, что КДИ у пациентов с болезнью Крона не связана с применением антибиотиков [25].

Полученные в нашей работе данные показывают: пациенты с ЯК молодого возраста более восприимчивы к КДИ и часто не имеют традиционных факторов риска. У больных ЯК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии, они имеют более низкое среднее значение альбумина и более высокую активность воспалительного процесса.

В зарубежных исследованиях наличие КДИ у пациентов с ЯК связано с высокой смертностью, длительным пребыванием в стационаре и риском колэктомии [5, 10–12]. В последнем исследовании, выполненном в США, говорится о высокой смертности и риске колэктомии у пациентов с КДИ [11]. Аналогично и в Канаде: КДИ ухудшало течение ЯК в результате увеличения длительности пребывания в больнице и риска колэктомии [26]. Наши данные также свидетельствуют о том, что КДИ увеличивает частоту госпитализаций, длительность пребывания в стационаре и риск колэктомии.

Однако в противоречии с этими результатами находятся данные корейских авторов – КДИ не оказывала негативного влияния на течение ЯК [27]. Это можно объяснить тем, что тяжесть КДИ в общей популяции Кореи ниже, чем в странах Запада. Подтверждением тому служит низкая частота гипервирулентных штаммов. Тем не менее гипервирулентный штамм, риботип 027 *S. difficile*, впервые был описан в Корее в 2009 г. [28].

Сходство симптомов КДИ и ЯК усложняет дифференциальную диагностику. До настоящего времени не разработана стратегия обследования, которая была бы оптимально чувствительной и специфичной для диагностики КДИ у пациентов с ЯК, отсутствуют исследования, оценивающие точность диагностики КДИ у пациентов с ВЗК. Пока наиболее распространенным диагностическим методом является ИХА. Он прост в применении и объективной интерпретации. Важную роль играют и эндоскопические исследования, позволяющие оценить активность заболевания и визуализировать псевдомембранозные поражения, характерные для КДИ.

Экспресс-тест ИХА имеет высокую чувствительность (93%) и невысокую специфичность (75%), но его преимущество в скорости получения результата – 15 минут. Кроме этого, псевдомембраны не всегда могут быть видны при ЯК и КДИ [5, 29, 30]. Именно поэтому предпочтение в диагностике отдается методу полимеразной цепной реакции – благодаря высокой чувствительности (98%) и специфичности (99%) в определении бинарного токсина.

Следует отметить ограничения данного исследования. Во-первых, оно моноцентровое. Во-вторых, это была когорта госпитализированных пациентов, следовательно, они были более тяжелыми по сравнению с больными, получавшими медицинскую помощь амбулаторно. В-третьих, исследование было ретроспективным, и использование диагностических методов могло недооценить или переоценить частоту КДИ. А значит, в дальнейших исследованиях необходимо установить: всегда ли надо лечить КДИ при положительном тесте ИХА, а также при подтверждении КДИ методом полимеразной цепной реакции в отсутствие клинических проявлений КДИ.

Заключение

Пациенты с ЯК молодого возраста более восприимчивы к КДИ и часто не имеют традиционных факторов риска. Значимую роль в развитии КДИ у пациентов с ЯК могут играть другие факторы риска, чем в общей популяции. У больных ЯК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии, они имеют более низкое среднее значение альбумина и более высокую активность воспалительного процесса. Сверхтяжелая атака ЯК, ассоциированно с КДИ, статистически значимо повышает риск колэктомии. ©

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Kim YS, Han DS, Kim YH, Kim WH, Kim JS, Kim HS, Kim HS, Park YS, Song HJ, Shin SJ, Yang SK, Ye BD, Eun CS, Lee KM, Lee SH, Jang BI, Jung SA, Cheon JH, Choi CH, Huh KC. Incidence and clinical features of Clostridium difficile infection in Korea: a nationwide study. *Epidemiol Infect.* 2013;141(1):189–94. doi: 10.1017/S0950268812000581.
- Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(1):17–26. doi: 10.1038/nrgastro.2010.190.
- Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(12):1405–23. doi: 10.1586/eri.12.135.
- Choi HY, Park SY, Kim YA, Yoon TY, Choi JM, Choe BK, Ahn SH, Yoon SJ, Lee YR, Oh IH. The epidemiology and economic burden of Clostridium difficile infection in Korea. *Biomed Res Int.* 2015;2015:510386. doi: 10.1155/2015/510386.
- Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
- Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3(1):4–7. doi: 10.1016/j.crohns.2008.09.003.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1443–50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01780.x.
- Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(1):40–5. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819733fd.
- Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):339–44. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.027.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57(2):205–10. doi: 10.1136/gut.2007.128231.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(4):976–83. doi: 10.1002/ibd.21457.
- Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok RC. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1322–31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04661.x.
- Дмитриева НВ, Клясова ГА, Бакулина НВ, Сухина МА, Журавель СВ, Белоусова ЕА, Ивашкин ВТ, Горюнов СВ, Прохорович ЕА, Каменева ТР, Самсонов АА, Яковенко АВ, Казаков СВ. Распространенность Clostridium difficile-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(4):268–74.
- Волчкова ЕВ, Белоусова ЕА, Макачук ПА, Русанова ЕВ, Великанов ЕВ. Частота выявления инфекции Clostridium difficile в больничных условиях. *Альманах клинической медицины.* 2014;33:71–6. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
- Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson L, Miller P, Ulness B, Cent A, Ashley R, Larson A, Coyle M, Limaye AP, Cookson BT, Fritsche TR. Six rapid tests for direct detection of Clostridium difficile and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):667–70. doi: 10.1128/JCM.41.2.667-670.2003.
- Ивашкин ВТ, Ющук НД, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Полуэктова ЕА, Шифрин ОС, Тертычный АС, Трухманов АС, Шептулин АА, Баранская ЕК, Ляшенко ОС, Ивашкин КВ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(5):56–65. doi: 10.22416/1382-4376-2016-5-56-65.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431–55. doi: 10.1086/651706.
- Markowitz JE, Brown KA, Mamula P, Drott HR, Piccoli DA, Baldassano RN. Failure of single-toxin assays to detect Clostridium difficile infection in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2688–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04125.x.
- Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P, Barbut F, Cosnes J, Beaugerie L. Prevalence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig Liver Dis.* 2014;46(12):1086–92. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.003.
- Masclee GM, Penders J, Jonkers DM, Wolffs PF, Pierik MJ. Is Clostridium difficile associated with relapse of inflammatory bowel disease? Results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2125–31. doi: 10.1097/MIB.0b013e318297d222.
- Ott C, Girlich C, Klebl F, Plentz A, Iesalnieks I, Schölmerich J, Obermeier F. Low risk of Clostridium difficile infections in hospitalized patients with inflammatory bowel disease in a German tertiary referral center. *Digestion.* 2011;84(3):187–92. doi: 10.1159/000324617.
- Kim J, Pai H, Seo MR, Kang JO. Epidemiology and clinical characteristics of Clostridium difficile infection in a Korean tertiary hospital. *J Korean Med Sci.* 2011;26(10):1258–64. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1258.
- Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:136064. doi: 10.1155/2011/136064.
- Roy A, Lichtiger S. Clostridium difficile infection: a rarity in patients receiving chronic antibiotic treatment for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(3):648–53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000641.
- Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11–12):1032–9. doi: 10.1111/apt.12073.
- Kim DB, Lee KM, Park SH, Kim YS, Kim ES, Lee J, Jung SA, Seo GS, Lee JM. Is Clostridium difficile infection a real threat in patients with ulcerative colitis? A prospective, multicenter study in Korea. *Intest Res.* 2018;16(2):267–72. doi: 10.5217/ir.2018.16.2.267.
- Tae CH, Jung SA, Song HJ, Kim SE, Choi HJ, Lee M, Hwang Y, Kim H, Lee K. The first case of antibiotic-associated colitis by Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):520–4. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.520.
- Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, Chermesh I, Al-Rifai A, Scho-



epfer A, Bosani M, Allez M, Lakatos PL, Bossa F, Eser A, Stefanelli T, Carbonnel F, Katsanos K, Checchin D, de Miera IS, Reinisch W, Chowers Y, Moran GW; European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). Prevalence and clinical

impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. *J Crohns Colitis*. 2010;4(2):194–8. doi: 10.1016/j.crohns.2009.11.001.

30. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(4):428–41. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.

References

1. Kim YS, Han DS, Kim YH, Kim WH, Kim JS, Kim HS, Kim HS, Park YS, Song HJ, Shin SJ, Yang SK, Ye BD, Eun CS, Lee KM, Lee SH, Jang BI, Jung SA, Cheon JH, Choi CH, Huh KC. Incidence and clinical features of Clostridium difficile infection in Korea: a nationwide study. *Epidemiol Infect*. 2013;141(1):189–94. doi: 10.1017/S0950268812000581.
2. Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(1):17–26. doi: 10.1038/nrgastro.2010.190.
3. Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(12):1405–23. doi: 10.1586/eri.12.135.
4. Choi HY, Park SY, Kim YA, Yoon TY, Choi JM, Choe BK, Ahn SH, Yoon SJ, Lee YR, Oh IH. The epidemiology and economic burden of Clostridium difficile infection in Korea. *Biomed Res Int*. 2015;2015:510386. doi: 10.1155/2015/510386.
5. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
6. Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3(1):4–7. doi: 10.1016/j.crohns.2008.09.003.
7. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1443–50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01780.x.
8. Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):40–5. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819733fd.
9. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):339–44. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.027.
10. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(2):205–10. doi: 10.1136/gut.2007.128231.
11. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(4):976–83. doi: 10.1002/ibd.21457.
12. Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok RC. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1322–31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04661.x.
13. Dmitrieva NV, Klyasova GA, Bakulina NV, Sukhina MA, Zhuravel SV, Belousova EA, Ivashkin VT, Goryunov SV, Prokhorovich EA, Kameneva TR, Samsonov AA, Yakovenko AV, Kazakov SV. A prevalence of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(4):268–74. Russian.
14. Volchkova EV, Belousova EA, Makarchuk PA, Rusanova EV, Velikanov EV. Prevalence of Clostridium difficile infection in hospitalized patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;33:71–6. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
15. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
16. Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson A, Miller P, Ulness B, Cent A, Ashley R, Larson A, Coyle M, Limaye AP, Cookson BT, Fritsche TR. Six rapid tests for direct detection of Clostridium difficile and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J Clin Microbiol*. 2003;41(2):667–70. doi: 10.1128/JCM.41.2.667-670.2003.
17. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayev IV, Lapina TL, Poluektova YeA, Shifrin OS, Tertychny AS, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Baranskaya YeK, Lyashenko OS, Ivashkin KV. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56–65. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2016-5-56-65.
18. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431–55. doi: 10.1086/651706.
19. Markowitz JE, Brown KA, Mamula P, Drott HR, Piccoli DA, Baldassano RN. Failure of single-toxin assays to detect Clostridium difficile infection in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2688–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04125.x.
20. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P, Barbut F, Cosnes J, Beaugerie L. Prevalence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig Liver Dis*. 2014;46(12):1086–92. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.003.
21. Masclee GM, Penders J, Jonkers DM, Wolffs PF, Pierik MJ. Is Clostridium difficile associated with relapse of inflammatory bowel disease? Results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2125–31. doi: 10.1097/MIB.0b013e318297d222.
22. Ott C, Girlich C, Klebl F, Plentz A, Iesalnieks I, Schölmerich J, Obermeier F. Low risk of Clostridium difficile infections in hospitalized patients with inflammatory bowel disease in a German tertiary referral center. *Digestion*. 2011;84(3):187–92. doi: 10.1159/000324617.
23. Kim J, Pai H, Seo MR, Kang JO. Epidemiology and clinical characteristics of Clostridium difficile infection in a Korean tertiary hospital. *J Korean Med Sci*. 2011;26(10):1258–64. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1258.
24. Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:136064. doi: 10.1155/2011/136064.
25. Roy A, Lichtiger S. Clostridium difficile infection: a rarity in patients receiving chronic antibiotic treatment for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):648–53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000641.



26. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of *Clostridium difficile* colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11–12):1032–9. doi: 10.1111/apt.12073.
27. Kim DB, Lee KM, Park SH, Kim YS, Kim ES, Lee J, Jung SA, Seo GS, Lee JM. Is *Clostridium difficile* infection a real threat in patients with ulcerative colitis? A prospective, multicenter study in Korea. *Intest Res.* 2018;16(2):267–72. doi: 10.5217/ir.2018.16.2.267.
28. Tae CH, Jung SA, Song HJ, Kim SE, Choi HJ, Lee M, Hwang Y, Kim H, Lee K. The first case of antibiotic-associated colitis by *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):520–4. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.520.
29. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, Chermesh I, Al-Rifai A, Schoepfer A, Bosani M, Allez M, Lakatos PL, Bossa F, Eser A, Stefanelli T, Carbonnel F, Katsanos K, Checchin D, de Miera IS, Reinisch W, Chowers Y, Moran GW; European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis.* 2010;4(2):194–8. doi: 10.1016/j.crohns.2009.11.001.
30. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(4):428–41. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.

Clostridium difficile in ulcerative colitis; a retrospective study

O.V. Knyazev¹ • A.V. Kagramanova¹ • M.E. Chernova¹ • I.A. Koroleva¹ • A.I. Parfenov¹

Aim: To study epidemiology and risk factors of *Clostridium difficile* infection (CDI) and its association with colectomy rates in patients with ulcerative colitis (UC). **Materials and methods:** We retrospectively analyzed medical files of 1179 patients with inflammatory bowel disease who had been treated from January 1 to December 31, 2017, in the Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia). UC was diagnosed according to the International Classification of Diseases, v. 10 (ICD10: K51). Final analysis included data from 400 UC patients. Depending on the presence of preliminary CDI diagnosis, the patients were divided into two groups: 79 (19.75%) patients with UC had at least one confirmed CDI episode, whereas 321 (80.25%) patients had no history of CDI. **Results:** CDI prevalence in UC patients was 19.75%, and 88.6% of the infectious episodes were community-acquired, whereas only 5.1% occurred in the in-patients. Mean (\pm SD) age at CDI occurrence in patients with inflammatory bowel disease was 37.8 ± 12.9 years. Only 13.4% of the patients with UC and associated CDI had the history of antibiotic therapy, and 40.5% had been previously treated with steroids. Prolonged immunosuppressive therapy in UC patients was associated with CDI: 41.8% of those with CDI had been treated with azathioprine/6-mercaptopurin for a long time, while among those without CDI this treatment had been administered only to 14.6% ($p < 0.001$). CDI prevalence in the UC patients who had been

treated with mesenchymal stromal bone marrow cells was significantly lower than in those who had been treated with genetically engineered biological agents, both with and without immunosuppressants ($p < 0.05$). Surgery (colectomy) was necessary in 3 out of 4 patients with extremely severe UC associated with CDI, and in 2 out of 18 patients with extremely severe UC exacerbation without CDI. **Conclusion:** Young UC patients are more susceptible to CDI and often do not have any conventional CDI risk factors. In UC patients, other risk factors than in the general population, may have a significant impact on the CDI occurrence. UC patients with CDI more often have a history of salicylate failure, they more frequently require biological treatments, have lower mean albumin levels and higher activity of the inflammation. Extremely severe UC episode associated with CDI significantly increases the risk of colectomy.

Key words: *Clostridium difficile* infection, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, prevalence, risk factors, hospitalization

For citation: Knyazev OV, Kagramanova AV, Chernova ME, Koroleva IA, Parfenov AI. *Clostridium difficile* in ulcerative colitis; a retrospective study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):474–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-474-481.

Received 28 July 2018; accepted 31 October 2018

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

✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 691 10 16. E-mail: oleg@bk.ru

Anna V. Kagramanova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Inflammatory Bowel Diseases¹

Marina E. Chernova – MD, PhD, Infectious Disease Physician¹

Irina A. Koroleva – MD, Head of Bacteriological Laboratory¹

Asfold I. Parfenov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of the Intestine¹

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

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



Лекция

Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение

Корниенко Е.А.¹ • Моисеенкова Ю.А.² • Волкова Н.Л.¹ • Лобода Т.Б.¹

Корниенко Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования¹

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

Моисеенкова Юлия Андреевна – врач гастроэнтерологического отделения²

Волкова Наталья Леонидовна – заведующая гастроэнтерологическим отделением клинической больницы¹

Лобода Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования¹

Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – недостаточно изученная патология, тенденция к росту которой, наблюдающаяся в последние годы, вызывает тревогу. Они могут иметь весьма переменные клинические проявления, поэтому дифференциальный диагноз нередко представляет большие сложности. В статье дан обзор научных данных по проблеме эозинофильных заболеваний ЖКТ и приведены 3 клинических примера различных эозинофильных поражений желудка и кишечника у детей. Клиническая манифестация эозинофильных заболеваний ЖКТ зависит от локализации и глубины поражения. В первом клиническом примере описан случай повторных желудочных кровотечений у ребенка с геморрагическим эозинофильным гастритом, во втором – эозинофильного колита с клинической и эндоскопической картиной, напоминающей болезнь Крона, и в третьем – случай асцита на фоне эозинофильного илеоколита. Все наблюдаемые нами дети имели в основе заболевания сенсibilизацию к различным пищевым аллергенам, но ни в одном случае в крови не было повышения специфических IgE, однако IgE обнаружены в биоптате слизистой оболочки

кишечника, в дуоденальном аспирате. Тест де-грануляции тучных клеток с соответствующими аллергенами коррелировал с эффективностью их элиминации. Элиминационная диета была назначена всем больным, в двух случаях – в сочетании с коротким курсом глюкокортикостероидов, в одном – продолжена назначением монтелукаста. У всех трех пациентов достигнуто полное выздоровление, которое подтверждено динамическим наблюдением, повторным эндоскопическим и гистологическим исследованием.

Ключевые слова: эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит, эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта

Для цитирования: Корниенко ЕА, Моисеенкова ЮА, Волкова НЛ, Лобода ТБ. Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):482–496. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496.

Поступила 17.08.2018; принята к публикации 25.09.2018

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины» г. Санкт-Петербурга; 199053, г. Санкт-Петербург, 2-я линия Васильевского острова, 47, Российская Федерация



В последние годы во всем мире, включая Россию, отмечается рост частоты пищевой аллергии у детей, особенно к белкам коровьего молока [1]. Проблема эозинофильных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая частично перекликается с проблемой пищевой аллергии, освещается в меньшей степени и зачастую ограничивается лишь эозинофильным эзофагитом. Однако спектр эозинофильных заболеваний ЖКТ гораздо шире, они могут иметь различные «маски», что затрудняет своевременную диагностику и лечение. Мы даем краткий обзор современных представлений о данной проблеме и приводим несколько примеров эозинофильных заболеваний желудка и кишечника у детей из собственной практики.

Патогенез

Эозинофильные заболевания ЖКТ – редкие хронические иммунопатологические заболевания, протекающие с преимущественно эозинофильным воспалением различных отделов ЖКТ. Большинство таких пациентов составляют взрослые, подростки и дети старшего возраста, тем не менее эозинофильные заболевания ЖКТ встречаются в любом возрасте, в том числе у детей до 1 года [2]. Примерно у 30–40% больных в сыворотке крови обнаруживают невысокие концентрации специфических иммуноглобулинов (Ig) E. В связи с этим эозинофильные заболевания ЖКТ классифицируют как аллергические заболевания со смешанным механизмом, IgE- и неIgE-опосредованным [3]. Особое место принадлежит эотаксину – это селективный хемокин, регулирующий миграцию эозинофилов, он связывается с рецептором CCR3 на поверхности эозинофила, что приводит к последующей активации выработки цитокинов, в первую очередь интерлейкинов (IL)

3, 5 и 13 [4]. Клинически для эозинофильных заболеваний ЖКТ характерно отсроченное развитие симптомов и отсутствие типичных для реактивного механизма проявлений со стороны кожи и респираторной системы [5]. Традиционно механизм эозинофильных заболеваний ЖКТ связывают с доминированием Th2-иммунного ответа. Однако в последнее время появились новые гипотезы, в частности, связи с IgG4 [6].

Классификация

Наиболее раннее описание серии пациентов с различными абдоминальными симптомами и интестинальной эозинофилией принадлежит шведскому хирургу R. Kaijser (1937). В 1970 г. N.C. Klein и соавт. выделили несколько типов интестинальной эозинофилии в зависимости от максимально вовлеченного в воспалительный процесс слоя: слизистый, мышечный и серозный (табл. 1) [7].

При эозинофильных заболеваниях ЖКТ могут поражаться любые отделы ЖКТ, как изолированно, так и сочетанно. Именно поэтому в современной классификации *первичные* эозинофильные заболевания ЖКТ различают по основному вовлеченному органу [8], соответственно, выделяют:

- эозинофильный эзофагит;
- эозинофильный гастрит;
- эозинофильный гастроэнтерит;
- эозинофильный колит.

Роль эозинофилов в норме и при патологии

В слизистой оболочке ЖКТ эозинофилы могут обнаруживаться при воспалительных реакциях вследствие различных причин и служат неспецифическим признаком хронического воспаления. В этой связи очень важно перед установлением диагноза эозинофильного желудочно-кишечного

Таблица 1. Признаки эозинофильных форм заболеваний желудочно-кишечного тракта в зависимости от глубины поражения [7]

Форма	Частота, %	Глубина поражения	Поражаемые органы	Ведущие симптомы	Признаки (эндоскопические и лучевые)
Слизистая	45–80	Слизистая оболочка и подслизистый слой	Пищевод, желудок, кишечник	Боли в животе, потеря массы тела, диарея, рвота, мальабсорбция, дефицит Fe, эксудативная энтеропатия	Гиперемия, отек, утолщение складок, эрозии, язвы
Мышечная	12–30	Мышечный слой	Пищевод, желудок, тонкая кишка	Тошнота, рвота, дисфагия, боли в животе, пилоростеноз или кишечная непроходимость	Стриктуры, ригидность, дисмоторика и обструкция
Серозная	12–39	Серозная и субсерозная оболочка	Кишечник	Асцит и перитонит	Эозинофильный асцит, перфорация тонкой кишки

**Таблица 2.** Биологические эффекты эозинофилов при патологии

Класс	Пример	Биологический эффект
Ферменты	Эозинофильная пероксидаза	Токсическое воздействие на «мишени» Триггеры высвобождения гистамина из тучных клеток
	Эозинофильная коллагеназа	Ремоделирует матрикс соединительной ткани
Токсичный белок	Основной белок	Токсичен к паразитам, триггер высвобождения гистамина
	Эозинофильный катионный белок	Токсичен к паразитарным клеткам
	Эозинофильный нейротоксин	Нейротоксичен
Цитокины	IL-3, IL-5, GM-CSF	Повышают продукцию эозинофилов в костном мозге, активируют эозинофилы
Хемокины	CXCL8 (IL-8)	Хемотаксис нейтрофилов
Лейкотриены	C4, D4, E4	Усиливают сокращения гладких мышц Повышают проницаемость сосудов Повышают секрецию слизи
Липидные медиаторы	Фактор активации тромбоцитов (PAF)	Активирует тромбоциты, эозинофилы, нейтрофилы

заболевания исключить другие возможные причины *вторичной* эозинофилии [9]:

- паразитарные инвазии (лямблиоз, изоспороз, гельминтозы);
- системные воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника, диффузные заболевания соединительной ткани, васкулиты);
- первичный гиперэозинофильный синдром;
- лекарственное воздействие (напроксен, клозапин, рифампицин, препараты золота).

В норме эозинофилы в небольшом количестве присутствуют в слизистой оболочке ЖКТ, выполняя физиологические функции, прежде всего регенерации. При активации они оказывают повреждающее действие на ткани, поддерживая воспаление и способствуя формированию фиброза (табл. 2). Эозинофильное воспаление приводит к структурным изменениям, известным как ремоделирование. Наиболее клинически значимый элемент этого феномена – гипертрофия гладких мышц с субэпителиальным отложением коллагена, что приводит к фиброзу и сужению просвета органа. Этот процесс был продемонстрирован в бронхах у больных бронхиальной астмой и в пищеводе у больных эозинофильным эзофагитом [10, 11]. Ремоделированием объясняется как нарушение моторики ЖКТ, так и формирование стриктур и обструктивных осложнений при эозинофильных заболеваниях ЖКТ. Фиброз стромы, который нередко обнаруживают при гистологическом исследовании биоптатов больных

эозинофильными заболеваниями ЖКТ, имеет прямое отношение к эозинофилам. Главный базовый белок эозинофилов повышает экспрессию гена *FGF-9*, который усиливает пролиферативные процессы в ткани. Эозинофилы также продуцируют большое количество *CCL18* – хемокина 2-го типа, участвующего в фиброзном ремоделировании через пролиферацию фибробластов и отложение коллагена [10]. Однако в наибольшей степени доказана роль *TGF-β* в усилении фиброзного ремоделирования, экспрессия которого усилена при эозинофильных заболеваниях ЖКТ и у детей, и у взрослых [10–13].

Диагностика

До настоящего времени нет строгих нормативов допустимого количества эозинофилов в различных органах пищеварения у детей и взрослых. Диагноз эозинофильных заболеваний ЖКТ устанавливают, как правило, по наличию скопления эозинофилов в сочетании с отеком, обычно вовлекаются подслизистый и любые другие слои стенки органа. Важны проявления дегрануляции эозинофилов, эозинофильного криптида и фиброза, которые считаются безусловными признаками эозинофильного поражения. В пищеводе эозинофилы в норме отсутствуют, в желудке, как в теле, так и в антральном отделе, а также в проксимальных отделах тонкой кишки они присутствуют в небольшом количестве (до 10 в поле зрения), в подвздошной и толстой кишке их число может достигать до 20 в поле зрения [3].



Таблица 3. Диагностические критерии эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта: количество эозинофилов, гистологические признаки и клинические проявления

Орган	Среднее количество эозинофилов в норме (EOS в 1 ПЗБУ)	Минимальное количество эозинофилов для диагноза	Гистологические изменения	Клинические проявления
Пищевод	> 5	≥ 15 в эпителиальном слое	Удлинение сосочков и гиперплазия базального слоя с эозинофильной инфильтрацией <i>lamina propria</i> и мышечного слоя	Дисфагия, ГЭРБ-подобные симптомы
Желудок	1–2 эозинофила в <i>lamina propria</i> , отсутствие межэпителиальных эозинофилов	> 20	Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция эозинофилов	Боли, тяжесть в эпигастрии, тошнота, рвота, возможен пилоростеноз
Двенадцатиперстная кишка	До 10 эозинофилов в <i>lamina propria</i> , единичные межэпителиальные эозинофилы	> 20	Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция эозинофилов, крипитит. Эозинофильная инфильтрация <i>lamina propria</i> , мышечного или серозного слоя. Гипертрофия мышечного слоя	Боли в животе, диарея, потеря массы тела, мальабсорбция, возможны пилоростеноз, перфорация и асцит
Подвздошная кишка	До 15 эозинофилов в <i>lamina propria</i> , единичные межэпителиальные эозинофилы	> 20–30	Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция эозинофилов, крипитит. Эозинофильная инфильтрация <i>lamina propria</i> , мышечного или серозного слоя. Гипертрофия мышечного слоя	Боли в животе, возможна перфорация или обструкция тонкой кишки, возможен асцит
Толстая кишка	10–30 эозинофилов	> 20–50 эозинофилов в зависимости от локализации, в правых отделах выше, чем в левых	Эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация <i>lamina propria</i> , межэпителиальные эозинофилы, эозинофилы в криптах	Диарея, кровь в стуле, боли в животе, запоры

ПЗБУ – поле зрения при большом увеличении, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Однако строгая верхняя граница нормы установлена только для пищевода – 15 в поле зрения при большом увеличении [14]. Для остальных отделов условно взята цифра 20–30 в поле зрения, но, возможно, она в дальнейшем будет уточнена (табл. 3).

Примерно треть больных с эозинофильными заболеваниями ЖКТ имеют ту или иную сопутствующую атопическую патологию: бронхиальную астму, аллергический ринит, дерматит, отягощенную наследственность по атопии или отмечали аллергические реакции на лекарства [2]. Установлен ряд генов, которые контролируют функции тучных клеток, активацию и рекрутинг эозинофилов, они, вероятно, могут predispose к развитию эозинофильных заболеваний ЖКТ: это гены, контролирующие образование и функции эотаксина-3 (CCL26), карбоксипептидазы-A3 (CPA3), триптазы (TPSAB1) и высокоаффинного рецептора IgE (FCεRI) [15, 16].

Клинические проявления различных форм эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Эозинофильный эзофагит – наиболее частая форма эозинофильных заболеваний ЖКТ, хроническое иммунопатологическое заболевание пищевода, клинически проявляющееся симптомами эзофагеальной дисфункции, а гистологически – преимущественно эозинофильным воспалением [17].

Провоцирующими факторами эозинофильного эзофагита оказываются пищевые, а иногда и аэроаллергены. Заболевание встречается в любом возрасте, преобладают лица мужского пола. В странах с западным образом жизни распространенность эозинофильного эзофагита значительно выросла за последние десятилетия и практически сравнялась с таковой болезни Крона – 40–55 на 100 тыс. жителей [18]. Как нами



описано ранее [19], эозинофильный эзофагит проявляется симптомами, сходными с признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), но, как правило, рефрактерными к стандартному лечению. У детей может наблюдаться отказ от еды, срыгивание и рвота, затруднение при глотании твердой или сухой пищи, недостаток массы тела. Признаки атопии выявляются далеко не всегда, физикальный осмотр и стандартные лабораторные показатели обычно в пределах нормы, за исключением периферической эозинофилии, которая обнаруживается у половины пациентов с эозинофильным эзофагитом [20, 21]. Повышение общего IgE (более 114 кЕд/л) отмечается в 50–60% [22]. Интересно, что среди пациентов с эозинофильным эзофагитом довольно высока распространенность сенсibilизации к аэроаллергенам, как бытовым, так и пыльцевым: от 71 до 93% по кожным скарификационным пробам, согласно разным оценкам [21]. Среди педиатрических пациентов с эозинофильным эзофагитом, обследованных E.A. Erwin и соавт., сенсibilизация к ингаляционным аллергенам была столь же распространена, что и к пищевым [22], наиболее часто – к клещам домашней пыли, пыльце деревьев и трав. В подтверждение значимости пыльцевой сенсibilизации ряд ретроспективных исследований констатировали снижение частоты случаев эозинофильного эзофагита в зимний и увеличение в весенне-летний период [23–25].

Диагноз устанавливается на основании симптомов эзофагеальной дисфункции, характерной гистологической картины биоптата слизистой оболочки пищевода, взятого при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), и исключения ГЭРБ [26]. Согласно рекомендациям по диагностике и ведению эозинофильного эзофагита у детей и взрослых 2017 г., для гистологического подтверждения эозинофильного эзофагита необходимо обнаружение 15 или более интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения при большом увеличении ($\times 400$) хотя бы в одном из шести биоптатов, взятых из разных отделов пищевода [27].

Эндоскопически в пищеводе при эозинофильном эзофагите часто визуализируются линейные складки и борозды, расположенные продольно. Характерны кольцевые складки слизистой («трахеализация» пищевода), нередко обнаруживают изъязвления, белесые налеты, иногда уже сформированные стриктуры пищевода [27]. На слизистой пищевода могут наблюдаться микроузелки, при гистологическом

исследовании содержащие агрегаты лимфоцитов и эозинофилов.

Обнаружение эозинофилов в слизистой оболочке пищевода не всегда обусловлено эозинофильным эзофагитом [28–30]. По данным исследования M.E. Rothenberg и соавт., небольшая эозинофилия (до 7 эозинофилов в поле зрения при 400-кратном увеличении) часто бывает при ГЭРБ, но более 15 эозинофилов в поле зрения – только при эозинофильном эзофагите [31]. Примерно у трети больных эозинофильным эзофагитом эозинофилия пищевода уменьшается или исчезает на фоне лечения препаратами ингибиторов протонной помпы. Их эффективность не исключает диагноз эозинофильного эзофагита, поскольку клиническая, эндоскопическая и морфологическая картина, а также генетическая предрасположенность к заболеванию в случае наличия или отсутствия ответа на терапию ингибиторами протонной помпы не различаются, что свидетельствует об одном и том же заболевании. Таким образом, возможны две формы эозинофильного эзофагита: чувствительный и нечувствительный к ингибиторам протонной помпы [26].

В отличие от эозинофильного эзофагита, эозинофильное поражение желудка и кишечника встречается значительно реже: 3–8 на 100 тыс. [2] и не имеет столь четких клинических и эндоскопических критериев диагностики [10]. До сих пор нет общего мнения о количестве эозинофилов в биоптатах различных участков ЖКТ, достаточном для установления диагноза. Не разработаны и единые подходы к лечению этих заболеваний. Именно поэтому описание клинических примеров эозинофильных заболеваний ЖКТ разной локализации у детей может способствовать улучшению знаний врачей об этой пока редкой, но растущей патологии. Мы приводим три собственных наблюдения детей с эозинофильными заболеваниями ЖКТ разной локализации.

Эозинофильный гастрит может манифестировать абдоминальной болью (в том числе острой по типу «острого живота»), рвотой. Приступ обычно провоцируется приемом аллергена, но при регулярном поступлении рвота может повторяться. Рвота может быть с кровью, «кофейной гущей». При этом в желудке эндоскопически можно видеть мелкие геморрагические эрозии. Реже обнаруживают более крупные эрозии и даже язвы, которые не поддаются обычной антисекреторной или эрадикационной терапии. Кровопотеря может быть весьма значимой и требующей заместительных гемотрансфузий. В редких случаях при глубоком поражении эозинофильный гастрит



может осложняться формированием пилоростеноза [5].

Клинический пример 1

Больная А., 1 год 2 месяца. Поступила в стационар экстренно в связи со рвотой «кофейной гущей».

Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, роды срочные, родилась с весом 3350 г, длиной 50 см, оценка по Апгар 9/9 баллов, на грудном вскармливании до 1 года 1 месяца. Прикормы с 7 месяцев. Периодические высыпания на коже с 4 месяцев, с момента введения прикормов отмечено усиление высыпаний, учащение стула, затем высыпания прошли, после года появились запоры.

В связи с запорами в течение недели перед госпитализацией мать самостоятельно давала девочке льняное масло. Через 7 дней его приема и появилась рвота «кофейной гущей», по поводу которой девочка экстренно госпитализирована в больницу. При поступлении – черный стул, состояние тяжелое, бледная, вялая. В крови: гемоглобин 33 г/л, коагулограмма без патологии, тромбоциты $328 \times 10^9/\text{л}$. Проведена экстренная ЭГДС – в просвете желудка остатки старой крови, источник кровотечения не найден.

Получила две трансфузии эритроцитарной массы, показатели крови улучшились. Выписана домой.

Через 1 месяц вновь появился черный стул, экстренно госпитализирована в больницу. При поступлении – гемоглобин 61 г/л, на экстренной ЭГДС в желудке остатки старой крови, источник кровотечения не найден. В связи с подозрением на аномалию сосудов сделана ангиография и лапароскопия – патологии не выявлено. Для уточнения диагноза в связи с сохранением признаков кровотечения (сохранение анемии, черный стул) переведена в специализированное гастроэнтерологическое отделение Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

При поступлении в анализе крови: гемоглобин 73 г/л, тромбоциты $365 \times 10^9/\text{л}$, общий белок 50 г/л, общий и специфические IgE в норме.

Проведена ЭГДС (рис. 1): на стенках тела и дна желудка сгустки свежей крови. Слизистая бледная, отечная. Патологических образований не выявлено. При отмывании слизистой оболочки тела и дна желудка отмечено диффузное «просачивание» крови с обширных участков слизистой («плачущий кровью желудок»). Локальных источников кровотечения не выявлено. Заключение – эндоскопическая картина соответствует геморрагическому гастриту.

Гистологически (рис. 2 А и Б) обнаружена инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка с большим количеством эозинофилов (более 20 в поле зрения при большом увеличении).



Рис. 1. Эндоскопическая картина геморрагического гастрита: слизистая оболочка желудка отечна, с множественными мелкими геморрагиями и протоптыванием крови через слизистую оболочку («плачущий кровью» желудок) при эозинофильном гастрите у больной 1 года 2 месяцев (клинический пример 1)

Иммуногистохимия: обнаружен IgE в слизистой оболочке желудка.

Получен положительный тест на дегрануляцию тучных клеток с белком коровьего молока, пшеницей, курицей, яйцом, рисом.

Установлен диагноз эозинофильного гастрита.

Назначена диета с исключением белка коровьего молока, пшеницы, курицы, яиц. На гипоаллергенной диете состояние нормализовалось, повторных кровотечений не было. Через год повторная эндоскопия и гистология патологии не выявили.

При **эозинофильном гастроэнтерите** чаще поражаются и желудок, и тонкая кишка. Клинически заболевание может манифестировать болями в животе, тошнотой, рвотой, может быть диарея, анемия, симптомы мальабсорбции. Очень характерна экссудативная энтеропатия, гипопроотеинемия, могут быть отеки [32]. Эндоскопическая картина желудка и тонкой кишки чаще нормальная, но может наблюдаться гиперплазия лимфоидных фолликулов, реже – эрозии и язвы. Видеокапсульная эндоскопия, проведенная этим больным, обнаружила по ходу тонкой кишки участки гиперемии, утраты ворсин, ulcerации, неполные стриктуры, что иногда становилось причиной застревания капсулы [33]. Рентгенологически характерна гипомоторная дискинезия, иногда признаки нодулярности и сужения кишки. Осложнения эозинофильного гастрита могут касаться как привратника (пилоростеноз), так и тонкой кишки (стеноз, перфорация).

Для гистологической картины заболевания характерны не только эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация, но также

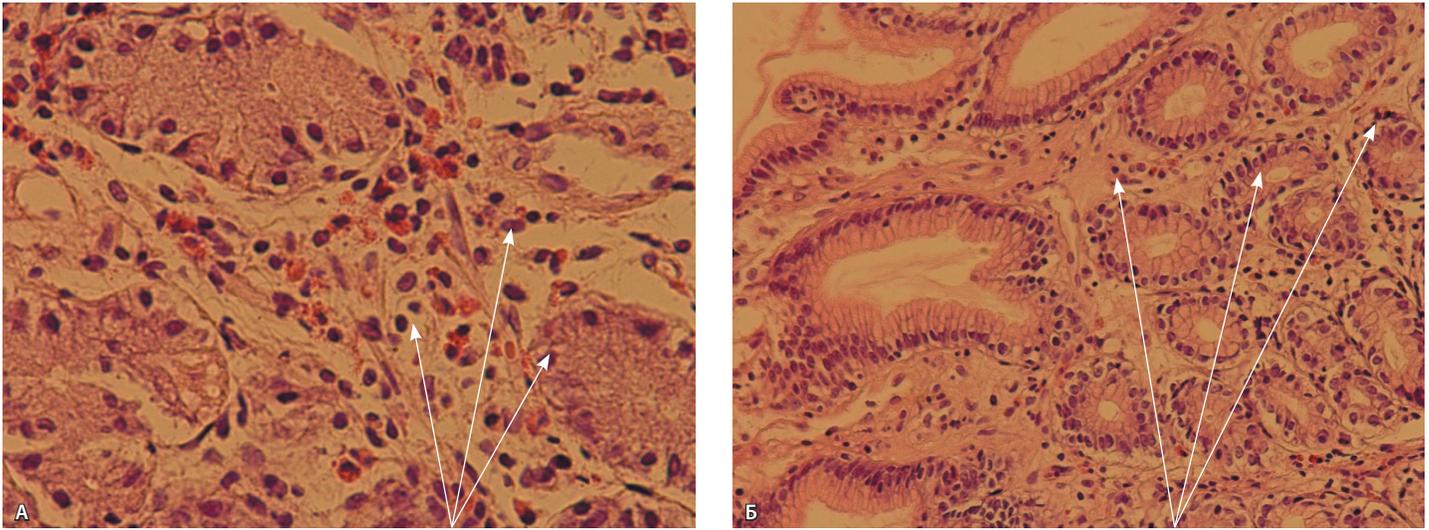


Рис. 2. Гистологическая картина эозинофильного гастрита (клинический пример 1): умеренная инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами с большим количеством эозинофилов (стрелки), нейтрофилы в небольшом количестве. Биоптат тела желудка; окраска гематоксилином и эозином; **А** × 600, **Б** × 300

экстрацеллюлярные отложения эозинофильных гранул и эозинофильного катионного белка, эотаксина 1 и 2, иногда присутствие гигантских мультиядерных клеток [5].

Эозинофильный колит проявляется диареей, а также кровью в стуле, – картиной, сходной с воспалительными заболеваниями кишечника [34]. Эндоскопически в толстой кишке характерна очаговая гиперемия, исчезновение или смазанность сосудистого рисунка, лимфоидная гиперплазия. Характерно также увеличение лимфоидных фолликулов в подвздошной кишке (терминальный илеит), что иногда ошибочно расценивается как признак болезни Крона. Однако у части больных при эндоскопии не удается выявить никаких патологических изменений. Воспалительные изменения обнаруживаются только при гистологическом и гистохимическом исследовании биоптатов толстой и подвздошной кишки. Как правило, это незначительное или умеренное воспаление с присутствием более 30 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении, смешанная, преимущественно лимфоплазмочитарная инфильтрация, гиперплазия лимфоидных фолликулов (клинический пример 2). При этом изменения могут быть не в каждом биоптате, так как для эозинофильных заболеваний ЖКТ характерно очаговое поражение, поэтому при проведении эндоскопии желательно брать несколько биоптатов из каждого отдела органа при любой визуальной картине. От воспалительных заболеваний кишечника эта

форма отличается отсутствием лабораторной активности, невысоким уровнем кальпротектина, незначительной воспалительной активностью в слизистой оболочке кишечника по данным гистологического исследования.

Клинический пример 2

Больная Н. впервые поступила в гастроэнтерологическое отделение больницы в марте 2017 г. в возрасте 2 лет 7 месяцев с жалобами на наличие крови в стуле ежедневно в виде прожилок и капель алой крови. Амбулаторно были исключены кишечные инфекции: посев кала на острые кишечные инфекции, на кампилобактер, иммуноферментный анализ кала на токсины А и В *Clostridium difficile*, реакция непрямой геммагглютинации с кишечной группой – результаты отрицательные. Направлена с подозрением на воспалительные заболевания кишечника.

Ребенок от 1-й беременности, срочных родов, родилась с массой 3100 г, оценка по Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 1 года 2 месяцев. Прикормы введены в срок. В первый год жизни росла и развивалась без особенностей, проявлений аллергии не было. С 1 года иногда бывали высыпания на коже после употребления курицы, винограда. У матери аллергический ринит.

При поступлении в клиническом анализе крови: тромбоцитоз – $450 \times 10^9/\text{л}$, снижение гемоглобина – 102 г/л; в биохимическом анализе крови небольшое снижение общего белка – 60 г/л; кальпротектин кала – 568 мкг/г (норма до 50 мкг/г); отрицательный результат выявления антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)

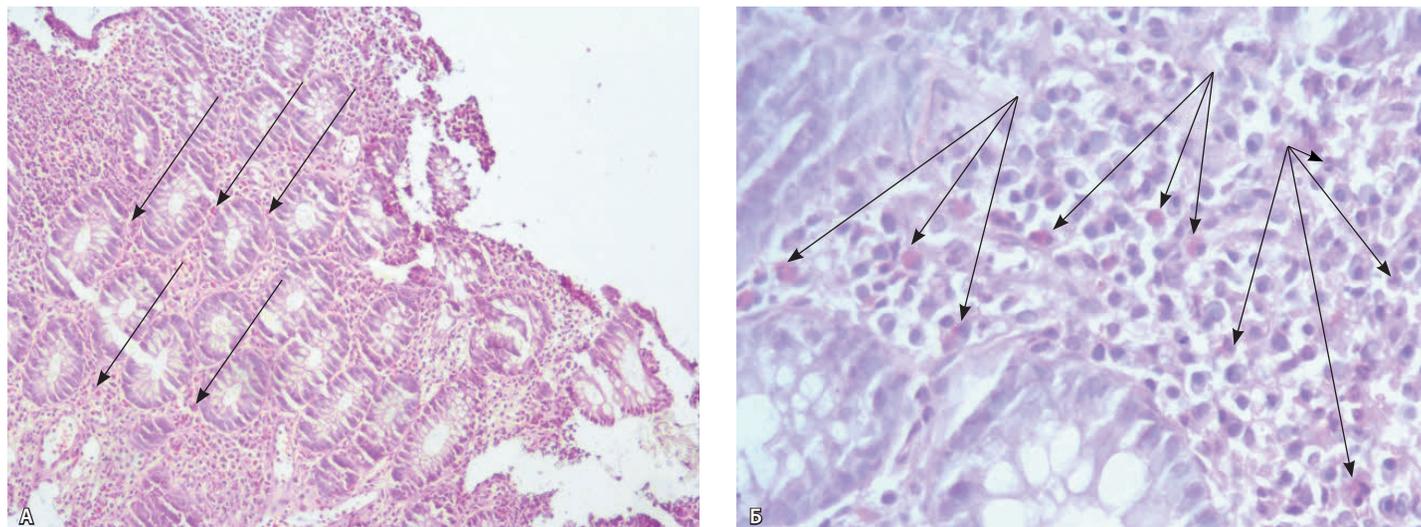


Рис. 3. Гистологическая картина эозинофильного колита у больной 2 лет 7 месяцев (клинический пример 2): отек, умеренная лимфоцитарная инфильтрация, значительное количество эозинофилов (стрелки). Биоптат толстой кишки; окраска гематоксилином и эозином; **А** × 40, **Б** × 400

и обнаружения антинейтрофильных антител (ANCA), общий IgE в крови в норме. Специфические IgE не обнаружены. Тест на дегрануляцию тучных клеток с пищевыми аллергенами был положителен к белку коровьего молока, курице, пшенице.

На ЭГДС обнаружен нодулярный бульбит, поверхностный дуоденит с лимфостазом. Гистологически: слизистая оболочка желудка – картина соответствует поверхностному гастриту, минимальные проявления воспаления. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки – картина соответствует хроническому дуодениту с легкой атрофией ворсин, активность воспаления низкая.

Проведена илеоколоноскопия: обнаружена выраженная лимфоидная гиперплазия в терминальном отделе подвздошной кишки, немногочисленные поверхностные язвы и эрозии в разных отделах толстой кишки. Гистологически: в подвздошной кишке ворсины пальцевидной и листовидной формы, уплощены. Крипты овальные, просветы крипт узкие, расположены неравномерно. Эпителий ворсин цилиндрический, сниженной высоты, количество межэпителиальных лейкоцитов слабо повышено, в их составе преобладают лимфоциты. Бокаловидные клетки в сниженном количестве. В строме отек, плотная неравномерная инфильтрация: плазматические клетки и лимфоциты в умеренном количестве, эозинофилы – 30–40 в ряде полей зрения, нейтрофилы в небольшом количестве. Несколько крупных лимфоидных фолликулов с развитыми герминативными центрами. Легкий фиброз стромы. Во всех отделах толстой кишки крипты округлой формы, просветы

их узкие, архитектура сохранена. Поверхностный эпителий цилиндрический, количество межэпителиальных лейкоцитов несколько повышено, в их составе преобладают лимфоциты. Бокаловидные клетки в достаточном количестве. В строме отек, в целом равномерная плотная инфильтрация: плазматические клетки, лимфоциты в умеренном количестве, эозинофилы до 50–70 в поле зрения, нейтрофилы в небольшом количестве. Заключение: картина соответствует терминальному илеиту, эозинофильному колиту (рис. 3).

Пациентке назначена гипоаллергенная диета: исключены все молочные продукты, пшеница, куриное яйцо, курица; введена смесь Алфаре Амино; назначен преднизолон 15 мг/сут (1 мг/кг/сут) с последующим снижением и отменой в течение 1,5 месяцев.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: жалоб нет, параклинической активности нет, стул оформленный без крови и слизи.

Диагноз при выписке в марте 2017 г.: «эозинофильный колит (терминальный илеит, эрозивно-язвенный панколит). Пищевая аллергия (поливалентная сенсибилизация)».

Учитывая возможность вторичной эозинофилии на фоне болезни Крона и сходство эндоскопической картины, для установления окончательного диагноза было необходимо динамическое наблюдение.

В период с апреля 2017 по январь 2018 г. пациентка строго соблюдала гипоаллергенную диету, состояние оставалось стабильным, удовлетворительным, стул без патологии, после отмены преднизолона без ухудшения.

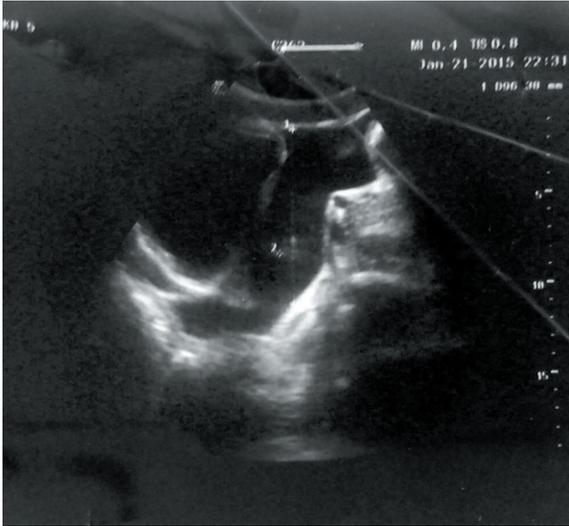


Рис. 4. Асцит по данным ультразвукового исследования у больного 16 лет (клинический пример 3)

С января 2018 г. родители самостоятельно расширили диету ребенка: введены вишневое варенье, красные яблоки, на этом фоне отмечено ухудшение состояния – вновь появилась примесь крови в стуле. В марте 2018 г. девочка повторно госпитализирована. Стул тогда был 2 раза в день, кашицеобразный, с примесью крови в виде капель и прожилок на поверхности кала.

В клиническом анализе крови отмечено увеличение скорости оседания эритроцитов до 20 мм/ч, в биохимическом анализе крови небольшая гипопропротеинемия – 61 г/л; коагулограмма в пределах нормы; IgE общий и специфические в норме; антитела к тканевой трансглутаминазе, диамирированному пептиду глиадина (на целиакию) – в пределах нормы; кальпротектин в кале – более 600 мкг/г; иммуноферментный анализ на токсины А и В *Clostridium difficile* в кале отрицателен. ASCA, ANCA – отрицательны. Вновь проведено эндоскопическое исследование: ЭГДС без патологии. Илеоколоноскопия – катарально-фолликулярный колит. Гистологически: в слизистой оболочке толстой кишки умеренно выраженная инфильтрация, количество эозинофилов до 20–30 в поле зрения.

Диагноз: эозинофильный колит.

Была назначена гипоаллергенная диета с исключением белка коровьего молока, яиц, курицы, пшеницы, орехов, рыбы и морепродуктов, красных яблок, вишни; смесь Алфаре Амино. Назначен монтелукаст (препарат Сингуляр) 4 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев.

На фоне коррекции диеты и проводимого лечения отмечалась быстрая нормализация стула, наблюдение в течение 6 месяцев патологии не выявило. Кальпротектин в кале через 3 и 6 месяцев в пределах нормы.

При эозинофильной инфильтрации мышечного слоя пищевода, желудка, кишечника может развиваться утолщение стенки, как следствие – возможно формирование стеноза на любом уровне ЖКТ (например, стеноз пищевода, пилоростеноз). При эозинофильном воспалении серозной оболочки кишки развивается **асцит** (клинический пример 3), отличающийся от других форм высоким содержанием эозинофилов в экссудате, а также в периферической крови [32].

Клинический пример 3

Больной К., 16 лет, поступил с жалобами на увеличение живота, стул 3–5 раз в день, водянистый, слабость, потерю веса, плохой аппетит.

Болен около 1 месяца. Температура не повышалась. Амбулаторно получил курс антибиотиков – без эффекта.

В анамнезе: в возрасте до 3 лет проявления респираторной аллергии (аллергический ринотрахеобронхит), эпизодические проявления пищевой аллергии в виде сыпи (на какие продукты, не установлено).

Объективно при поступлении: состояние средней тяжести, физическое развитие соответствует возрасту. Кожа, видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Тоны сердца ритмичные, артериальное давление 120/65 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту. Дыхание везикулярное. Живот симметричный, значительно увеличен в размерах, проведение глубокой пальпации невозможно. Перкуторно определяется жидкость в брюшной полости. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

В клиническом анализе крови: тромбоцитоз – $462 \times 10^9/\text{л}$; в биохимическом анализе крови: общий белок 55 г/л, остальные показатели в норме.

При ультразвуковом исследовании обнаружено большое количество жидкости в брюшной полости (рис. 4).

Проведена диагностическая лапароскопия (рис. 5): в брюшной полости определяется выпот в количестве 2 литров, прозрачный, желтый (взят на цитологию). Брюшина не изменена. Печень гладкая, без макроскопических изменений, селезенка не изменена. В брыжейке кишки увеличенных лимфоузлов не определяется. В дистальных отделах тонкой кишки стенка утолщена за счет отека, гиперемии с мелкими кровоизлияниями. Патологических образований в брюшной полости не определяется. Цитология асцитической жидкости: атипичные клетки не обнаружены, отмечается умеренное количество лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов; количество общего белка повышено до 56,5 г/л.



Рис. 5. Илеит при эозинофильном илеоколите по данным диагностической лапароскопии (клинический пример 3)

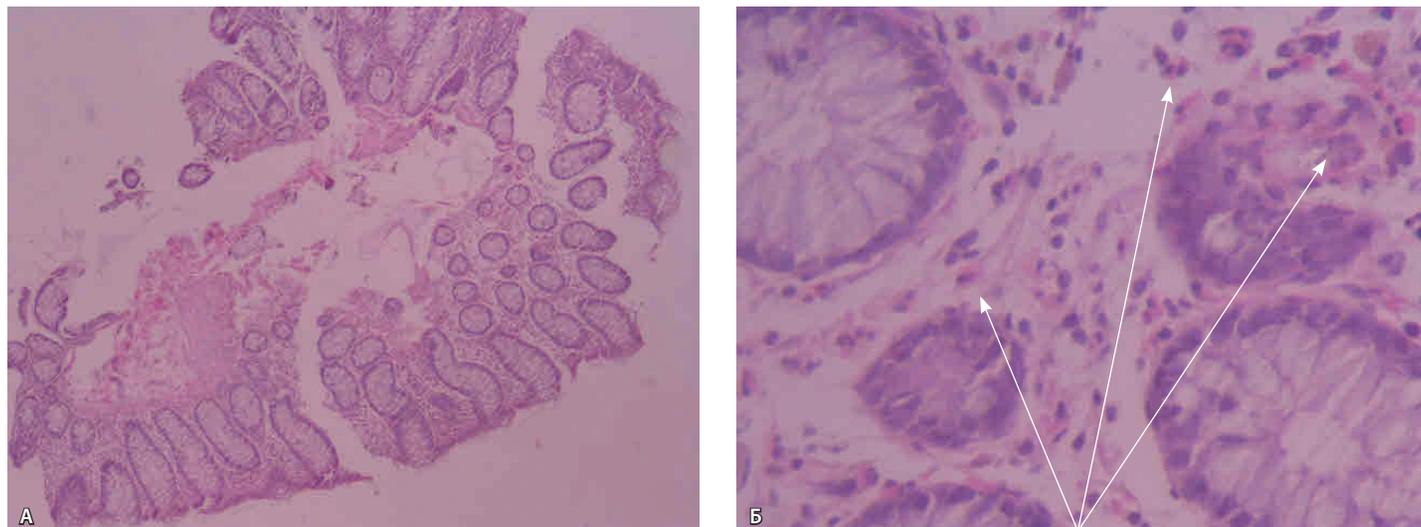


Рис. 6. Гистологическая картина эозинофильного колита у пациента 16 лет (клинический пример 3): незначительная инфильтрация стромы, повышено количество эозинофилов (стрелки). Биоптат толстой кишки; окраска гематоксилином и эозином; **А** × 40, **Б** × 400

При ЭГДС – поверхностный гастроуденит, выявлена *Helicobacter pylori* (по данным быстрого уреазного теста). В кале обнаружены лямблии.

Илеоколоноскопия: терминальный илеит (гиперплазия лимфоидных фолликулов в подвздошной кишке), толстая кишка визуально без патологии. Гистологически: эозинофильный илеоколит (до 30 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении) (рис. 6).

IgE общий – 127 МЕ/мл (норма: от 0 до 87). По результатам исследования аспирата из двенадцатиперстной кишки обнаружено повышение специфических IgE к пшенице – 0,11 (норма: от 0 до 0,1) и к грече – 0,15 (норма: от 0 до 0,1).

Установлен диагноз. Основной: эозинофильный илеоколит. Осложнения: асцит. Сопутствующий: хронический гастроуденит, НР(+). Лямблиоз.

Назначено лечение: диета с исключением пшеницы и гречи; метронидазол 1 г/сут 10 дней; преднизолон 40 мг с постепенным снижением в течение 2 месяцев.

На фоне лечения состояние быстро улучшилось, асцит полностью купирован через 2 недели, стул нормальный. Повторных эпизодов асцита не наблюдалось. При контрольном обследовании через 1 год эндоскопически в толстой кишке без патологии, в дистальном отделе подвздошной кишки небольшая гиперплазия лимфоидных фолликулов. Гистологически небольшая преимущественно лимфоплазмочитарная инфильтрация, эозинофилы единичные.

Представленные примеры эозинофильных поражений ЖКТ клинически напоминали воспалительные заболевания кишечника,

требовали дифференциальной диагностики с ними и динамического наблюдения для окончательной верификации диагноза, поскольку, как известно, эозинофильная инфильтрация может сопутствовать болезни Крона. На основании того, что во всех случаях элиминация пищевых антигенов и кратковременный курс глюкокортикостероидов приводили к стойкому исчезновению симптомов и признаков заболевания, как клинически, так и гистологически, и после полной отмены медикаментозной терапии состояние пациентов оставалось удовлетворительным, а физическое развитие соответствовало возрастным темпам, эозинофильное поражение верифицировано в качестве основного диагноза и расценено как первичное.

Эозинофилы могут тесно взаимодействовать с нервными ганглиями энтеральной нервной системы ЖКТ, вызывать нарушение их регуляторной функции или даже воспаление (**ганглионит**), что объясняет частое нарушение моторики ЖКТ без формирования стеноза. Эти моторные нарушения ЖКТ проявляются дисфункцией сфинктеров, нарушением эвакуации из желудка, патологическими рефлюксами (гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс), упорными запорами, которые не поддаются терапии обычными осмотическими слабительными. При этом, как правило, больному ставят диагноз функциональных расстройств ЖКТ. Однако тщательное эндоскопическое, гистологическое исследование и пробная



элиминационная диета могут стать основой для установления диагноза гастроинтестинальной аллергии. В частности, при хронических запорах, не поддающихся обычной терапией осмотическими слабительными, исключение белка коровьего молока оказывается эффективным более чем в половине случаев, возобновление же молочной диеты вновь приводит к усилению запоров, что подтверждает их аллергический генез [35].

В 50% случаев у больных с установленной одной локализацией эозинофильных заболеваний ЖКТ обнаруживают симптомы или признаки и другой, например, при эозинофильном гастроэнтерите возможен эозинофильный эзофагит или колит [17].

В последние годы описано возможное вовлечение билиопанкреатической зоны при эозинофильном гастроэнтерите. У этих больных появляются симптомы холецистита, панкреатита с дилатацией желчных протоков, билиарной обструкцией и желтухой в сочетании с кишечными симптомами [32]. Эозинофильные поражения могут быть проявлением IgG4-ассоциированных заболеваний, при этом IgG4 может быть обнаружен иммуногистохимически в слизистой оболочке в участке эозинофильного поражения [36].

Эозинофильные заболевания ЖКТ следует дифференцировать с **гиперэозинофильным синдромом** – редким системным заболеванием, при котором эозинофильное воспаление органов сочетается с высокой эозинофилией в крови (абсолютное содержание более 1500/мм³) на протяжении более 6 месяцев. В костном мозге этих больных обнаружены тучные клетки с признаками дисплазии. Хороший эффект дает лечение ингибитором тирозинкиназы иматинибом [37].

Лечение

Лечение эозинофильных заболеваний ЖКТ пока недостаточно разработано. Элиминационная диета, переход на высоко гидролизованную или даже аминокислотную смесь оказываются эффективными примерно в 40%. Чем младше ребенок, тем лучше он отвечает на элиминационную диету. У детей старшего возраста и взрослых в большинстве случаев требуется назначение медикаментозной терапии [38, 39].

Глюкокортикостероиды эффективны практически при всех видах эозинофильных заболеваний ЖКТ, но учитывая их нежелательные побочные эффекты, следует стремиться к их местному назначению, когда это возможно. Предпочтительны препараты с высокой

аффинностью и минимальной системной биодоступностью (будесонид 3–9 мг/сут). При тяжелых формах эозинофильных заболеваний ЖКТ назначают системные стероиды – преднизолон из расчета 0,5–1 мг/кг/с. Эту дозу назначают на 7–10 дней с последующим постепенным снижением и полной отменой через 2–3 месяца.

В связи с ограниченным опытом лечения больных с эозинофильными заболеваниями ЖКТ в мире отработанной тактики медикаментозной терапии пока не существует. Описаны отдельные случаи или серии случаев успешного лечения кромогликатом натрия или недокромилом (20–40 мг/кг/с), которые стабилизируют мембраны тучных клеток; H1-гистаминоблокатором кетотифеном (0,5–1 мг/с) [40]; ингибитором лейкотриенов монтелукастом (4–10 мг/с), особенно при гормонозависимости [41].

Есть единичные данные о применении антител к IL-5 (меполизумаб и реслизумаб) для лечения гиперэозинофильного синдрома. Пилотное исследование по использованию меполизумаба у пациентов с эозинофильным гастроэнтеритом показало снижение эозинофилии в крови и ткани на 70%, но с минимальным уменьшением симптоматики при этом [42] и ее нарастанием после отмены препарата [43].

При осложнениях эозинофильных заболеваний ЖКТ (стеноз, перфорация) показано бужирование, оперативное лечение.

Катамнез больных эозинофильными заболеваниями ЖКТ недостаточно изучен. Согласно данным G. Pineton de Chambrun и соавт., наблюдавших 43 взрослых пациентов в течение 13 лет, у 42% болезнь проявлялась только одним эпизодом с последующим полным выздоровлением, у 37% симптомы периодически обострялись и у 21% персистировали постоянно. Более высокий риск последующих обострений имели те больные, у которых сохранялось повышенное количество эозинофилов в крови [39]. Дети раннего возраста имеют высокие шансы полного выздоровления при условии строгого соблюдения элиминационной диеты.

Заключение

Эозинофильные поражения ЖКТ – редкие, но растущие по частоте заболевания ЖКТ с хроническим рецидивирующим течением. Они обусловлены дисфункцией иммунной системы и могут быть вызваны пищевыми или респираторными аллергенами, однако установить причину у каждого конкретного пациента не всегда возможно. Как правило, уровень специфических



IgE в крови не повышен, но IgE могут быть выявлены, как показали наши клинические примеры, местно: в биоптате ткани или в аспирате. Тест на дегрануляцию тучных клеток с пищевыми аллергенами демонстрирует положительные результаты и коррелирует с эффектом элиминации соответствующих продуктов практически у всех пациентов.

Среди эозинофильных заболеваний ЖКТ наиболее изучен эозинофильный эзофагит, но эозинофильное поражение возможно в любом отделе ЖКТ, оно может быть локальным и при этом на разной глубине – от слизистой до серозной оболочки. Диагноз устанавливают на основании обнаружения скоплений эозинофилов (в пищеводе выше 15 в поле зрения, в других отделах ЖКТ – выше 20–30 в поле зрения при большом увеличении). Поскольку инфильтрация может быть очаговой, для достоверной диагностики необходимо брать несколько биоптатов. Можно предположить, что очаговость не позволяет верифицировать эозинофильные заболевания ЖКТ во всех случаях, воспалительный инфильтрат в других отделах может быть лимфоплазмозитарным с небольшим количеством эозинофилов, что затрудняет трактовку. Именно поэтому разработка других, более точных методов диагностики (например, иммуногистохимических), представляется нам весьма перспективной.

Симптоматика эозинофильных поражений неспецифична и напоминает другие заболевания соответствующего органа: от функциональных расстройств до воспалительных

заболеваний кишечника. Представленные в данной статье клинические примеры иллюстрируют многообразие форм эозинофильных заболеваний ЖКТ у детей. Лечение эозинофильных заболеваний ЖКТ находится в стадии разработки и не имеет пока в основе каких-либо масштабных многоцентровых исследований, а основывается на клиническом опыте. Однако элиминация причинно-значимого аллергена является основой лечения и может быть достаточной для достижения стойкого улучшения или даже полного выздоровления. Как правило, стандартные элиминационные диеты рекомендуют исключать из рациона белок коровьего молока, яйца, орехи, морепродукты, рыбу [27]. В описанных нами клинических наблюдениях у всех пациентов установлена сенсibilизация к злакам: пшенице, репе грече, рису. Таким образом, индивидуализация диеты с учетом данных теста на дегрануляцию тучных клеток может быть залогом ее результативности. В более тяжелых случаях показано назначение медикаментов: глюкокортикостероидов, монтелукаста, которые в совокупности с элиминационной диетой продемонстрировали эффективность с достижением клинического выздоровления у наблюдавшихся нами детей. Биологическая терапия эозинофильных заболеваний ЖКТ, которая разрабатывается в настоящее время, требует проведения клинических исследований и перспективна в тяжелых случаях при хроническом рецидивирующем течении или при развитии осложнений. ☺

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Платонова НБ. Аллергия к белкам коровьего молока. Педиатр. 2016;7(3):153–6. doi: 10.17816/PED73153-156.
2. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a National Administrative Database. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(1):36–42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000865.
3. Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29(1):109–17, x-xi. doi: 10.1016/j.jiac.2008.10.005.
4. Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Ko JS, Kang GH. Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2015;18(4): 253–60. doi: 10.5223/pghn.2015.18.4.253.
5. Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(3):318–21. doi: 10.1097/MPG.0000000000002040.
6. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, Lowichik A, Chen X, Emerson L, Cox K, O'Gorman MA, Peterson KA. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. Gastroenterology. 2014;147(3):602–9. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.036.
7. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore). 1970;49(4):299–319.
8. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):11–28. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047.
9. Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29(1):53–63, ix. doi: 10.1016/j.jiac.2008.09.002.
10. Lucendo AJ, Arias A, De Rezende LC, Yagüe-Compadre JL, Mota-Huertas T, González-Castillo S, Cuesta RA, Tenias JM, Bellón T. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(5):1037–46. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.007.
11. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. Gastroen-



- terology. 2010;139(5):1526–37, 1537.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.048.
12. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, Bastian JF, Broide DH. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010;65(1):109–16. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x.
13. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):400–9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.01.017.
14. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):257–68. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.007.
15. Jawairia M, Shahzad G, Mustacchia P. Eosinophilic gastrointestinal diseases: review and update. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:463689. doi: 10.5402/2012/463689.
16. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(6):795–9. doi: 10.1016/j.coi.2010.10.020.
17. Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, Arock M, Buchner BS, Butterfield JH, Gotlib J, Haferlach T, Hellmann A, Horny HP, Leiferman KM, Metzgeroth G, Matsumoto K, Reiter A, Roufosse F, Rothenberg ME, Simon HU, Sotlar K, Vandenberghe P, Weller PF, Gleich GJ. ICON: eosinophil disorders. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):174–81. doi: 10.1097/WOX.0b013e31827f4192.
18. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR 3rd, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1055–61. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.
19. Коростовцев ДС, Корниенко ЕА, Галенко ЛА, Трусова ОВ, Камаев АВ, Макарова ИВ. Желудочно-кишечные проявления пищевой аллергии: патогенез, клинические формы, принципы терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2014;(3):11–21.
20. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM; Swiss EoE study group. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1349–50.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.013.
21. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):531–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.045.
22. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(6):496–502. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.018.
23. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, Wolfsen H, Raimondo M, Guarderas JC, Achem SR. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):828–33. doi: 10.1038/ajg.2008.169.
24. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, Maydonovitch CL, Haymore BR, Kosisky SE, Wong RK. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(4):509–15. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04199.x.
25. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(5):451–3. doi: 10.1097/01.mcg.0000248019.16139.67.
26. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, Liacouras CA. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):30–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181788282.
27. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335–58. doi: 10.1177/2050640616689525.
28. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, Fox VL, Bousvaros A, Leichtner AM, Furuta GT. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(4):390–6.
29. Fox VL. Pediatric endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2000;10(1):175–94, viii.
30. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1301–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01179.x.
31. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):891–4. doi: 10.1067/mai.2001.120095.
32. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S28–35.
33. Pasha SF, Leighton JA, Williams JW, De Petris G, Harold K, Shiff AA. Capsule retention in a patient with eosinophilic gastroenteritis mimicking diaphragm disease of the small bowel. *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2:E290–1. doi: 10.1055/s-0029-1215125.
34. Lemale J, Dainese L, Tounian P. Eosinophilic gastroenteritis and colitis in pediatric patients: Increasingly frequent diseases. *Arch Pediatr*. 2015;22(7):769–77. doi: 10.1016/j.arcped.2015.04.005.
35. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1100–4. doi: 10.1056/NEJM199810153391602.
36. Zukerberg L, Mahadevan K, Selig M, Deshpande V. Oesophageal intrasquamous IgG4 deposits: an adjunctive marker to distinguish eosinophilic oesophagitis from reflux oesophagitis. *Histopathology*. 2016;68(7):968–76. doi: 10.1111/his.12892.
37. Kuang FL, Klion AD. Biologic agents for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1502–9. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.001.
38. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):317–27. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.013.
39. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(11):950–6.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.07.017.
40. Suzuki J, Kawasaki Y, Nozawa R, Isome M, Suzuki S, Takahashi A, Suzuki H. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2003;21(3):193–7.
41. De Maeyer N, Kochuyt AM, Van Moerkercke W, Hiele M. Montelukast as a treatment modality for eosinophilic gastroenteritis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011;74(4):570–5.
42. Prussin C, James SP, Huber MM, Klion AD, Metcalfe DD. Pilot study of anti-IL-5 in eosinophilic gastroenteritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl 3):S275. doi: 10.1016/S0091-6749(03)80986-7.
43. Kim YJ, Prussin C, Martin B, Law MA, Haverly TP, Nutman TB, Klion D. Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1449–55. doi: 10.1016/j.jaci.2004.08.027.



References

- Platonova NB. Allergy to cow's milk protein. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(3):153–6. Russian. doi: 10.17816/PED73153-156.
- Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):36–42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000865.
- Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(1):109–17, x-xi. doi: 10.1016/j.jiac.2008.10.005.
- Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Ko JS, Kang GH. Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):253–60. doi: 10.5223/pghn.2015.18.4.253.
- Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):318–21. doi: 10.1097/MPG.0000000000002040.
- Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, Lowichik A, Chen X, Emerson L, Cox K, O'Gorman MA, Peterson KA. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3):602–9. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.036.
- Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49(4):299–319.
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):11–28. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047.
- Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(1):53–63, ix. doi: 10.1016/j.jiac.2008.09.002.
- Lucendo AJ, Arias A, De Rezende LC, Yagüe-Compadre JL, Mota-Huertas T, González-Castillo S, Cuesta RA, Tenias JM, Bellón T. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):1037–46. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.007.
- Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1526–37, 1537.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.048.
- Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, Bastian JF, Broide DH. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010;65(1):109–16. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x.
- Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):400–9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.01.017.
- Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):257–68. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.007.
- Jawairia M, Shahzad G, Mustacchia P. Eosinophilic gastrointestinal diseases: review and update. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:463689. doi: 10.5402/2012/463689.
- Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(6):795–9. doi: 10.1016/j.coi.2010.10.020.
- Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, Arock M, Bochner BS, Butterfield JH, Gotlib J, Haferlach T, Hellmann A, Horny HP, Leiferman KM, Metzgeroth G, Matsumoto K, Reiter A, Roufosse F, Rothenberg ME, Simon HU, Sotlar K, Vandenberghe P, Weller PF, Gleich GJ. ICON: eosinophil disorders. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):174–81. doi: 10.1097/WOX.0b013e31827f4192.
- Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR 3rd, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1055–61. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.
- Korostovtsev DS, Kornienko EA, Galenko LA, Trusova OV, Kamaev AV, Makarova IV. Gastrointestinal manifestations of food allergy: pathogenesis, clinical forms and clues to therapy. *Russian Allergology Journal*. 2014;(3):11–21. Russian.
- Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM; Swiss EoE study group. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1349–50.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.013.
- Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):531–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.045.
- Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(6):496–502. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.018.
- Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, Wolfsen H, Raimondo M, Guarderas JC, Achem SR. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):828–33. doi: 10.1038/ajg.2008.169.
- Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, Maydonovitch CL, Haymore BR, Kosisky SE, Wong RK. Correlation between eosinophilic esophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(4):509–15. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04199.x.
- Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(5):451–3. doi: 10.1097/O1.mcg.0000248019.16139.67.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, Liacouras CA. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):30–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181788282.
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335–58. doi: 10.1177/2050640616689525.
- Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, Fox VL, Bousvaros A, Leichtner AM, Furuta GT. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(4):390–6.
- Fox VL. Pediatric endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2000;10(1):175–94, viii.
- Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1301–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01179.x.
- Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):891–4. doi: 10.1067/mai.2001.120095.
- Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S28–35.
- Pasha SF, Leighton JA, Williams JW, De Petris G, Harold K, Shiff AA. Capsule retention in a patient with eosinophilic gastroenteritis



- mimicking diaphragm disease of the small bowel. *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2:E290–1. doi: 10.1055/s-0029-1215125.
34. Lemale J, Dainese L, Tounian P. Eosinophilic gastroenteritis and colitis in pediatric patients: Increasingly frequent diseases. *Arch Pediatr*. 2015;22(7):769–77. doi: 10.1016/j.arcped.2015.04.005.
35. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1100–4. doi: 10.1056/NEJM199810153391602.
36. Zukerberg L, Mahadevan K, Selig M, Deshpande V. Oesophageal intrasquamous IgG4 deposits: an adjunctive marker to distinguish eosinophilic oesophagitis from reflux oesophagitis. *Histopathology*. 2016;68(7):968–76. doi: 10.1111/his.12892.
37. Kuang FL, Klion AD. Biologic agents for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1502–9. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.001.
38. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):317–27. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.013.
39. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(11):950–6.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.07.017.
40. Suzuki J, Kawasaki Y, Nozawa R, Isome M, Suzuki S, Takahashi A, Suzuki H. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2003;21(3):193–7.
41. De Maeyer N, Kochuyt AM, Van Moerkercke W, Hiele M. Montelukast as a treatment modality for eosinophilic gastroenteritis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011;74(4):570–5.
42. Prussin C, James SP, Huber MM, Klion AD, Metcalfe DD. Pilot study of anti-IL-5 in eosinophilic gastroenteritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl 3):S275. doi: 10.1016/S0091-6749(03)80986-7.
43. Kim YJ, Prussin C, Martin B, Law MA, Haverly TP, Nutman TB, Klion D. Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1449–55. doi: 10.1016/j.jaci.2004.08.027.

Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: clinical manifestations, diagnosis and treatment

E.A. Kornienko¹ • Yu.A. Moiseenkova² • N.L. Volkova¹ • T.B. Loboda¹

Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) are a kind of pathology which has not been well studied and has a trend to an increase during the last years that raises concern. They may have highly variable clinical manifestations; therefore, their differential diagnosis is not infrequently challenging. The article presents a review of scientific data on EGID and three clinical cases of various eosinophilic lesions of the stomach and gut in children. Clinical manifestations of EGID depend on their location and on the depth of the lesions. The first clinical case presented with repeated gastrointestinal bleedings in a child with hemorrhagic eosinophilic gastritis. The second clinical case was eosinophilic colitis with Crohn-like clinical and endoscopic manifestations, and the third one was eosinophilic ileocolitis with ascites. All these children had a background of sensitization to various food allergens. However, there were no high specific IgE in blood in any of the cases, although IgE were identified in the biopsy sample of intestinal mucosa and in duodenal aspirates. The results of

the mast cell degranulation test with corresponding allergens correlated with the efficacy of their elimination. Elimination diet was recommended to all the patients; in two patients it was combined with a short course of glucocorticosteroids and in one case with subsequent montelukast treatment. All three patients achieved complete recovery, confirmed by their follow-up and repeated endoscopic and histological examinations.

Key words: eosinophilic gastritis, eosinophilic gastroenteritis, eosinophilic colitis, eosinophilic gastrointestinal disorder

For citation: Kornienko EA, Moiseenkova YuA, Volkova NL, Loboda TB. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):482–96. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496.

Received 17 August 2018;
accepted 25 September 2018

Elena A. Kornienko – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education¹
✉ 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 778 06 61.
E-mail: elenkornienk@yandex.ru

Yuliya A. Moiseenkova – MD, Department of Gastroenterology²

Nataliya L. Volkova – MD, Head of the Department of Gastroenterology, Clinical Hospital¹

Tatiana B. Loboda – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education¹

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests related to the study.

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² St. Mary Magdalene Children's City Hospital No. 2; 47 2-ya liniya Vasil'evskogo ostrova, Saint Petersburg, 199053, Russian Federation



Точка зрения

Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита

Захаренко С.М.¹

Антибиотик-ассоциированная диарея остается нерешенной проблемой современной медицины. Помимо идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи в последнее десятилетие все чаще регистрируются заболевания, вызванные цитотоксин-продуцирующими штаммами *Klebsiella oxytoca*. Клинические проявления этой инфекции варьируют от относительно нетяжелой диареи без признаков гемоколита до тяжелого антибиотик-ассоциированного геморрагического колита с преимущественным поражением правой половины толстой кишки. Высокая распространенность устойчивости к ципрофлоксацину, тетрациклину, гентамицину, амикацину и триметоприму/сульфаметоксазолу ассоциирована

с наличием у *K. oxytoca* всех генов адгезии и большей цитотоксичностью. Гены, кодирующие цитотоксин *K. oxytoca* (тиливаллин), являются частью островка патогенности (PAI) и похожи на кластеры, отвечающие за биосинтез пирролобензодиазепина, присутствующие у грамположительных бактерий. Важнейшим фактором патогенности, связанным с развитием *K. oxytoca*-ассоциированного геморрагического колита, оказался цитотоксин – метаболит тиливаллина клебсимицин. Терапевтическая тактика при развитии *K. oxytoca*-ассоциированного геморрагического колита заключается в отмене триггерного антимикробного препарата, отказе от назначения новых антимикробных средств,

назначении регидратационной и рациональной патогенетической терапии. Исследования по разработке лечебных бактериофагов против *K. oxytoca* носят пилотный характер.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированный геморрагический колит, *Klebsiella oxytoca*

Для цитирования: Захаренко СМ. Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):497–503. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503.

Поступила 22.07.2018;
принята к публикации 31.10.2018

Микробиологическое исследование кала на условно-патогенную флору включено в минимальный набор возможных анализов в абсолютном большинстве современных лабораторий. Среди микроорганизмов, обнаруживаемых при таком исследовании, встречаются бактерии рода *Klebsiella*. Опыт работы с гастроэнтерологами и терапевтами показывает, что наибольшее внимание врачей привлекает *Klebsiella pneumoniae*, тогда как содержащаяся в этом же материале *Klebsiella oxytoca* часто игнорируется. Такое «спокойное» отношение основывается на ошибочном мнении, согласно которому этот микроорганизм представляет опасность для ограниченного числа пациентов (преимущественно с иммунодефицитом) и вызванные им заболевания связаны с тяжелым поражением легких, мочевыводящей системы или сепсисом и перитонитом. Вместе с тем *K. oxytoca* – причина развития одного из вариантов антибиотик-ассоциированного поражения кишечника, и в XXI в. число описанных случаев

тяжелого геморрагического колита, обусловленного этой инфекцией, лишь возрастает. Круг вопросов, которые возникают при обсуждении с врачами этой проблемы, чрезвычайно широк: что отличает штаммы *K. oxytoca* друг от друга; чем обусловлены различия в клинических проявлениях инфекции, вызванной *K. oxytoca*; известны ли механизмы, позволяющие *K. oxytoca* реализовать патогенный потенциал именно в условиях проведения антибиотикотерапии; отличается ли терапевтическая тактика при *K. oxytoca*-ассоциированном заболевании от таковой при антибиотик-ассоциированной диарее другой природы.

Является ли *Klebsiella oxytoca* причиной антибиотик-ассоциированного колита?

Первый случай *K. oxytoca*-антибиотик-ассоциированного геморрагического колита описан в середине 1980-х гг. в Японии [1]. В конце 90-х гг. прошлого века опубликованы случаи возникновения геморрагического колита после применения амоксициллина или амоксициллина/клавуланата



и цефалоспоринов во Франции. *K. oxytoca* была выделена из образцов стула у 7 из 9 пациентов (78%) [2]. В 1999 г. зарегистрированы 3 случая геморрагического колита после лечения фторхинолонами [3]. В исследовании, проведенном в г. Грац (Австрия) в 2006–2008 гг., у 4 из 18 больных с антибиотик-ассоциированной диареей, протекавшей как правосторонний геморрагический колит, была обнаружена *K. oxytoca*, и у 3 из них геморрагический колит был подтвержден при эндоскопическом и гистологическом исследовании [4]. V.C. Cheng и соавт. [5] исследовали 5581 образец стула, полученный от 3537 пациентов с диареей, лечившихся в 4 стационарах Гонконга в период с 01.11.2009 по 30.04.2011. *K. oxytoca* выделена из 117 (2,1%) образцов от 104 (2,9%) больных. В 2013 г. опубликовано описание случая тяжелого антибиотик-ассоциированного геморрагического колита, обусловленного приемом кларитромицина при лечении инфекции верхних дыхательных путей [6]. Из кала этих пациентов была выделена *K. oxytoca*, а эндоскопическое исследование подтвердило наличие геморрагического колита.

Несмотря на то что число подтвержденных случаев относительно небольшое, обращают на себя внимание несколько важных аспектов: постепенное расширение географии распространения этих случаев и расширение списка антибиотиков, послуживших причиной возникновения конкретного эпизода диареи.

Особенности клинических проявлений антибиотик-ассоциированного колита, вызванного *Klebsiella oxytoca*

Клинические проявления антибиотик-ассоциированного колита, вызванного *K. oxytoca*, типичны для антибиотик-ассоциированного поражения кишечника и варьируют от относительно нетяжелой диареи без признаков гемоколита до тяжелого геморрагического колита с преимущественным поражением правой половины толстой кишки.

В 2006 г. С. Högenauer и соавт. [7] опубликовали результаты анализа течения антибиотик-ассоциированной диареи у 22 больных. У 6 пациентов заболевание протекало как геморрагический колит, при этом у 5 из них обнаружены токсигенные (tox^+) штаммы *K. oxytoca*. Количество *K. oxytoca* tox^+ составляло 10^7 КОЕ/мл, тогда как у здоровых носителей – 10^2 КОЕ/мл. Амоксициллин получали 3 пациента, амоксициллин/клавуланат – 2. Двое из 5 принимали дополнительно нестероидные противовоспалительные препараты. Жидкий стул с примесью крови, схваткообразные боли

Захаренко Сергей Михайлович – канд. мед. наук, доцент, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)¹
✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация.
Тел.: +7 (911) 225 77 34.
E-mail: zsm1@mail.ru

в животе появлялись внезапно через 3–7 дней от начала антибиотикотерапии. Во всех случаях отмечен лейкоцитоз (в среднем $16,5 \times 10^9/\text{л}$, доверительный интервал (ДИ) $11,7\text{--}20,2 \times 10^9/\text{л}$) и повышение концентрации С-реактивного белка (в среднем 63 мг/л, ДИ 16–192 мг/л). При колоноскопии обнаружен сегментарный геморрагический колит с преимущественной локализацией в правом отделе толстой кишки. У всех 5 пациентов наблюдался отек слизистой оболочки и кровоизлияния в нее, эрозии, а у 2 больных – участки изъязвления. Псевдомембраны отсутствовали во всех случаях. Гистологическая картина согласовывалась с наличием геморрагического колита. После прекращения антибиотикотерапии все 5 пациентов полностью выздоровели. В 2 наблюдениях проводилась эмпирическая терапия метронидазолом до установления диагноза. Среднее время достижения клинической ремиссии после прекращения приема антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств составляло 4 дня.

Несколько большая продолжительность антибиотик-ассоциированного геморрагического колита отмечена в исследовании М. Yilmaz и соавт. [8]. В период с 2001 по 2006 г. образцы стула 21 пациента с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом были культивированы для обнаружения обычных кишечных патогенов, *K. oxytoca* и *Clostridium difficile* toxin A + B в течение первых 24 часов после их первоначального осмотра. Появление симптомов диареи варьировалось от 6 до 14 дней после первой дозы антибиотика, а продолжительность антибиотик-ассоциированного геморрагического колита составляла от 6 до 21 дня. В 18 (85%) случаях причиной возникновения колита был пероральный прием ампициллина/сульбактама. Эндоскопическая картина и гистологические исследования у ограниченного числа пациентов выявили неспецифическое воспаление и острый колит [8]. По данным V.C. Cheng и соавт., люди, у которых выделены *K. oxytoca* tox^+ , чаще получали антибиотики непосредственно перед началом эпизода диареи (12 (50%) против 11 (21,2%), $p < 0,01$) [5].

Наличие достоверной связи между применявшимся до начала заболевания антибиотиком и тяжестью течения колита до настоящего времени не установлено. Ключевым механизмом развития антибиотик-ассоциированной диареи признано нарушение индивидуального естественного равновесия между так называемой доминантной нормофлорой кишечника и патобионтами. Предположительно, при антибиотикотерапии

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация



K. oxytoca приобретает некоторые преимущества, что позволяет ей на фоне снижения эффективности контроля со стороны нормофлоры существенно изменить экспрессию генов, кодирующих ключевые факторы патогенности. В этой связи возникает вопрос: с какими особенностями возбудителя может быть связано развитие антибиотик-ассоциированного колита?

Антибиотикорезистентность *Klebsiella oxytoca* и продукция цитотоксина

Известной медицинской проблемой *K. oxytoca* является не только устойчивость к антибиотикам, но и значительные колебания чувствительности у разных изолятов. Так, в исследовании М.У. Alikhani и соавт. [9] *K. oxytoca* оказалась чувствительна к амикацину, эртапенему, имипенему и меропенему (97,5, 97,5, 92,5 и 90% соответственно). Средняя чувствительность к цефалоспоридам (цефепиму, цефотаксиму, цефтазидиму и цефтриаксону) составила 72%. Было обнаружено, что 12 (85,7%) штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия, устойчивы к цефтазидиму (минимальная подавляющая концентрация ≥ 32 мкг/мл). Высокая устойчивость выявлена также в отношении амоксициллина (85%), ампициллина (80%) и тикарциллина (55%). Выделенные штаммы *K. oxytoca* показали устойчивость к 3 классам антибиотиков: β -лактамам, аминогликозидам и хинолонам. В общей сложности штаммы проявили множественную лекарственную устойчивость.

В последние годы изоляты *K. oxytoca* с устойчивостью к цефалоспоридам 3- и 4-го поколений распространились по всему миру. Эти изоляты продуцируют β -лактамазы расширенного спектра действия, которые, в свою очередь, обладают множественной устойчивостью к фторхинолонам и аминогликозидам. Кроме того, у *K. oxytoca* идентифицированы карбапенемазы [10].

В опубликованном недавно исследовании большинство из 50 изолятов *K. oxytoca* было устойчиво к триметоприму/сульфаметоксазолу и тетрациклину (50 и 40% соответственно), при этом 45 (90%) были восприимчивы как к пиперациллину/тазобактаму, так и к амикацину. Выявлена также резистентность к цефтазидиму (28%), цефепиму (20%), цефотаксиму (28%), имипенему (18%), меропенему (14%), цефокситину (26%), гентамицину (16%) и ципрофлоксацину (22%) [11].

Установлено также наличие связи между устойчивостью к антибиотикам и продукцией токсина. В работе М.У. Alikhani и соавт. [9] 5 (12%)

из 40 изолированных штаммов показали активность цитотоксина ниже 30% разрушения культуры клеток. Двенадцать (30%) штаммов показали умеренную активность цитотоксина – между 30 и 59%, и 23 (58%) штамма продемонстрировали активность цитотоксина 60% и выше. Почти все изоляты с умеренной и высокой активностью цитотоксина были устойчивы к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, цефотаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, тикарциллину и гентамицину. Однако изоляты с низкой активностью цитотоксина были устойчивы к небольшому числу антибиотиков, включая ампициллин, амоксициллин и тикарциллин. Цитотоксичность *K. oxytoca* была выше в детской популяции (до 15 лет).

Таким образом, устойчивость *K. oxytoca* к широко применяющимся в реальной практике антибиотикам создает предпосылки для формирования относительно избыточной плотности популяции таких штаммов в условиях дисбиотической реакции в сравнении с состоянием эубиоза. А выявленная взаимосвязь между распространением устойчивости к антибиотикам и активной продукцией цитотоксина раскрывает еще один механизм реализации патогенного потенциала такими штаммами.

Роль феномена «чувство кворума» и биопленкообразования в патогенезе антибиотик-ассоциированного колита, вызванного *Klebsiella oxytoca*

При заболеваниях, вызванных условно-патогенными бактериями, большое значение имеет не только увеличение численности этих микроорганизмов, но и доказанное усиление их патогенности, связанное с активной продукцией факторов патогенности, реализуемое благодаря так называемому чувству кворума (англ. quorum sensing). Увеличение плотности популяции именно наиболее токсигенных клонов *K. oxytoca*, вероятно, и позволяет реализоваться цитотоксическому эффекту.

У здоровых носителей *K. oxytoca* обнаруживалась в количестве $< 10^1$ КОЕ/мл, тогда как токсин-продуцирующие *K. oxytoca*, выделенные из образцов стула 3 пациентов с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом и 1 больного диареей с кровью, обнаружены в существенно большем количестве – 4×10^6 КОЕ/мл [4]. В этом же исследовании при антибиотик-ассоциированной диарее, обусловленной нетоксигенными штаммами *K. oxytoca* в сочетании с токсигенными штаммами *C. difficile*, количество



K. oxytoca было низким (10^1 КОЕ/мл), а при эндоскопическом исследовании выявлена картина псевдомембранозного колита.

Клебсиеллы способны формировать биопленки посредством нескольких адгезивных структур, обнаруженных как у *K. pneumoniae*, так и у *K. oxytoca*, в основном к ним относят капсулу, фимбрию типа 1 и типа 3. Белки фимбрий 3-го типа, представляющие основные бактериальные адгезины, кодируются генами ABCDF (манноза-резистентные адгезины *Klebsiella* spp.), среди которых *mrkA* и *mrkD* являются основными субъединицами и субъединицами присоединения соответственно. Эти гены кодируются хромосомно, конъюгированными плазмидами и транспозонами [12–15]. Прикрепление изолятов *K. oxytoca* к эпителиальным клеткам приводит к образованию биопленки, что сопряжено с трудностями в лечении инфекции. Соотношение генов адгезии и генов, кодирующих устойчивость изолятов к антибиотикам, не ясно. Однако многофакторный анализ результатов изучения 50 изолятов *K. oxytoca*, выделенных из образцов фекалий госпитализированных пациентов с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом в 2013–2016 гг., позволил выявить корреляцию устойчивости к ципрофлоксацину, тетрациклину, гентамицину, амикацину и триметоприму/сульфаметоксазолу с наличием всех генов адгезии [11]. Тридцать три (66%) изолята формировали биопленки среднего уровня. Существенной разницы между резистентными и восприимчивыми к β -лактамам (цефалоспорины и карбапенемы) изолятами *K. oxytoca* не обнаружено ($p > 0,05$). Четырнадцать из 16 устойчивых к ципрофлоксацину и 7 из 8 устойчивых к гентамицину *K. oxytoca* продуцировали биопленки среднего уровня ($p = 0,0001$, ANOVA test). Наличие адгезинов было связано с *fimA* (60%, $n = 30$), *mrkA* (42%, $n = 21$), *matB* (96%, $n = 48$) и *pilQ* (92%, $n = 46$). Образование биопленки было связано с наличием *fimA* (отношение шансов (ОШ) 0,8571, 95% ДИ 1,733–6,267, $p < 0,0001$), *mrkA* (ОШ 0,2462, 95% ДИ 2,723–4,422, $p = 0,001$), *matB* (ОШ 0,4521, 95% ДИ 1,353–5,332, $p = 0,008$) и *pilQ* (ОШ 0,141, 95% ДИ 1,61–6,117, $p < 0,0001$). Все изоляты были *K. oxytoca*-цитотоксин-позитивными (ген *npsB*).

Продукция цитотоксина связана с фазой роста *K. oxytoca* [16]. Цитотоксичность впервые обнаружилась в культуральной среде клинического изолята *K. oxytoca* 04/10 в конце логарифмической фазы роста и сохранялась до 30 часов. Через 44 часа культуральная среда не оказывала

цитотоксического действия. Изучение клинических изолятов *K. oxytoca*, выделенных от пациентов с разными заболеваниями, показало, что цитотоксин-позитивными были 57% штаммов, выделенных от больных антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом, 46% штаммов, полученных от здоровых носителей, 37%, выделенных от больных с заболеваниями кожи, и лишь 2 изолята, выделенных от больных с катетер-ассоциированными заболеваниями кровотока. Ни один из изолятов, выделенных из дыхательных и мочевых путей, не проявил цитотоксичности. Ни один из штаммов *K. pneumoniae* или любых других видов *Klebsiella*, выделенных из образцов стула, не проявлял цитотоксическую активность. Количественная оценка цитотоксических эффектов показала, что изоляты, выделенные от больных антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом и пациентов с инфекцией кожи, имели самые высокие уровни цитотоксичности. В исследовании подтверждено, что цитотоксин-позитивные и цитотоксин-отрицательные штаммы *K. oxytoca* могут присутствовать одновременно в кишечнике пациентов с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом.

Установлено, что гены биосинтеза токсина (*npsA*, *npsB* и *aroX*) являются частью более крупного островка патогенности (PAI). Большинство генов PAI *K. oxytoca* напоминают кластеры, отвечающие за биосинтез пирролобензодиазепина, присутствующие у грамположительных бактерий. У *K. oxytoca* гены PAI показали более чем 50% сходство аминокислотной последовательности с генами синтеза пирролобензодиазепина почвенных бактерий, принадлежащих к *Actinomycetales*, *Streptomyces* и *Streptosporangium*, продуцирующих низкомолекулярные эффекторные молекулы с сильной цитостатической активностью. G. Schneditz и соавт. [17] определили точную молекулярную массу токсина – 333,14493 Да и предположительную молекулярную формулу – $C_{20}H_{19}N_3O_2$. Структура токсина была установлена с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Сравнение с известными структурами показало, что это вещество – тиливаллин. Некоторое время считали, что именно цитотоксичность тиливаллина играет ключевую роль в развитии антибиотик-ассоциированного геморрагического колита, однако в работе Н. Тзе и соавт. было доказано: гораздо большей цитотоксичностью обладает его метаболит – клебок-симицин [18].



Могут ли обнаруживаться другие энтеропатогены при возникновении *Klebsiella oxytoca*-антибиотик-ассоциированного заболевания?

Цитотоксин-продуцирующие штаммы *K. oxytoca* были обнаружены V.C. Cheng и соавт. [5] в 34 (29,1%) образцах у 34 (32,7%) пациентов с диареей с помощью нейтрализации цитотоксичности клеточной культуры. Из 104 пациентов у 60 развилась внебольничная диарея, у 44 диарея была связана с оказанием медицинской помощи. У 76 (73,1%) пациентов *K. oxytoca* обнаружена в качестве моноинфекции. Коинфекция *K. oxytoca* с норовирусом была у 9 (8,7%) пациентов; с токсигенными штаммами *C. difficile* – у 7 (6,7%); с другими патогенами – у 6 (5,8%), в том числе с *Salmonella* spp. – у 4, *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* – у 1 и *Aeromonas caviae* – у 1; с ротавирусом – у 4 (3,8%). Двое пациентов были коинфицированы норовирусом и токсигенными штаммами *C. difficile*. В тех случаях, когда *K. oxytoca* была выделена в монокультуре, 24 (31,6%) штамма оказались цитотоксин-продуцирующими.

Вероятно, в настоящее время для принятия решения об этиологической роли *K. oxytoca* в возникновении диареи в каждом конкретном эпизоде недостаточно факта обнаружения этого микроорганизма, даже в количестве, превышающем 10^4 КОЕ/мл. Для диагностики *K. oxytoca*-ассоциированных заболеваний сегодня могут быть использованы различные методы: культуральный (Агар МакКонки + ампициллин + адонитол [19] или цитратный агар Симмонса с инозитолом, триптофаном и желчными солями (SCITB agar) [20]), полимеразная цепная реакция, в том числе *rehX*-LM PCR/*Xba*I [21] и MALDI-TOF масс-спектрометрия [22]. Важнейшее значение приобретает обнаружение продукции цитотоксина. К сожалению, такое исследование в рутинной практике остается недоступным как в России, так и в других странах.

Особенности *Klebsiella oxytoca*, вызывающих антибиотик-ассоциированный колит

Длительное время ни один метод типирования *K. oxytoca* не позволял выявить клональную связь с отдельными нозологическими формами. В исследовании, проведенном в Медицинском университете г. Грац (Австрия), были проанализированы 74 штамма *K. oxytoca* и 1 штамм *K. pneumoniae*, выделенные от больных и здоровых людей [23]. Филогенетический анализ показал, что *K. oxytoca* могут быть отнесены к двум основным

кластерам – А и В, причем последний делится на подкластеры В1 и В2. Кластер А имеет общую более близкую генетическую связь. Большинство изолятов от больных антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом (13 из 16, ОШ 5,7; $p < 0,05$) относились к кластеру А. Респираторные изоляты почти исключительно обнаруживались в субкластере В1 (17 из 21, ОШ 23,9; $p < 0,0001$). Соответственно, изоляты, выделенные при нозокомиальной пневмонии, были также более распространены в субкластере В1 (11 из 13, ОШ 18,5; $p < 0,0001$). Преобладание в кластере А изолятов от больных с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом коррелирует с высокой частотой их выделения в стуле больных из этой группы (28 из 38, ОШ 5,6; $p < 0,005$). Изоляты из испражнений также были представлены в субкластере В2. Штаммы из других источников изоляции (моча, кожа и кровь) были равномерно распределены между кластерами. Филогенетический анализ цитотоксичности на основе мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) показал, что изоляты, продуцирующие токсин, присутствуют как в кластере А, так и в кластере В, но их распространенность выше в кластере А (27 из 38 – 71%) и субкластере В2 (9 из 11 – 82%), чем в субкластере В1 (3 из 25 – 12%). Большинство (9 из 11) изолятов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия, расположены в кластере А. Как правило, устойчивость к антибиотикам не совпадала с продукцией токсина или любым другим параметром, таким как географическое происхождение, дата выделения или диагноз. Анализ соотношения генотипов и признаков вирулентности оказался важен и в связи с тем, что бессимптомные носители *K. oxytoca* и пациенты с антибиотик-ассоциированным колитом могут одновременно содержать генетически гетерогенные штаммы *K. oxytoca*.

Заключение

Популяция *K. oxytoca* представлена разными по своим свойствам штаммами. У одного и того же человека в кишечном микробиоценозе одновременно могут обнаруживаться штаммы с различной чувствительностью к антимикробным препаратам и различающиеся своим патогенным потенциалом. Важнейшим фактором патогенности, ассоциированным с развитием антибиотик-ассоциированного колита, оказался цитотоксин – метаболит тиливаллина клебоксимицин. Триггерными факторами могут выступать антибиотики β -лактамной группы (пенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы),



фторхинолоны и макролиды. Заболевание в типичном случае протекает как геморрагический, преимущественно правосторонний, колит, однако может иметь место относительно легкое течение диареи без явлений гемоколита. Ключевыми особенностями эндоскопической картины антибиотик-ассоциированного геморрагического колита, вызванного *K. oxytoca*, являются сегментарные кровоизлияния в слизистую оболочку и отек слизистой оболочки, затрагивающие главным образом восходящую ободочную и слепую кишку. В абсолютном большинстве случаев *K. oxytoca* обнаруживается как монопатоген и ее количество в 1000–10000 раз превышает таковое у здоровых людей. Картина тяжелого антибиотик-ассоциированного геморрагического колита связана с обнаружением токсин-продуцирующих штаммов *K. oxytoca*.

Дифференциальный диагноз при всей внешней «простоте» клинической симптоматики при *K. oxytoca*-ассоциированных заболеваниях включает широкий спектр нозоформ: инфекцию *S. difficile*, некротизирующий энтероколит, шигеллез, колоректальные полипы, болезнь Шенлейна – Геноха, заболевания соединительной ткани (васкулиты), хантавирусную инфекцию, геморрой, гемолитико-уремический синдром

при энтерогеморрагическом эшерихиозе, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, отравление мухоморами, кровотечение из варикозных вен пищевода, аденовирусный энтероколит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, семейный аденоматозный полипоз, дивертикул Меккеля и др. [24].

Терапевтическая тактика при развитии *K. oxytoca*-ассоциированного геморрагического колита, по мнению большинства исследователей, заключается в отмене триггерного антимикробного препарата, отказе от назначения новых антимикробных средств, назначении регидратационной и рациональной патогенетической терапии [7, 8, 25]. Появились исследования по разработке лечебных бактериофагов против *K. oxytoca*, но пока они носят пилотный характер [22].

Таким образом, исследования последнего десятилетия привели к серьезным изменениям в нашем понимании «здоровья кишечника» и роли, которую играет нормальная микробиота в поддержании гомеостаза. Тем не менее можно утверждать, что сегодня нам по-прежнему мало известно о заболеваниях кишечника, вызванных патогенами, отличными от *S. difficile*, и наши представления о *K. oxytoca* продолжают расширяться и трансформироваться. ©

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Chida T, Nakaya R, Tsuji M, Shimizu N, Masuda G, Seo T, Sagara H, Matsubara Y. Intestinal microflora of patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis associated with *Klebsiella oxytoca* and *Clostridium difficile* enterotoxin. *Kansenshogaku Zasshi*. 1986;60(6): 608–15.
2. Bellaïche G, Le Pennec MP, Choudat L, Ley G, Slama JL. Value of rectosigmoidoscopy with bacteriological culture of colonic biopsies in the diagnosis of post-antibiotic hemorrhagic colitis related to *Klebsiella oxytoca*. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(10):764–7.
3. Koga H, Aoyagi K, Yoshimura R, Kimura Y, Iida M, Fujishima M. Can quinolones cause hemorrhagic colitis of late onset? Report of three cases. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(11): 1502–4.
4. Zollner-Schwetz I, Högenauer C, Joainig M, Weberhofer P, Gorkiewicz G, Valentin T, Hinterleitner TA, Krause R. Role of *Klebsiella oxytoca* in antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):e74–8. doi: 10.1086/592074.
5. Cheng VC, Yam WC, Tsang LL, Yau MC, Siu GK, Wong SC, Chan JF, To KK, Tse H, Hung IF, Tai JW, Ho PL, Yuen KY. Epidemiology of *Klebsiella oxytoca*-associated diarrhea detected by Simmons citrate agar supplemented with inositol, tryptophan, and bile salts. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1571–9. doi: 10.1128/JCM.00163-12.
6. Miyauchi R, Kinoshita K, Tokuda Y. Clarithromycin-induced haemorrhagic colitis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2013009984. doi: 10.1136/bcr-2013-009984.
7. Högenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, Krause R, Gerstgrasser N, Krejs GJ, Hinterleitner TA. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2418–26. doi: 10.1056/NEJMoa054765.
8. Yilmaz M, Bilir YA, Aygün G, Erzin Y, Öztürk R, Celik AF. Prospective observational study on antibiotic-associated bloody diarrhea: report of 21 cases with a long-term follow-up from Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(6):688–94. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832832721a.
9. Alikhani MY, Shahcheraghi F, Khodaparast S, Mozaffari Nejad AS, Moghadam MK, Mousavi SF. Molecular characterisation of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(2):95–101. doi: 10.1016/j.ajg.2016.03.005.
10. Simon M, Melzl H, Hiergeist A, Richert K, Falgenhauer L, Pfeifer Y, Gerlach RG, Fuchs K, Reischl U, Gessner A, Jantsch J. Colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella oxytoca* harboring blaVIM-2 and an insertion in the mgrB gene isolated from blood culture. *Int J Med Microbiol*. 2017;307(2):113–5. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.01.001.
11. Ghasemian A, Mobarez AM, Peerayah SN, Abadi ATB. The association of surface adhesion genes and the biofilm formation among *Klebsiella oxytoca* clinical isolates. *New Microbes and New Infections*. 2018. doi: 10.1016/j.nmni.2018.07.001.
12. Sebghati TA, Korhonen TK, Hornick DB, Clegg S. Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of *Klebsiella* strains. *Infect Immun*. 1998;66:2887–94.
13. Ong CL, Ulett GC, Mabbett AN, Beatson SA, Webb RI, Monaghan W, Nimmo GR, Looke DF, McEwan AG, Schembri MA. Identification of type 3 fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in biofilm formation. *J Bacteriol*. 2008;190(3):1054–63. doi: 10.1128/JB.01523-07.
14. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(3):629–61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.



15. Ares MA, Fernández-Vázquez JL, Rosales-Reyes R, Jarillo-Quijada MD, von Bergen K, Torres J, González-y-Merchand JA, Alcántar-Curiel MD, De la Cruz MA. H-NS nucleoid protein controls virulence features of *Klebsiella pneumoniae* by regulating the expression of type 3 pili and the capsule polysaccharide. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:13. doi: 10.3389/fcimb.2016.00013.
16. Joainig MM, Gorkiewicz G, Leitner E, Weberhofer P, Zollner-Schwetz I, Lippe I, Feierl G, Krause R, Hinterleitner T, Zechner EL, Högenauer C. Cytotoxic effects of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis or other diseases caused by infections and from healthy subjects. *J Clin Microbiol.* 2010;48(3): 817–24. doi: 10.1128/JCM.01741-09.
17. Schneditz G, Rentner J, Roier S, Pletz J, Herzog KA, Bücken R, Troeger H, Schild S, Weber H, Breinbauer R, Gorkiewicz G, Högenauer C, Zechner EL. Enterotoxigenicity of a nonribosomal peptide causes antibiotic-associated colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(36):13181–6. doi: 10.1073/pnas.1403274111.
18. Tse H, Gu Q, Sze KH, Chu IK, Kao RY, Lee KC, Lam CW, Yang D, Tai SS, Ke Y, Chan E, Chan WM, Dai J, Leung SP, Leung SY, Yuen KY. A tricyclic pyrrolbenzodiazepine produced by *Klebsiella oxytoca* is associated with cytotoxicity in antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Biol Chem.* 2017;292(47):19503–20. doi: 10.1074/jbc.M117.791558.
19. Smith SA, Campbell SJ, Webster D, Curley M, Leddin D, Forward KR. A study of the prevalence of cytotoxic and non-cytotoxic *Klebsiella oxytoca* fecal colonization in two patient populations. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009;20(4):e169–72.
20. Palms DL, Hicks LA, Bartoces M, Hersh AL, Zetts R, Hyun DY, Fleming-Dutra KE. Comparison of antibiotic prescribing in retail clinics, urgent care centers, emergency departments, and traditional ambulatory care settings in the United States. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1267–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1632.
21. Stojowska-Swędryńska K, Krawczyk B. A new assay for the simultaneous identification and differentiation of *Klebsiella oxytoca* strains. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(23): 10115–23. doi: 10.1007/s00253-016-7881-1.
22. Brown TL, Petrovski S, Hoyle D, Chan HT, Lock P, Tucci J. Characterization and formulation into solid dosage forms of a novel bacteriophage lytic against *Klebsiella oxytoca*. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183510. doi: 10.1371/journal.pone.0183510.
23. Herzog KA, Schneditz G, Leitner E, Feierl G, Hoffmann KM, Zollner-Schwetz I, Krause R, Gorkiewicz G, Zechner EL, Högenauer C. Genotypes of *Klebsiella oxytoca* isolates from patients with nosocomial pneumonia are distinct from those of isolates from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1607–16. doi: 10.1128/JCM.03373-13.
24. Stampfer L, Deutschmann A, Dür E, Eitelberger FG, Fürpass T, Gorkiewicz G, Heinz-Erian P, Heller I, Herzog K, Hopfer B, Kerbl R, Klug E, Krause R, Leitner E, Mache C, Müller T, Pansy J, Pocalnik M, Scheuba E, Schneditz G, Schweintzger G, Sterniczky E, Zechner E, Hauer AC, Högenauer C, Hoffmann KM. Causes of hematochezia and hemorrhagic antibiotic-associated colitis in children and adolescents. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7793. doi: 10.1097/MD.0000000000007793.
25. Larcombe S, Hutton ML, Lyras D. Involvement of bacteria other than *Clostridium difficile* in antibiotic-associated diarrhoea. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):463–76. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.001.

Toxin-producing *Klebsiella oxytoca* as a cause of antibiotic-associated colitis

S.M. Zakharenko¹

Antibiotic-associated diarrhea remains an unresolved problem in current medicine. In the last decade, in addition to idiopathic antibiotic-associated diarrhea, diseases caused by cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* strains are becoming increasingly detected. Clinical manifestations of this infection may vary from relatively mild diarrhea without signs of hemocolitis to severe antibiotic-associated hemorrhagic colitis with predominant involvement of the right hemicolon. High prevalence of resistance to ciprofloxacin, tetracycline, gentamicin, amikacyne, and trimethoprim/sulfamethoxazole is associated with the presence of all adhesion genes of *K. oxytoca* and its greater cytotoxicity. The genes encoding the *K. oxytoca* cytotoxin (tilivalline) are a part of the pathogenicity island (PAI) and are similar to the clusters responsible for the biosynthesis of pyrrolbenzodiazepine and found in gram-positive bacteria. The most important pathogenicity factor related to

the development of *K. oxytoca*-associated hemorrhagic colitis is a cytotoxin kleboxmycin, which is a tilivalline metabolite. The treatment strategy in *K. oxytoca*-associated hemorrhagic colitis is to withdraw the trigger antimicrobial agent, to refrain from administration of new antimicrobials, to administer rehydration and rational pathogenetically based therapy. Studies on the development of therapeutic bacteriophages against *K. oxytoca* are of pilot nature.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated hemorrhagic colitis, *Klebsiella oxytoca*

For citation: Zakharenko SM. Toxin-producing *Klebsiella oxytoca* as a cause of antibiotic-associated colitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):497–503. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503.

Received 22 July 2018; accepted 31 October 2018

Sergei M. Zakharenko – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Infectious Diseases (with the Course of Medical Parasitology and Tropical Diseases)¹
 ✉ 6G Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 225 77 34. E-mail: zsm1@mail.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6G Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Точка зрения

Альтернативные схемы терапии аутоиммунного гепатита: насколько обоснован их выбор?

Мациевич М.В.¹ • Буеверов А.О.^{2,3} • Петраченко М.Ю.⁴

Аутоиммунный гепатит – прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание печени неизвестной этиологии, к ключевым диагностическим характеристикам которого относят гипергаммаглобулинемию, циркуляцию в крови аутоантител и перипортальное воспаление, выявленное при исследовании гепатобиоптата. Отсутствие унифицированных диагностических тестов нередко создает существенные трудности верификации заболевания. Большинство пациентов хорошо отвечают на стандартную иммуносупрессивную терапию, однако значительная их часть сталкивается с побочными эффектами, а также рецидивом заболевания после отмены лечения. Широкий спектр побочных эффектов системных стероидов и периодические перебои с поступлением на российский

рынок азатиоприна – препарата первой линии в схемах лечения аутоиммунного гепатита – ставят вопрос об использовании альтернативных вариантов лечения. В реальной практике альтернативные схемы редко назначаются таким пациентам в связи с отсутствием весомых доказательств их эффективности. Невысокая распространенность аутоиммунного гепатита, многообразие клинических вариантов заболевания, а также отсутствие понимания механизмов его формирования затрудняют синтез новых препаратов и проведение клинических исследований уже известных иммуносупрессоров с необходимой для получения убедительных данных мощностью. Решением проблемы видится аккумулирование клинических данных в регистры для дальнейшей систематизации

знаний и формулирования новых клинических рекомендаций.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, преднизолон, азатиоприн, побочные эффекты, альтернативные схемы лечения, микофенолата мофетил, меркаптопурин, гепатотоксичность, циклоспорин

Для цитирования: Мациевич МВ, Буеверов АО, Петраченко МЮ. Альтернативные схемы терапии аутоиммунного гепатита: насколько обоснован их выбор? Альманах клинической медицины. 2018;46(5):504–13. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-504-513.

Поступила 13.08.2018;
принята к публикации 03.09.2018

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – прогрессирующее воспалительное заболевание печени неясной этиологии с неспецифическими системными проявлениями [1]. Традиционными лабораторными критериями болезни принято считать обнаружение в крови аутоантител, гипергаммаглобулинемии, а гистологическими – формирование перипортального воспаления [2, 3]. Отсутствие глубоких сведений о заболевании обуславливает использование неспецифической иммуносупрессивной терапии – универсальной комбинированной терапии первой линии, спектр действия которой позволяет во многих случаях добиться ремиссии болезни. Но ценой успеха такого лечения часто оказывается ряд побочных эффектов, ухудшающих качество жизни пациента и течение другой соматической патологии. Являются ли альтернативные схемы терапии решением данной проблемы и насколько оправдано их более широкое применение – этими вопросами задались авторы настоящей публикации.

Что известно об аутоиммунном гепатите

Группой риска развития АИГ считаются преимущественно женщины на втором-третьем десятилетии жизни и в постменопаузальный период. Однако индукторы дебюта заболевания – триггерные факторы, к которым по большей части относятся лекарственные препараты и вирусы, в последнее время стирают грани гендерных и возрастных особенностей. На долю пациентов старше 60 лет приходится около 20–25% всех случаев АИГ [4]. Очевидными особенностями течения заболевания в данной возрастной группе признаны большая доля цирроза печени как исхода заболевания и обычно бессимптомное течение. При этом примечательной оказывается невысокая склонность к рецидиву после отмены лечения [5]. Выбор адекватной терапии АИГ у пожилых пациентов сопряжен с повышенным риском развития побочных эффектов на фоне иммуносупрессивной терапии и ухудшением течения имеющейся хронической соматической патологии.



Механизмы повреждения печени при АИГ до настоящего времени детально не расшифрованы. Концепция патогенеза заболевания основывается на том, что у генетически предрасположенных людей на фоне потери аутоотолерантности триггерные факторы запускают каскад преимущественно Т-клеточных иммунных реакций против печеночных антигенов, приводящий к повреждению гепатоцитов и пролиферации соединительной ткани [6, 7]. Подчеркнем, все больше внимания привлекают к себе случаи дебюта АИГ, связанные с воздействием именно триггерных факторов. Соответственно, иммуноопосредованные реакции могут быть инициированы токсическими, в частности, лекарственными воздействиями, вызванными реактивными метаболитами лекарственных препаратов, вирусными вакцинами [8], инфекцией, в том числе вирусами гепатита А, В, С, герпеса человека 6-го типа (HHV-6) и простого герпеса типа 1 (HSV-1), вирусом Эпштейна – Барр [9]. С расширением спектра лекарственных средств на фармацевтическом рынке выявляются «новые» триггеры АИГ. Существуют описания случаев развития заболевания при применении препаратов интерферона, статинов, современных биологических антицитокиновых препаратов, таких как антитела к фактору некроза опухоли-альфа (TNF α) – инфликсимаб и адалимумаб [10, 11].

В основу общепринятой классификации АИГ легли два серологических типа заболевания. Из современной классификации исключены 3-й тип АИГ, так как его серологический маркер – антитела к растворимому антигену печени (анти-SLA) – определяется при АИГ как 1-го, так и 2-го типов. Между АИГ 1-го и 2-го типов, помимо серологических, имеются также клинические различия [12, 13].

При АИГ 1-го типа антиядерные (ANA) аутоантитела обнаруживаются у 70–80% больных, антигладкомышечные (ASMA) – у 50–70% пациентов, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (pANCA). Большинство пациентов – молодые женщины, около четверти – старше 60 лет. Нередко АИГ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, целиакия, язвенный колит и др.). Дебют заболевания характеризуется высокоактивным гепатитом, у 24% верифицируется цирротическая стадия болезни. Этот тип АИГ отличает хороший ответ на комбинированную и стероидную терапию, позволяющую обеспечить стойкую ремиссию у 20% пациентов после ее отмены.

У всех больных АИГ 2-го типа выявляются антитела к микросомам печени и почек I типа

Мацевич Мария

Владиславовна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Гиляровского, 57, Российская Федерация. Тел.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

Буевров Алексей

Олегович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гепатологии²; профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей³; вед. науч. сотр. научно-исследовательского отдела инновационной терапии научно-исследовательского центра³

Петраченко Мария

Юрьевна – врач-гастроэнтеролог⁴

(анти-LKM-1), иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночному цитозольному протеину (анти-LC-1). Данный тип АИГ характерен преимущественно для детей, страдающих сопутствующими иммуноопосредованными заболеваниями. Клиническая манифестация бурно протекающего гепатита практически в половине случаев быстро прогрессирует до стадии цирроза печени. Иммуносупрессивная терапия при АИГ 2-го типа менее эффективна, чем при АИГ 1-го типа, а при полной отмене препаратов часто ведет к рецидиву заболевания [14] (табл. 1).

Клинические проявления АИГ довольно многообразны: от бессимптомных форм до формирования фульминантной печеночной недостаточности. У 40% пациентов заболевание манифестирует желтухой, выраженной астенизацией, нередко диспептическими явлениями. У большинства пациентов отмечаются боли в мелких суставах. При объективном исследовании, помимо желтухи, обнаруживают гепатомегалию и/или спленомегалию. Биохимическое воспаление при АИГ проявляется высоким цитолизом – 10–30-кратным увеличением уровня трансаминаз, а также повышением уровня билирубина в 5–10 раз. В случаях дебюта АИГ с высокоактивного гепатита нередко удается установить причинно-следственную связь с действием триггерных факторов (вирусами, введением вакцин, приемом лекарственных препаратов) за несколько недель или месяцев до появления симптомов. Фульминантное течение АИГ характеризуется быстрым развитием печеночно-клеточной недостаточности. Помимо желтухи быстро формируется коагулопатия, печеночная энцефалопатия. Морфологически такое агрессивное течение болезни характеризуется некрозом 3-й зоны ацинуса с плазматической инфильтрацией и повреждением желчных протоков. Своевременное назначение системных глюкокортикостероидов определяет прогноз болезни, мощно подавляя воспалительную активность у большинства пациентов. Кроме того, скорость ответа на терапию стероидами определяет краткосрочную выживаемость и необходимость в проведении срочной трансплантации печени. Универсальная шкала MELD (The Model of End Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболеваний печени), используемая в качестве прогностической при циррозе печени, предложена для идентификации больных «фульминантным АИГ» с низкой вероятностью ответа на консервативное лечение. Значение MELD \geq 12 на момент подобного дебюта заболевания имеет чувствительность 97% и специфичность 68% для

¹ ООО «Клиническая больница Центросоюза»; 129110, г. Москва, ул. Гиляровского, 57, Российская Федерация

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

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

⁴ Медицинский центр «СМ-Клиника»; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 29, Российская Федерация

**Таблица 1.** Лабораторные, клинические и прогностические особенности аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов

Параметр	АИГ 1-го типа	АИГ 2-го типа
Серологические маркеры	ANA у 70–80% больных, ASMA у 50–70% пациентов (нередко с наличием pANCA)	Анти-LKM-1 у 100% больных (иногда в сочетании с анти-LKM-3 и анти-LC-1)
Характеристика пациентов	¾ – молодые женщины, ¼ – больные обоего пола старше 60 лет	Чаще дети с наличием иммуноопосредованных сопутствующих заболеваний
Особенности течения заболевания	У ¾ пациентов заболевание манифестирует высокоактивным гепатитом, у ¼ выявляется цирроз печени	Более чем у 50% пациентов гепатит быстро прогрессирует до стадии цирроза печени
Ответ на терапию	Большинство пациентов отвечают на комбинированную терапию, у 20% достигается стойкая ремиссия	Терапия менее эффективна, чем при лечении АИГ 1-го типа, у 50% – рецидив заболевания после отмены терапии

АИГ – аутоиммунный гепатит, ANA – антиядерные антитела, ASMA – тканевые антитела к гладкой мускулатуре, pANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов, анти-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек 1-го типа, анти-LKM-3 – антитела к микросомам печени и почек 3-го типа, анти-LC-1 – антитела к цитоплазматическому антигену печени 1-го типа

констатации неэффективности медикаментозного лечения и определения необходимости подготовки к трансплантации печени [15, 16].

В некоторых случаях диагностика АИГ может быть затруднена из-за отсутствия унифицированных тестов, специфичных для конкретного заболевания. Оцениваемые характеристики в балльном эквиваленте используемой шкалы, разработанной Международной группой по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group – IAIGH), предлагают некоторую диагностическую помощь, однако существенно ограничивают клиническую интерпретацию в нетипичных случаях, при «серонегативных» вариантах болезни, а также при наличии конкурирующих заболеваний печени. Следовательно, данная шкала является ориентировочной и требует существенной доработки [17, 18]. Наряду с этой общепринятой системой в 2008 г. предложена упрощенная система диагностических признаков [19] (табл. 2).

Несмотря на то что специфических гистологических критериев АИГ пока нет, изучение морфологической картины гепатобиоптата – необходимый диагностический инструмент, так как дает возможность определить степень активности воспалительного процесса и стадию заболевания, исключить другие нозологические формы, а также служит основополагающим критерием констатации ремиссии заболевания. Гистологической особенностью аутоиммунного воспаления считается

формирование перипортального гепатита, ступенчатых или мостовидных некрозов, лимфомакрофагальной инфильтрации в портальной и перипортальной зонах. Цирротическая стадия изменений характеризуется макронодулярной трансформацией на фоне незатухающего воспаления.

Первая линия иммуносупрессивной терапии: обоснование терапевтической позиции

Неясность этиологической структуры заболевания, многообразие серологических маркеров аутоиммунного воспаления определяют необходимость использования неселективной иммуносупрессивной терапии, основой которой остаются глюкокортикостероиды. Их действие при АИГ заключается в подавлении синтеза цитокинов, участвующих во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Следует помнить, что в большинстве случаев АИГ – активное быстропрогрессирующее заболевание, не допускающее значительной отсрочки лечения. Однако в отдельных публикациях указывается на более мягкое течение болезни у пожилых пациентов, позволяющее в ряде ситуаций воздержаться от агрессивной тактики [5].

Препаратами выбора при инициации лечения АИГ служат преднизолон или метилпреднизолон. Предпочтительное назначение последнего связано с более благоприятным профилем безопасности из-за отсутствия минералокортикоидной активности [20].

Для повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочных эффектов кортикостероидов к терапии нередко добавляется азатиоприн, обладающий антипролиферативной активностью. Комбинация глюкокортикостероида и азатиоприна позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов и считается основной терапией первой линии [2, 3, 7].

Очевидно, что до появления селективной терапии наиболее обсуждаемыми вопросами доступных в настоящее время схем лечения останутся побочные эффекты препаратов и недостаточная клиническая эффективность [21]. Проведенные более 45 лет назад три контролируемых интервенционных исследования продемонстрировали впечатляющие результаты иммуносупрессии при АИГ [22–24]. Установленная в них клиническая польза комбинации преднизолона и азатиоприна не вызывает сомнений и по сей день. С целью индукции ремиссии обычно



назначается преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, для ее поддержания рекомендовано назначение азатиоприна в дозе 1–1,5 мг/кг/сут в качестве монотерапии либо в комбинации с малыми дозами преднизолона [25]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует добавление азатиоприна примерно через 2 недели после начала стероидной терапии. Это позволяет оценить первичный ответ на лечение и необходимость дифференциации азатиоприниндуцированной гепатотоксичности в случае стойко сохраняющегося цитолиза. Следует отметить, что для оценки эффективности терапии азатиоприном необходимо как минимум 8 недель лечения [26]. Для достижения ремиссии АИГ в качестве альтернативной терапии (вместо преднизолона) возможно назначение будесонида в начальной дозе 9 мг/сут. Эта рекомендация EASL основана на результатах проведенного рандомизированного контролируемого исследования, в котором было показано превосходство комбинации будесонида и азатиоприна над классической комбинированной схемой (с преднизолоном в начальной дозе 40 мг/сут) в отношении как подавления иммуноопосредованного воспаления, так и более благоприятного профиля безопасности [27]. Недавно проведенный ретроспективный анализ подтвердил долгосрочные положительные эффекты замены преднизолона на будесонид. Положительные эффекты подобной тактики также показали существенное улучшение профиля безопасности лечения [28]. Вместе с тем у 25% пациентов вновь потребовалось назначение преднизолона в связи с отсутствием стойкого клинического эффекта.

Точная продолжительность иммуносупрессии остается неопределенной. Известно, что рецидивы заболевания регистрируются примерно у 80% пациентов после 3-летнего периода отмены терапии. Это делает необходимым пожизненное ее назначение [29]. Минимальным сроком после нормализации лабораторных показателей, по истечении которого возможна оценка ремиссии заболевания, принято считать 24 месяца [26]. Однако нормализация биохимических и серологических показателей не может выступать критерием достижения ремиссии АИГ [23]. Динамика этих показателей должна оцениваться в совокупности с гистологическими параметрами. Таким образом, контрольная биопсия печени проводится на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии. Констатация гистологической ремиссии заболевания может служить поводом для постепенного снижения доз препаратов, а после

Таблица 2. Упрощенная система оценки аутоиммунного гепатита [19]

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла
ANA и/или ASMA	< 1:40	≥ 1:40	≥ 1:80*
Анти-LKM-1	< 1:40	–	≥ 1:40*
Анти-SLA	Отрицательный	–	Положительный*
IgG	Норма	Выше нормы	> 1,1 раза верхней границы нормы
Гистология		Признаки хронического гепатита с лимфоцитарной инфильтрацией	Типичная (наличие пограничного гепатита, лимфоцитарной/лимфоплазматцитарной инфильтрации портальных трактов с распространением в дольки, формирование розеток из гепатоцитов)
Вирусный гепатит	Присутствует	–	Отсутствует

ANA – антиядерные антитела, ASMA – тканевые антитела к гладкой мускулатуре, анти-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек 1-го типа, анти-SLA – антитела к растворимому антигену печени, IgG – иммуноглобулин G

* Максимальное количество баллов по оценке серологических маркеров – 2

Интерпретация результатов теста:

≤ 5 баллов – вероятный аутоиммунный гепатит (АИГ) (требуется проведение дополнительных тестов)

6 баллов – возможный АИГ

≥ 7 баллов – определенный АИГ

их полной отмены необходим тщательный пожизненный мониторинг [7, 25, 26].

Негативные стороны длительной иммуносупрессии

Системная монотерапия синтетическими глюкокортикостероидными препаратами позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания, эффективно подавляя иммуноопосредованные реакции [25, 26]. Вместе с тем подобное лечение в некоторых случаях не позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, ухудшает ее качество, а у ряда пациентов становится причиной развития необратимой ятрогении. Камнем преткновения как монотерапии, так и комбинированной стероидной терапии остаются ее побочные эффекты, такие как остеопороз, метаболический синдром, психические расстройства, что напрямую сказывается на приверженности пациентов лечению и прогнозе заболевания в целом. Кроме того, у 15–20% пациентов на стадии цирроза печени со сформировавшимися портосистемными шунтами существует необходимость в снижении доз препаратов из-за повышения печеночного клиренса и нарастания риска осложнений. Так, глюкокортикостероиды через



портосистемные шунты проникают в системный кровоток и потенциально могут вызывать побочные эффекты. Снижение метаболизма азатиоприна в печени обусловлено наличием у части пациентов генетически детерминированных механизмов. У таких пациентов терапия азатиоприном может привести к быстрому увеличению концентрации препарата в сыворотке до токсического уровня.

Многолетний опыт применения глюкокортикостероидов показал: определенному контингенту больных наряду со стероидами показано назначение цитотоксических препаратов [30]. Подобная модификация схем иммуносупрессивной терапии позволила уменьшить дозы и изменить режимы введения стероидов, что существенным образом отразилось на улучшении профиля безопасности лечения [31].

Неожиданными оказались проблемы с перебоями поставок азатиоприна на российском фармацевтическом рынке, что заставляет делать выбор в пользу альтернативных схем базисной терапии АИГ.

Альтернативные пути достижения ремиссии при аутоиммунном гепатите

Препаратами «резерва», доказавшими свою эффективность и удовлетворительную переносимость в клинических исследованиях, признаны микофенолата мофетил [32–35], 6-меркаптопурин [36], циклоспорин [37, 38] и такролимус [39].

Микофенолата мофетил представляет собой синтетический эфир микофенольной кислоты, продукта естественной ферментации *Penicillium stoloniferum*. Микофенолата мофетил образуется под действием печеночных гидролаз, а точкой приложения становится обратимое ингибирование синтеза лимфоцитарной ДНК и пролиферации стимулированных В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека. Как следствие, отмечается подавление образования цитотоксических лимфоцитов *in vivo*, затруднение взаимодействия эндотелиальных клеток и лимфоцитов и, в конечном итоге, подавление поступления лимфоцитов в очаги воспаления [40]. Опубликованы результаты применения микофенолата мофетила у пациентов с непереносимостью азатиоприна или без достаточного ответа на комбинированную терапию первой линии. В большинстве исследований препарат применяли в дозе 2 г/сут, разделенной на два приема. В ретроспективных неконтролируемых исследованиях была показана достаточно высокая эффективность комбинации микофенолата мофетила и преднизолона.

Нормализация активности трансаминаз и уровня γ -глобулинов была достигнута у 88% больных, тогда как монотерапия микофенолата мофетилом позволила добиться ремиссии только у 37% больных [41–44]. Тем не менее для признания данной схемы в качестве альтернативной первой линии необходимы более масштабные данные, убедительные доказательства эффективности и безопасности и гистологический контроль достижения цели терапии.

Меркаптопурин – активный метаболит азатиоприна, который подавляет синтез пуринов. У пациентов с непереносимостью азатиоприна 6-меркаптопурин используется как эффективный и безопасный препарат, позволяющий поддерживать ремиссию АИГ. В большинстве случаев для поддержания ремиссии заболевания достаточно дозы 50–100 мг/сут. Вместе с тем применение препарата сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов, что объясняется сложным механизмом его действия – образованием двух активных метаболитов: 6-метилмеркаптопурина (6-ММП) и 6-тиогуанина (6-ТГ). С 6-ТГ ассоциирован оказываемый терапевтический иммуносупрессивный эффект, а также такой побочный эффект, как миелосупрессия [45]. Развитие гепатотоксичности при выборе данной терапии обусловлено действием 6-ММП. Уменьшить образование 6-ММП и, соответственно, повысить долю метаболита 6-ТГ у пациентов с его недостаточным уровнем можно с помощью дополнительного приема аллопуринола; это позволяет эффективно и безопасно продолжать долгосрочную терапию 6-меркаптопурин [46].

Выбор иммуносупрессивной терапии в виде назначения ингибиторов кальциневрина также определяется недостаточным ответом на стандартное лечение. В клинических исследованиях улучшение биохимических и иммунологических показателей у пациентов с АИГ происходило на фоне терапии и циклоспорином, и такролимусом [47]. **Циклоспорин А** – липофильный циклический 11-аминокислотный пептид, продуцируемый *Tolypocladium inflatum*. Была продемонстрирована эффективность лечения циклоспорином в отношении индукции стойкой ремиссии АИГ у детей и взрослых [48]. Стандартные терапевтические дозы для лечения АИГ соответствуют 2–3 мг/кг/сут. Однако факторами, ограничивающими широкое применение циклоспоринола в качестве препарата первой линии, служат серьезные нежелательные явления: артериальная гипертензия, нефропатия, гиперлипидемия, инфекционные осложнения и др.



Аналогичным циклоспориноу механизмом действия характеризуется **такролимус**. Он более активен, чем циклоспорин, и более эффективен в меньших дозах. В пилотных исследованиях была показана возможность достижения биохимической ремиссии на фоне длительного применения такролимуса в дозе 1–6 мг/сут, в том числе у больных АИГ, резистентных к стероидной терапии. Нежелательные явления такролимуса обусловлены умеренным повышением уровня креатинина и азота мочевины [39].

Сегодня в качестве перспективных схем лечения АИГ рассматривают **инфликсимаб** (анти-TNF α) и **ритуксимаб** (анти-CD20), но для оценки профиля их эффективности и безопасности пока недостаточно клинических данных. Концепция таргетной терапии в лечении АИГ может быть основана на современных знаниях о роли цитокинов и их влиянии на повреждение печеночной паренхимы [49]. Назначение инфликсимаба, обладающего высоким аффинитетом к TNF α , может стать альтернативой известным схемам иммуносупрессивной терапии, особенно в случае развития резистентности. Обратной стороной медали применения моноклональных антител к TNF α оказалось развитие инфекционных осложнений более чем у половины пациентов [50].

Еще один потенциально ценный альтернативный вариант терапии АИГ – **mTOR-ингибиторы** [51]. mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) – серин-треониновая протеинкиназа – ключевой элемент внутриклеточного сигнального пути, регулирующего процессы клеточного роста, пролиферации, внутриклеточного метаболизма. Рапамицин – продукт бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, который первоначально использовался в качестве иммунодепрессанта у больных после трансплантации органов, и лишь спустя 20 лет было обнаружено его свойство подавлять активность mTOR. Эверолимус – селективный ингибитор mTOR. В гепатоцитах активное вещество связывается с мишенью рапамицина и оказывает необходимое иммуносупрессивное действие в комбинации с ингибиторами кальциневрина. Современные стратегии терапии АИГ, вероятно, должны опираться на индивидуальные таргетные иммунорегуляторные механизмы. Установлено, что при иммуноопосредованном гистологическом воспалении в печени возникает дефицит регуляторных Т-клеток (Treg) и экспрессируемого на их поверхности рецептора к цитокину IL-2, что в конечном итоге приводит к образованию дисфункциональных Т-клеток и, следовательно, к персистирующему воспалению [52]. Тем не менее

обнадеживающие результаты испытаний ранних фаз дали основания для дальнейшего изучения комбинированного введения Treg/IL-2 при АИГ, которое в настоящее время концептуализируется Бирмингемской рабочей группой [53].

Заключение

Патогенез АИГ остается все еще малоизученным. Это затрудняет синтез высокоэффективной и безопасной терапии для всех пациентов. Существующие схемы иммуносупрессии далеки от таргетного воздействия, что становится причиной развития широкого спектра побочных эффектов, ограничивающих длительную терапию заболевания. Не ясно, превосходит ли прогностическая польза от достижения стойкой ремиссии АИГ риски возникновения большого количества побочных эффектов. Кроме того, низкая распространенность АИГ, многообразие клинических вариантов заболевания препятствуют проведению клинических исследований новых препаратов с необходимой для получения убедительных данных мощностью. Решением проблемы видится аккумулирование сведений о таких пациентах в регистрах для дальнейшей систематизации динамических клинических, лабораторно-морфологических показателей и ответа на получаемую терапию, а также более широкое внедрение в клиническую практику альтернативных схем лечения.

Имея в виду сохраняющиеся ограниченные возможности ведения пациентов с АИГ, подчеркнем: важной задачей лечения пациентов представляется достижение не только лабораторной, но и гистологической ремиссии заболевания, а решение о полной отмене иммуносупрессивной терапии в большинстве случаев может быть неоправданным из-за высоких рисков рецидива заболевания. Выбор схемы терапии должен учитывать высокую вероятность пожизненного приема иммуносупрессоров. Именно поэтому большое значение имеет достижение высокой приверженности пациентов лечению и профилактика развития побочных эффектов. С подобными задачами нередко справляются альтернативные схемы терапии, обеспечивая адекватный терапевтический эффект и минимизируя нежелательные реакции лечения. Эти преимущества альтернативной терапии оправдывают ее выбор при медикаментозной коррекции некоторых клинических вариантов АИГ. Будущие фундаментальные исследования по изучению патогенеза АИГ, предположительно, откроют новые возможности для внедрения специфической диагностики и максимально эффективной и менее токсичной таргетной иммунной терапии. ©

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, Dalekos GN, Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):887–913. doi: 10.1111/apt.12470.
- Ивашкин ВТ, Буеверов АО. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2-е изд. М.: М-Вести; 2011. 112 с.
- Широкова ЕН, Ивашкин КВ, Ивашкин ВТ. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;22(5):37–45.
- Baven-Pronk MAMC, Biewenga M, van Silfhout JJ, van den Berg AP, van Buuren HR, Verwer BJ, van Nieuwkerk CMJ, Bouma G, van Hoek B. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):165. doi: 10.1038/s41424-018-0028-1.
- Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(2):117–24. doi: 10.1111/apt.12563.
- Шапиро ИЯ, Сек Ок Сун. Молекулярные механизмы повреждения при аутоиммунном гепатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001;11(1 Прилож 12):20.
- Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S132–44. doi: 10.1002/hep.21059.
- Perumalswami P, Peng L, Odin JA. Vaccination as a triggering event for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):331–4. doi: 10.1055/s-0029-1233537.
- Buechter M, Manka P, Heinemann FM, Lindemann M, Baba HA, Schlattjan M, Canbay A, Gerken G, Kahraman A. Potential triggering factors of acute liver failure as a first manifestation of autoimmune hepatitis – a single center experience of 52 adult patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(13):1410–8. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1410.
- Vispo E, Maida I, Moreno A, Barreiro P, Soriano V. Autoimmune hepatitis induced by pegylated interferon in an HIV-infected patient with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1470–2. doi: 10.1093/jac/dkn416.
- Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):e20–2. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181a745e7.
- Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(8):1206–11.
- Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32(1 Suppl):181–97.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):297–306. doi: 10.1055/s-0029-1233529.
- Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, Saliba F, Azoulay D, Castaing D, Samuel D. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007;13(7):996–1003. doi: 10.1002/lt.21036.
- Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2009;15(19):2314–28. doi: 10.3748/wjg.15.2314.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 1993;18(4):998–1005. doi: 10.1002/hep.1840180435.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Mieli-Vergani G, Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed WD, Rodes J, Schalm SW, Scheuer PJ, Schrupf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. doi: 10.1002/hep.22322.
- Berchtold P, Seitz M. Immunosuppression – a tightrope walk between iatrogenic harm and therapy. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(38):1603–9.
- Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2016;75:6–19. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.005.
- Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med.* 1971;40(158):159–85.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggens-toss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, Schoenfeld LJ. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology.* 1972;63(5):820–33.
- Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet.* 1973;1(7806):735–7. doi: 10.1016/S0140-6736(73)92125-9.
- Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol.* 2010;53(1):191–8. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.037.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1198–206. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.046.
- Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, Zenouzi R, Hartl J, Ehlken H, Pannicke N, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):260–7.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.040.
- van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BJ, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, Beuers U, van Buuren HR, de Man RA, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Mulder CJ, van Nieuwkerk KM, Bouma G; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013;58(1):141–7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.009.
- Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(4):365–78. doi: 10.1055/s-2002-35706.
- Liawinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis – update on clinical management in 2017. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(6):617–25. doi: 10.1016/j.clinre.2017.07.002.
- Efe C, Taii HA, Ytting H, Aehling N, Bhanji RA, Hagström H, Purnak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Klintman D, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Larsen FS, Alkhoury N, Ozaslan E, Heneghan MA, Yoshida EM, Wahlin S. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1348–54. doi: 10.1007/s10620-018-5011-x.
- Zachou K, Gatselis N, Gabeta S, Saitis A, Koukoulis G, Dalekos GN. P1138: Long-term outcome



- of patients with autoimmune hepatitis receiving mycophenolate mofetil (MMF) as first line treatment. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S778–9. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31335-0.
34. Park SW, Um SH, Lee HA, Kim SH, Sim Y, Yim SY, Seo YS, Ryu HS. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment for autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(2):281–5. doi: 10.3350/cmh.2015.0040.
35. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, Dalekos GN. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(10):1035–47. doi: 10.1111/apt.13584.
36. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. Efficacy of 6-mercaptopurine as second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis and azathioprine intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):445–53. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.037.
37. Than NN, Wiegand C, Mann J, Fussel K, Hirschfeld G, Lohse AW, Adams D, Schramm C, Oo YH. P1199: Tacrolimus is safe and effective in patients with resistant type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S805–6. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31395-7.
38. Al Taii H, Hanouneh MA, Hanouneh I, Lopez R, Zein N, Alkhouri N. The use of tacrolimus in refractory autoimmune hepatitis in children and adults: a single center experience. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(2):157–8. doi: 10.1080/00365521.2016.1236398.
39. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):805–9. doi: 10.1097/01.mcg.0000139050.67178.be.
40. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, Legendre C. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther.* 2011;7(7):566–81. doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.008.
41. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol.* 2011;55(3):636–46. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.032.
42. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, Sterling RK. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(9):1036–40. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.006.
43. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3063–70. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02180.x.
44. Sharzei K, Huang MA, Schreiberman IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(10):588–92.
45. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3475–84. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3475.
46. Deswal S, Srivastava A. Role of allopurinol in optimizing thiopurine therapy in patients with autoimmune hepatitis: A review. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(1):55–62. doi: 10.1016/j.jceh.2017.01.115.
47. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):2193–213. doi: 10.1002/hep.23584.
48. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Alvarez E. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol.* 1999;30(2):222–7. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80065-8.
49. Lohse AW, Herkel J, Weiler-Normann C. Can understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis lead to rational therapy? *Dig Dis.* 2017;35(4):367–70. doi: 10.1159/000456588.
50. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaa A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, Möller S, Lohse AW. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2013;58(3):529–34. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.010.
51. Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):1025–31. doi: 10.3109/00365521.2014.998271.
52. Chen YY, Jeffery HC, Hunter S, Bhogal R, Birtwistle J, Braitch MK, Roberts S, Ming M, Hannah J, Thomas C, Adali G, Hübscher SG, Syn WK, Afford S, Lalor PF, Adams DH, Oo YH. Human intrahepatic regulatory T cells are functional, require IL-2 from effector cells for survival, and are susceptible to Fas ligand-mediated apoptosis. *Hepatology.* 2016;64(1):138–50. doi: 10.1002/hep.28517.
53. Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Autoimmune hepatitis: progress from global immunosuppression to personalised regulatory T cell therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:7181685. doi: 10.1155/2016/7181685.

References

- Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, Dalekos GN, Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):887–913. doi: 10.1111/apt.12470.
- Ivashkin VT, Bueverov AO. Autoimmune liver diseases in clinical practice. Moscow: M-Vesti; 2011. 112 p. Russian.
- Shirokova YeN, Ivashkin KV, Ivashkin VT. Autoimmune hepatitis: new in diagnostics, pathogenesis and treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012;22(5):37–45. Russian.
- Baven-Pronk MAMC, Biewenga M, van Silfhout JJ, van den Berg AP, van Buuren HR, Verwer BJ, van Nieuwkerk CMJ, Bouma G, van Hoek B. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):165. doi: 10.1038/s41424-018-0028-1.
- Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(2):117–24. doi: 10.1111/apt.12563.
- Shapiro IYa, Sek Ok Sun. Molecular mechanisms of the injury in autoimmune hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2001;11(1 Suppl 12):20. Russian.
- Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S132–44. doi: 10.1002/hep.21059.
- Perumalswami P, Peng L, Odin JA. Vaccination as a triggering event for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):331–4. doi: 10.1055/s-0029-1233537.
- Buechter M, Manka P, Heinemann FM, Lindemann M, Baba HA, Schlattjan M, Canbay A, Gerken G, Kahraman A. Potential triggering factors of acute liver failure as a first manifestation of autoimmune hepatitis – a single center experience of 52 adult patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(13):1410–8. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1410.
- Vispo E, Maida I, Moreno A, Barreiro P, Soriano V. Autoimmune hepatitis induced by pegylated interferon in an HIV-infected patient with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1470–2. doi: 10.1093/jac/dkn416.
- Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-in-



- duced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):e20–2. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181a745e7.
12. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(8): 1206–11.
13. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32(1 Suppl):181–97.
14. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):297–306. doi: 10.1055/s-0029-1233529.
15. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, Saliba F, Azoulay D, Castaing D, Samuel D. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007;13(7):996–1003. doi: 10.1002/lt.21036.
16. Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2009;15(19):2314–28. doi: 10.3748/wjg.15.2314.
17. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 1993;18(4):998–1005. doi: 10.1002/hep.1840180435.
18. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschengfelde KH, Mieli-Vergani G, Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed WD, Rodes J, Schalm SW, Scheuer PJ, Schrupf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9.
19. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. doi: 10.1002/hep.22322.
20. Berchtold P, Seitz M. Immunosuppression – a tightrope walk between iatrogenic harm and therapy. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(38):1603–9.
21. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2016;75:6–19. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.005.
22. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med.* 1971;40(158): 159–85.
23. Soloway RD, Summerskill WH, Baggens-toss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, Schoenfeld LJ. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology.* 1972;63(5):820–33.
24. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet.* 1973;1(7806):735–7. doi: 10.1016/S0140-6736(73)92125-9.
25. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol.* 2010;53(1):191–8. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.037.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
27. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010;139(4): 1198–206. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.046.
28. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, Zenouzi R, Hartl J, Ehlken H, Pannicke N, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2): 260–7.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.040.
29. van Gerwen NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraads MJ, van Erpecum KJ, Beuers U, van Buuren HR, de Man RA, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Mulder CJ, van Nieuwkerk KM, Bouma G; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013;58(1):141–7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.009.
30. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(4):365–78. doi: 10.1055/s-2002-35706.
31. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis – update on clinical management in 2017. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(6): 617–25. doi: 10.1016/j.clinre.2017.07.002.
32. Efe C, Taii HA, Ytting H, Aehling N, Bhanji RA, Hagström H, Plunak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Klintman D, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Larsen FS, Alkhoury N, Ozaslan E, Heneghan MA, Yoshida EM, Wahlin S. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1348–54. doi: 10.1007/s10620-018-5011-x.
33. Zachou K, Gatselis N, Gabeta S, Saitis A, Koukoulis G, Dalekos GN. P1138: Long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis receiving mycophenolate mofetil (MMF) as first line treatment. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S778–9. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31335-0.
34. Park SW, Um SH, Lee HA, Kim SH, Sim Y, Yim SY, Seo YS, Ryu HS. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment for autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(2):281–5. doi: 10.3350/cmh.2015.0040.
35. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, Dalekos GN. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(10):1035–47. doi: 10.1111/apt.13584.
36. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. Efficacy of 6-mercaptopurine as second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis and azathioprine intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):445–53. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.037.
37. Than NN, Wiegand C, Mann J, Fussel K, Hirschfeld G, Lohse AW, Adams D, Schramm C, Oo YH. P1199: Tacrolimus is safe and effective in patients with resistant type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S805–6. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31395-7.
38. Al Taii H, Hanouneh MA, Hanouneh I, Lopez R, Zein N, Alkhoury N. The use of tacrolimus in refractory autoimmune hepatitis in children and adults: a single center experience. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(2):157–8. doi: 10.1080/00365521.2016.1236398.
39. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):805–9. doi: 10.1097/01.mcg.0000139050.67178.be.
40. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, Legendre C. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther.* 2011;7(7):566–81. doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.008.
41. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol.* 2011;55(3):636–46. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.032.



42. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, Sterling RK. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):1036–40. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.006.
43. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3063–70. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02180.x.
44. Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(10):588–92.
45. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3475–84. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3475.
46. Deswal S, Srivastava A. Role of allopurinol in optimizing thiopurine therapy in patients with autoimmune hepatitis: A review. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(1):55–62. doi: 10.1016/j.jceh.2017.01.115.
47. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213. doi: 10.1002/hep.23584.
48. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Alvarez E. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol*. 1999;30(2):222–7. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80065-8.
49. Lohse AW, Herkel J, Weiler-Normann C. Can understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis lead to rational therapy? *Dig Dis*. 2017;35(4):367–70. doi: 10.1159/000456588.
50. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, Möller S, Lohse AW. Influximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58(3):529–34. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.010.
51. Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):1025–31. doi: 10.3109/00365521.2014.998271.
52. Chen YY, Jeffery HC, Hunter S, Bhogal R, Birtwistle J, Braitch MK, Roberts S, Ming M, Hannah J, Thomas C, Adali G, Hübscher SG, Syn WK, Afford S, Lalor PF, Adams DH, Oo YH. Human intrahepatic regulatory T cells are functional, require IL-2 from effector cells for survival, and are susceptible to Fas ligand-mediated apoptosis. *Hepatology*. 2016;64(1):138–50. doi: 10.1002/hep.28517.
53. Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Autoimmune hepatitis: progress from global immunosuppression to personalised regulatory T cell therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:7181685. doi: 10.1155/2016/7181685.

Alternative treatment regimens in autoimmune hepatitis: how justified is their choice?

M.V. Matsievich¹ • A.O. Bueverov^{2,3} • M.Yu. Petrachenkova⁴

Autoimmune hepatitis is a progressive immune-mediated liver disease of unknown etiology. Its key characteristics include hypergammaglobulinemia, circulating auto-antibodies, and periportal inflammation seen in a liver biopsy sample. It is not infrequent that the lack of unified diagnostic tests makes the verification of the disease very challenging. Most patients respond well to standard immunosuppressive therapy; however, a significant proportion of them demonstrate side effects and disease relapses after treatment withdrawal. A wide range of side effects of systemic steroids and eventual disruptions with azathioprine (the agent of choice in the treatment algorithms for autoimmune hepatitis) supplies to the Russian market make it relevant to use alternative treatment regimens. In the real world practice, alternative treatment regimens are rarely used in such patients due to the absence of hard evidence of their efficacy. Low prevalence of autoimmune hepatitis, multiplicity of its clinical types, as well as a lack of understanding of its pathogenetic

mechanisms hinder the synthesis of new agents and performing trials with already known immunosuppressants with a statistical power necessary to obtain persuasive data. One of solutions of the problem could be the accumulation of clinical data into registries for further systematization of the knowledge and formulation of new clinical guidelines.

Key words: autoimmune hepatitis, prednisolone, azathioprine, side effect, alternative treatment regimen, mycophenolate mofetil, mercaptopurine, liver toxicity, cyclosporine

For citation: Matsievich MV, Bueverov AO, Petrachenkova MYu. Alternative treatment regimens in autoimmune hepatitis: how justified is their choice? *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):504–13. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-504-513.

Received 13 August 2018;
accepted 3 September 2018

Mariya V. Matsievich – MD, PhD, Head of the Department of Gastroenterology¹

✉ 57 Gilyarovskogo ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 100 51 22.
E-mail: macievich@gmail.com

Aleksey O. Bueverov – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Hepatology²; Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient Therapy, Postgraduate Medical Training Faculty³; Leading Research Fellow, Department of Research on Innovative Therapy, Research Center³

Mariya Yu. Petrachenkova – MD, Gastroenterologist⁴

¹ Tsentrosyuz Clinical Hospital; 57 Gilyarovskogo ul., Moscow, 129110, Russian Federation

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ Medical Center “SM-Clinic”; 29 Marshala Timoshenko ul., 121359, Moscow, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.



Клиническое наблюдение

IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит – диагноз, который может изменить ход событий (обзор литературы и клиническое наблюдение)

Винницкая Е.В.¹ • Хайменова Т.Ю.¹ • Сбикина Е.С.¹ • Александрова Р.И.¹ • Сандлер Ю.Г.¹

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, заведующая отделом гепатологии¹
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: evinn@mail.ru

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

Сбикина Евгения Сергеевна – врач-лаборант научно-исследовательского отдела гепатологии¹

Александрова Раиса Игоревна – врач-рентгенолог, отделение рентгенологии¹

Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела гепатологии¹

Иммуноглобулин G4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG4-CX) может имитировать первичный склерозирующий холангит, холангиокарциному, аденокарциному поджелудочной железы. Своевременная диагностика позволяет проводить адекватную терапию и улучшать прогноз заболевания. В настоящей статье представлен краткий обзор литературы с акцентом на аспектах, вызывающих диагностические и терапевтические трудности, проиллюстрированные клиническим примером. Диагностика IgG4-CX основана на сочетании биохимических, радиологических и гистологических признаков, среди которых – повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, внутривнутрипеченочные и внепеченочные билиарные стриктуры, выявляемые при магнитно-резонансной холангиографии, и мультифокальные IgG4-лимфоплазматические инфильтрации, склерозирующий фиброз желчных протоков, определяемые морфологически. Глюкокортикостероиды (ГКС) – препараты первой линии для достижения ремиссии у пациентов с IgG4-CX. Большинство пациентов хорошо реагируют на терапию системными ГКС. Однако около 20% больных (чаще это пациенты с выраженными склерозирующими внутрипеченочными и/или внепеченочными изменениями и признаками продвинутого заболевания на стадии цирроза печени) имеют неполный ответ или изначально не отвечают на лечение. Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, что своевременная

верификация диагноза IgG4-CX может иметь важное прогностическое значение. История болезни пациентки 62 лет подтверждает трудности ранней диагностики заболевания: достаточно длительное время диагнозом пациентки был первичный склерозирующий холангит. Несвоевременное назначение ГКС (терапия была назначена уже на стадии цирроза печени) привело к отсутствию клинической эффективности и развитию осложнений – рецидивирующему холангиту на фоне выраженных билиарных стриктур. Пациентам с подозрением на первичный склерозирующий холангит целесообразно своевременно проводить дифференциальный диагноз с IgG4-CX, поскольку раннее назначение ГКС позволяет замедлить прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит, иммуноглобулины G4, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Винницкая ЕВ, Хайменова ТЮ, Сбикина ЕС, Александрова РИ, Сандлер ЮГ. IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит – диагноз, который может изменить ход событий (обзор литературы и клиническое наблюдение). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):514–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-514-521.

Поступила 02.08.2018;
принята к публикации 24.09.2018

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ); 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация



Иммуноглобулин G4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG4-CX) – один из вариантов проявления IgG4-ассоциированной болезни (IgG4-АБ). Это особая форма склерозирующего холангита, характеризующаяся повышением сывороточного уровня IgG4, инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок желчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них, а также положительным ответом на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) [1].

В настоящей статье дан краткий обзор литературы с акцентом на аспектах, которые вызывают диагностические и терапевтические трудности, проиллюстрированные клиническим примером из собственной практики.

Этиология IgG4-CX остается неизвестной. **Патогенез** IgG4-АБ изучен недостаточно. Существует предположение, что IgG4 играет особую роль в развитии толерантности к аллергенам и ответной реакции на некоторые инфекционные агенты, однако его физиологическое значение до конца не определено. IgG4-антитела не являются патогенными, скорее, регулируют ответную реакцию организма на другие первичные процессы [1, 2]. При IgG4-АБ может поражаться один или несколько органов. Мультиорганное поражение отмечают у 60–90% пациентов с IgG4-АБ [3]. При этом во всех поврежденных тканях можно обнаружить сходные гистологические, серологические и клинические признаки. Увеличение лимфатических узлов считается достаточно частым проявлением, симптомами астмы и аллергии встречается примерно в 40% случаев [2]. IgG4-АБ может имитировать аутоиммунные болезни (системная красная волчанка, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера), характеризоваться быстрой потерей массы тела, в ряде случаев протекать бессимптомно [4].

В современной литературе нередко публикуются описания клинических случаев, когда при ретроспективной оценке состояния длительно наблюдавшихся пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), не получавших адекватной терапии, выявляется IgG4-CX [5]. Частота IgG4-CX среди IgG4-АБ составляет 25–26% [6].

Клиническая картина IgG4-CX характеризуется высокой частотой желтухи, уменьшением массы тела и периодическими болями в животе без определенной локализации.

Дифференциальная диагностика. Течение IgG4-CX и ПСХ практически неразличимо. Часто

в клинических проявлениях могут доминировать признаки холангита, обусловленного образованием стриктур как крупных, так и более мелких протоков. Возможна ассоциация с аутоиммунным гепатитом [7].

Для IgG4-CX характерно повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови более 135 мг/дл. Однако полностью опираться на этот признак в диагностике нельзя, поскольку он не строго специфичен (может повышаться при бронхиальной астме, атопическом дерматите, раке поджелудочной железы, бронхоэктазах, синуситах и многих других заболеваниях) [8–12]. Более того, в 5% случаев повышенный уровень антител IgG4 встречается у здоровых людей в общей популяции [13]. Решающим в установлении диагноза считается гистологическое исследование. IgG4-позитивные клетки в желчных протоках обнаруживаются в 88% биоптатов [14–16]. Выделяют ряд гистологических критериев, которые условно подразделяют на большие и малые [17, 18] (табл. 1).

Изолированные формы IgG4-CX чрезвычайно трудно отличить от холангиокарциномы (ХК). R.P. Graham и соавт. приводят описание наблюдения 9 пациентов, у которых проводилась дифференциальная диагностика с ПСХ всеми доступными методами, и лишь у 1 из 9 IgG4-CX был диагностирован до оперативного вмешательства [19].

Диагноз IgG4-CX может быть установлен только при наличии полной клинической картины, физикальных и лабораторных данных, соответствующих радиологическим исследованиям (Согласие экспертов составило 96% на II Международном симпозиуме по диагностике и лечению IgG4-ассоциированных заболеваний [1]; табл. 2). Морфологическое подтверждение строго обязательно для исключения малигнизации и других состояний, протекающих под маской IgG4-АБ [1, 13].

Таблица 1. Гистологические критерии IgG4-ассоциированной болезни [17, 18]

«Большие» гистологические критерии	«Малые» гистологические критерии
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	Герминативные центры
Высокий процент IgG4-положительных плазматических клеток	Лимфоидные фолликулы
Склерозирующий фиброз	Необлитерирующие флебиты
Облитерирующий флебит	Облитерирующие артерииты
Эозинофильная инфильтрация	



Таблица 2. Международные диагностические критерии IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита [1]

Параметр	Критерии
Данные лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, холангиография)	Диффузное или сегментарное сужение внутрипеченочных и/или внепеченочных желчных протоков
Данные серологического исследования	Повышение сывороточной концентрации IgG4
Данные гистологического исследования	Высокий процент IgG4-позитивных плазматических клеток Лимфоплазмочитарная инфильтрация Склерозирующий фиброз Облитерирующий флебит
Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний	Аутоиммунный панкреатит 1-го типа IgG4-ассоциированный дакриoadенит/сиаладенит IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз
Дополнительные	Эффективность глюкокортикостероидной терапии

В 2017 г. S.H. Moon и соавт. [20] предложили балльную оценку, позволяющую дифференцировать ПСХ и IgG4-СХ. Были обследованы пациенты с IgG4-СХ (n = 39) и ПСХ (n = 76) с наличием стриктур крупных протоков. Оценивались следующие составляющие: возраст, изменения со стороны других органов, наличие воспалительных заболеваний кишечника, концентрация IgG4 сыворотки и холангиографические особенности. На основе этих переменных была разработана система подсчета баллов (табл. 3). Авторы предлагают рассматривать количество баллов от 7 и выше в качестве критерия определенного IgG4-СХ.

Лечение. Системные ГКС признаны терапией первой линии IgG4-СХ. Всем пациентам с клиническими проявлениями IgG4-АБ необходимо проведение безотлагательной терапии. Бессимптомная форма IgG4-АБ также требует

лечения (согласие экспертов составило 87%) [1]. Показанием к срочной терапии при ПСХ служит наличие проксимальных (выше интрапанкреатического протока) стриктур желчевыводящих путей. Без своевременно начатой терапии прогрессирует инфекционный холангит, формируется фиброз и цирроз печени.

Подходы к лечению:

- ГКС, средние дозы составляют 30–40 мг/сут (исследования не показали дозозависимых различий);
- стентирование (для билиарного тракта);
- при противопоказаниях к ГКС – назначение ритуксимаба в качестве альтернативной иммуносупрессивной терапии [21].

ГКС – препараты первой линии для достижения ремиссии у пациентов с активно протекающей впервые диагностированной IgG4-АБ

Таблица 3. Балльная оценка, позволяющая дифференцировать первичный склерозирующий холангит и IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит по системе S.H. Moon [20]

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Возраст, годы	< 30	30–39	40–49	50–59	≥ 60
Наличие изменений со стороны других органов	Нет			Да	
Четкообразные изменения на холангиограммах	Да		Нет		
<i>Общее число баллов</i>	<i>Заключение</i>				
От 0 до 4	Вероятный первичный склерозирующий холангит				
От 5 до 6	Необходима стероидная терапия <i>ex juvantibus</i>				
От 7 до 9	Определенный IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит				



(в отсутствие противопоказаний) (согласие экспертов составило 94%) [1]. Как правило, проводится монотерапия, однако возможно применение комбинированного лечения (сочетание с иммуносупрессорами), особенно в отсутствие эффекта и при плохой переносимости ГКС. Обычная иницирующая доза преднизолона составляет 40 мг/сут на протяжении 4 недель с последующим снижением на 5 мг в неделю. Вариантом редукции дозы преднизолона также может быть снижение на 10 мг еженедельно в первые 2 недели, а затем по 5 мг в неделю [22]. Поддерживающая доза может быть ниже, чем при аутоиммунном гепатите, и в некоторых случаях составляет 5 мг/сут в течение 6 месяцев. Продолжительность терапии варьирует от 5–6 месяцев до 3 лет. На фоне лечения ГКС положительная динамика клинических, лабораторных и морфологических проявлений болезни отмечается у 80% пациентов [23].

В случае рецидива после завершения стероидной терапии в качестве средства второй линии рассматривается азатиоприн. Перспективным ГКС для длительного применения, ввиду меньшего количества побочных эффектов, считается будесонид, хорошо зарекомендовавший себя при аутоиммунном гепатите, хотя данных по его эффективности при IgG4-CX пока недостаточно. Хороший ответ на лечение ГКС получен в исследовании Е. Vjörnsson и соавт. у пациентов с IgG4-CX. Применение ГКС в течение 2 месяцев сопровождалось уменьшением фиброзных изменений в протоках и значительным снижением уровней IgG4 в сыворотке крови. Но после прекращения приема ГКС у половины больных отмечено

возобновление болезни [24]. Недавно опубликованы данные по успешному применению ритуксимаба для лечения IgG4-АБ у 10 пациентов [1].

Ниже приводим данные собственного клинического наблюдения, которое демонстрирует трудности диагностики IgG4-CX, отсутствие ответа при несвоевременно начатой терапии системными ГКС.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л. 62 лет поступила повторно в отделение гепатологии в декабре 2017 г. с жалобами на желтуху, боли в животе, снижение массы тела, общую слабость. Считает себя больной с 2004 г., когда впервые появились жалобы на жидкий стул с кровью. Был диагностирован язвенный колит (ЯК), тотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение, средней степени тяжести. На фоне назначенной терапии препаратом 5-аминосалициловой кислоты (Салофальк) 2000 мг/сут достигнута медикаментозная ремиссия. В 2009 г. выявлен синдром холестаза: повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) до 3 норм, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 3 норм, медикаментозную терапию не получала. При динамическом наблюдении по поводу ЯК в марте 2012 г. отмечен синдром цитолиза (повышение уровня аспарагиновой aminотрансферазы (АСТ) до 4 норм, аланиновой aminотрансферазы (АЛТ) до 3 норм) и холестаза (повышение ЩФ до 6,8 нормы, ГГТП – до 8 норм), общий билирубин оставался нормальным. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечены признаки билиарной гипертензии, холецистолитиаза, панкреатита, по результатам магнитно-резонансной холангиопанкреатографии – признаки

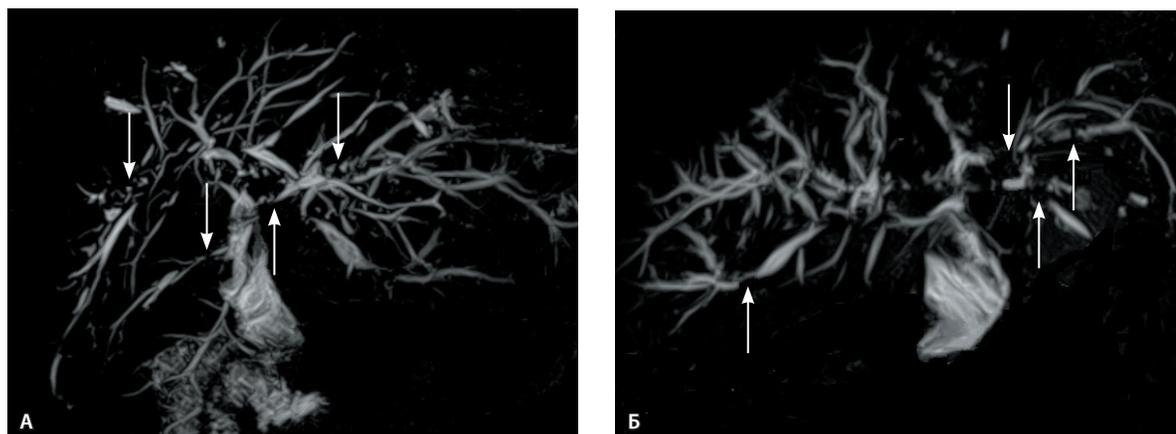


Рис. 1. Изображения магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в коронарной (А) и сагиттальной (Б) плоскостях. Состояние после формирования бигепатикоюноанастомоза. Стрелками указаны множественные и наиболее очевидные стриктуры долевых, сегментарных и субсегментарных желчных протоков. Стенки всех желчных протоков утолщены, деформированы вплоть до субсегментарных – типичная магнитно-резонансная картина первичного склерозирующего холангита

**Таблица 4.** Динамика биохимических показателей больной Л.

Показатель	Этапы заболевания						
	2009 г.: впервые выявленный холестаз	2012 г.: диагноз ПСХ; начало приема УДХК 750 мг/сут	01.2015: чрескожная чреспеченочная холангиостомия; формирование бигепатикоюноанастомоза	03.2015: замена транспеченочных дренажей; увеличение дозы УДХК до 1000 мг/сут	2016 г.: увеличение дозы УДХК до 1500 мг/сут	12.2017: терапия ГКС 40 мг/сут	07.2018: уменьшение дозы ГКС до 5 мг/сут
АЛТ / АСТ, Ед/л (0–28/0–36)	40/48	257/253	112/92	104/96	108/133	83/81	52/98
ГГТП, Ед/л (0–38)	119	354	315	250	240	319	91
ЩФ, Ед/л (0–120)	379	819	432	315	325	617	331
Билирубин общий/прямой, мкмоль/л (5–21/0–3,4)	15/2,1	25/6,3	256/144	24,7/13,4	22,8/10	28,6/13,9	22,5/7,4
Альбумин, г/л (32–46)	–	43	41	34,2	38,2	37,1	41
IgG4, мкг/мл (0–2)	–	–	–	–	20	4,5	0,6

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ГКС – глюкокортикостероид

ПСХ. Установлен диагноз ПСХ. Назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 750 мг/сут. До 2014 г. самочувствие пациентки оставалось хорошим, уровень ЩФ и ГГТП снизился на фоне терапии до 1,5 и 1,2 нормы соответственно.

Однако в декабре 2014 г. больная госпитализирована в отделение гепатологии с признаками холангита, желтухи и холестаза. В связи с наличием механической желтухи пациентке выполнена чрескожная

чреспеченочная холангиостомия, явления механической желтухи были купированы. В январе 2015 г. при дообследовании по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии в связи с подозрением на ХК в отделении гепатобилиарной хирургии выполнена холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха с формированием бигепатикоюноанастомоза на отключенной петле по Ру на транспеченочных дренажах с последующей их заменой в марте 2015 г. Проведено морфологическое исследование операционного материала тремя независимыми морфологами: по данным одного из них сделано заключение о наличии умеренно дифференцированной (G2) ХК, по данным двух других морфологических признаков ХК в полученном материале не найдено. В заключении отмечена интенсивная лимфоидная инфильтрация с примесью плазматических клеток с распространением на все слои стенки протоков на фоне грубого склероза стенки холедоха. По полученным морфологическим данным высказано предположение о наличии IgG4-СХ. Проведено исследование уровня IgG4, результаты которого показали значение IgG4 20 мкг/мл (норма до 2 мкг/мл). Увеличена доза УДХК до 1000 мг/сут и далее до 1500 мг/сут. Однако в связи с наличием эпизодов холангита, фебрильной лихорадки решено было воздержаться от назначения иммуносупрессивной терапии с применением ГКС.

В декабре 2017 г. пациентка была госпитализирована в отделение заболеваний печени с выраженным

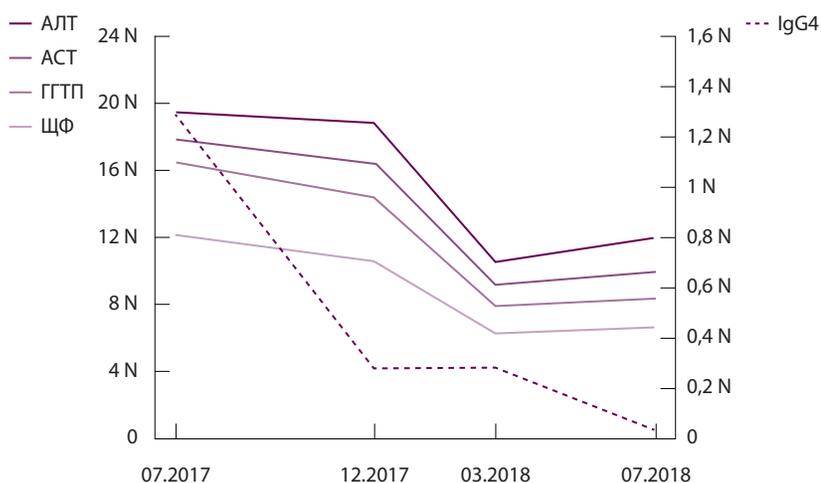


Рис. 2. Динамика биохимических показателей пациентки Л. на фоне терапии глюкокортикостероидами; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, N – норма



холестазом, абдоминальными болями, нарастающей слабостью. Удалось выяснить, что с 2009 г. по настоящее время у пациентки отмечался синдром цитолиза от минимальной до умеренной биохимической активности и синдром холестаза с максимальным повышением ЩФ до 800 ЕД/л (табл. 4). При дообследовании выявлены признаки портальной гипертензии в виде варикозного расширения вен пищевода 1-й степени, расширения селезеночной вены, сплено-мегалия и тромбоцитопения легкой степени. Все вышеописанное соответствовало сформированному циррозу печени в исходе IgG4-CX, класса А (5 баллов) по Чайлд – Пью, MELD 9 баллов. По данным проведенной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (рис. 1), у пациентки Л. наблюдалось прогрессирование процессов склерозирования внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков.

Согласно балльной оценке по S.H. Moon [20], у нашей пациентки получено 6 баллов, и в связи с прогрессированием заболевания было решено инициировать терапию ГКС в дозе 40 мг/сут. Через 3 месяца от начала иммуносупрессивной терапии отмечалось снижение показателей синдрома цитолиза (АСТ, АЛТ), холестаза (ЩФ, ГГТП), а также титра IgG4 до нормальных значений (рис. 2).

При последующей госпитализации в июне 2018 г., когда доза ГКС была уже снижена до 5 мг/сут, наблюдалась положительная динамика в общем состоянии: уменьшились явления астенического синдрома, пациентка набрала вес и отмечала улучшение самочувствия, данных за прогрессирование цирроза печени и портальной гипертензии отмечено не было,

достигнута нормализация IgG4 (0,6 мкг/мл). Однако по показателям цитолиза и холестаза полного ответа получено не было (см. табл. 4 и рис. 2).

В целом, как свидетельствуют наблюдения, большинство пациентов хорошо отвечают на терапию ГКС, но около 20% демонстрируют неполный ответ или изначально не отвечают на лечение. Описаны случаи рецидива заболевания после отмены ГКС и констатированной клинической ремиссии [24]. Чаще это пациенты с признаками осложненного заболевания – при наличии уже сформированного цирроза печени или с выраженными склерозирующими изменениями.

Заключение

Приведенный нами клинический случай наглядно демонстрирует, что своевременная верификация диагноза IgG4-CX может иметь важное клиническое и прогностическое значение. Больным с подозрением на ПСХ всегда целесообразно исследовать уровень IgG4 сыворотки крови. Диагноз IgG4-CX может быть установлен только при наличии полной клинической картины, на основании совокупности данных, подтверждающих IgG4-CX, включающих повышение уровня IgG4, результаты визуализирующих методов исследования, наличие характерных сопутствующих заболеваний, положительный ответ на глюкокортикостероидную терапию. Всем пациентам с клиническими проявлениями IgG4-CX необходима незамедлительная терапия с применением ГКС. ☺

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Благодарности

Авторы выражают свою благодарность сотрудникам ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» ДЗМ А.В. Полухиной и А.Г. Брезгину за помощь в подготовке материала для статьи.

Литература

- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99. doi: 10.1002/art.39132.
- Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut.* 2002;51(1):1–4. doi: 10.1136/gut.51.1.1.
- Василенко ВВ, Виноградов ДЛ, Бурлакова АС. IgG4-сопряженная патология: состояние проблемы. *Архив внутренней медицины.* 2017;7(2):95–106. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106.
- Soliotis F, Mavragani CP, Plastiras SC, Rontogianni D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):724–7.
- Li Y, Zhou L, Zhao X, Song W, Karunaratna N, Wang B. The importance of IgG4 screening in patients diagnosed with primary sclerosing cholangitis in the past: A case re-diagnosed as IgG4-SC after 10 years. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(50):e5628. doi: 10.1097/MD.0000000000005628.
- Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2005;44(12):1215–23. doi: 10.2169/internalmedicine.44.1215.
- Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1273–91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x.
- Raina A, Greer JB, Whitcomb DC. Serology in autoimmune pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(4):375–87.
- Mihai S, Chiriac MT, Herrero-González JE, Goodall M, Jefferis R, Savage CO, Zillikens D, Sitaru C. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med.* 2007;11(5):1117–28. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00081.x.
- Zhou XP, Liu B, Xu Q, Yang Y, He CX, Zuo YG, Liu YH. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *J Dermatol.* 2016;43(2):141–8. doi: 10.1111/1346-8138.13051.



11. Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:232960. doi: 10.1155/2012/232960.
12. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466–75. doi: 10.1002/art.39205.
13. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):119–24. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.
14. Буеверов АО, Кучерявый ЮА. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт; 2014. 128 с.
15. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Оганесян ТС. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2012;84(2):56–61.
16. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008;134(3):706–15. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009.
17. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:315–47. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.
18. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):191–6. doi: 10.1053/j.semmp.2012.08.001.
19. Graham RP, Smyrk TC, Chari ST, Takahashi N, Zhang L. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol.* 2014;45(8):1722–9. doi: 10.1016/j.humpath.2014.04.006.
20. Moon SH, Kim MH, Lee JK, Baek S, Woo YS, Cho DH, Oh D, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):483–93. doi: 10.1007/s00535-016-1246-5.
21. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):R156. doi: 10.1186/ar4671.
22. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):3948–55. doi: 10.3748/wjg.14.3948.
23. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, Deheragoda MG, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1089–96. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.021.
24. Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther.* 2011;18(3):198–205. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6.

References

1. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99. doi: 10.1002/art.39132.
2. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut.* 2002;51(1):1–4. doi: 10.1136/gut.51.1.1.
3. Vasilenko VV, Vinogradov DL, Burlakova AS. IgG4-related disease: condition of the problem. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(2):95–106. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106.
4. Soliotis F, Mavragani CP, Plastiras SC, Rontogianni D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):724–7.
5. Li Y, Zhou L, Zhao X, Song W, Karunarathna N, Wang B. The importance of IgG4 screening in patients diagnosed with primary sclerosing cholangitis in the past: A case rediagnosed as IgG4-SC after 10 years. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(50):e5628. doi: 10.1097/MD.0000000000005628.
6. Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2005;44(12):1215–23. doi: 10.2169/internalmedicine.44.1215.
7. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1273–91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x.
8. Raina A, Greer JB, Whitcomb DC. Serology in autoimmune pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(4):375–87.
9. Mihai S, Chiriac MT, Herrero-González JE, Goodall M, Jefferis R, Savage CO, Zillikens D, Sitaru C. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med.* 2007;11(5):1117–28. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00081.x.
10. Zhou XP, Liu B, Xu Q, Yang Y, He CX, Zuo YG, Liu YH. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *J Dermatol.* 2016;43(2):141–8. doi: 10.1111/1346-8138.13051.
11. Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:232960. doi: 10.1155/2012/232960.
12. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466–75. doi: 10.1002/art.39205.
13. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):119–24. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.
14. Bueverov AO, Kucheryavy YuA. IgG4-related disease. Moscow: Forte Print; 2014. 128 p. Russian.
15. Maev IV, Kucheryavy YuA, Oganeyan TS. Autoimmune pancreatitis: current status. *Therapeutic archive.* 2012;84(2):56–61. Russian.
16. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008;134(3):706–15. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009.
17. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:315–47. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.



18. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):191–6. doi: 10.1053/j.semdp.2012.08.001.
19. Graham RP, Smyrk TC, Chari ST, Takahashi N, Zhang L. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol.* 2014;45(8):1722–9. doi: 10.1016/j.humpath.2014.04.006.
20. Moon SH, Kim MH, Lee JK, Baek S, Woo YS, Cho DH, Oh D, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):483–93. doi: 10.1007/s00535-016-1246-5.
21. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/peri-aortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):R156. doi: 10.1186/ar4671.
22. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):3948–55. doi: 10.3748/wjg.14.3948.
23. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, Deheragoda MG, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1089–96. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.021.
24. Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther.* 2011;18(3):198–205. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6.

IgG4-associated sclerosing cholangitis: a diagnosis that may change the course of events (review of the literature and a clinical case)

E.V. Vinnitskaya¹ • T.Yu. Khaimenova¹ • E.S. Sbukina¹ • R.I. Alexandrova¹ • Yu.G. Sandler¹

Immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis (IgG4-SC) can mimic primary sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma, and pancreatic adenocarcinoma. Its proper diagnosis allows for an adequate therapy and an improvement of the outcomes. The article presents a short literature review with an emphasis on the challenging diagnostic and therapeutic aspects, illustrated by a clinical case. The diagnosis of IgG4-SC is based on a combination of biochemical, radiological and histological signs and symptoms, including elevated levels of serum IgG4, intra- and extra-hepatic biliary strictures detected by magnetic resonance cholangiography, and multifocal IgG4-lymphoplasmic infiltrations, sclerosing fibrosis of the bile ducts, seen at morphological assessment. Glucocorticoids (GCS) are the first line agents to achieve remission in patients with IgG4-SC. Most patients respond well to the systemic GCS. However, about 20% of patients (mostly those with extensive sclerotic intra- and/or extra-hepatic abnormalities and signs of advanced disease/cirrhosis) show an insufficient or no response from the beginning of the treatment. The clinical case illustrates that timely verification of the IgG4-SC diagnosis may have an important prognostic value. The case history of a 62-year old

female patient confirms the difficulties of the early diagnosis of the disease: for a relatively long time, the patient had the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. Delay with GCS prescription (the treatment was initiated only at the stage of liver cirrhosis) had led to the lack of clinical efficacy and development of complications, such as relapsing cholangitis with advanced biliary strictures. In patients with suspected primary sclerosing cholangitis, timely differential diagnosis with IgG4-SC is relevant, because early GCS administration can slow the progression of the disease.

Key words: IgG4-associated sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, immunoglobulin G4, glucocorticoid

For citation: Vinnitskaya EV, Khaimenova TYu, Sbukina ES, Alexandrova RI, Sandler YuG. IgG4-associated sclerosing cholangitis: a diagnosis that may change the course of events (review of the literature and a clinical case). *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):514–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-514-521.

Received 2 August 2018;
accepted 24 September 2018

Elena V. Vinnitskaya – MD, PhD, Head of the Department of Hepatology¹
✉ 86 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: evinn@mail.ru

Tatiana Yu. Khaimenova – MD, PhD, Head of the Department of Chronic Liver Diseases¹

Evgeniya S. Sbukina – MD, Assistant, Research Department of Hepatology¹

Raisa I. Alexandrova – MD, Radiologist, Department of Radiology¹

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

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgements

The authors would like to thank A.V. Polukhina and A.G. Brezgin, employees of the Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, for their assistance during preparation of the manuscript.

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov; 86 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation



Клинические наблюдения

Парадоксальная псориазиформная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона (обзор литературы, описание двух клинических наблюдений)

Круглова Л.С.¹ • Щукина О.Б.²

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника псориазиформные высыпания (парадоксальное воспаление), индуцированные блокаторами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), встречаются примерно в 5–10% случаев на фоне применения этих генно-инженерных препаратов. К предикторам относят гендерный признак (преимущественно женщины), курение, повышенный индекс массы тела, образование антинейтрофильных антител. При этом отсутствует корреляция парадоксального воспаления с конкретным препаратом (возникновение высыпаний возможно при применении любого блокатора ФНО- α : инфликсимаба, адалимумаба или цертолизумаба пэгола). При развитии медикаментозно индуцированного псориаза первой линией терапии считаются топические кортикостероиды (преимущественно сильной активности: клобетазол, бетаметазон) и комбинированные с ними препараты (бетаметазон в сочетании с кальципотриолом).

При неэффективности терапии или повторном появлении высыпаний на фоне применения блокаторов ФНО- α высыпания расцениваются как класс-специфический эффект, и рассматривается вопрос о переходе на препарат генно-инженерной биологической терапии с иным механизмом действия. В этом случае наиболее показано применение устекинумаба. Несмотря на относительно высокую встречаемость парадоксального воспаления на фоне применения блокаторов ФНО- α и большой массив опубликованных данных, ряд вопросов остаются открытыми. В частности, изучению подлежат сроки развития высыпаний в случае уже достигнутого клинически значимого эффекта блокаторов ФНО- α в отношении симптомов воспалительных заболеваний кишечника, а значит, и возможность отмены препарата и смены тактики ведения, а также долгосрочный прогноз кожного процесса. В этой связи описание случаев из клинической практики и накопленный

опыт помогут в дальнейшем актуализировать клинические рекомендации по тактике ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, псориаз, индуцированный лекарственными препаратами псориаз, парадоксальный псориаз, блокаторы фактора некроза опухоли-альфа, устекинумаб

Для цитирования: Круглова ЛС, Щукина ОБ. Парадоксальная псориазиформная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона (обзор литературы, описание двух клинических наблюдений). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):522–30. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-522-530.

Поступила 18.07.2018;
принята к публикации 01.08.2018

В свете системности воспалительного процесса воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз рассматриваются как коморбидные заболевания, при этом возможно наличие единых патогенетических механизмов их развития либо временная причинно-следственная связь. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение

основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов. В системный процесс при ВЗК также могут быть вовлечены сердечно-сосудистая и гепатобилиарная системы, опорно-двигательный аппарат (псориатический артрит), органы дыхания, мочеполовая, эндокринная и другие системы организма. По данным ряда авторов, до 36% пациентов с ВЗК имеют хотя бы одно коморбидное заболевание [1–3].



Несмотря на то что всеми исследователями признается связь ВЗК с другими воспалительными заболеваниями, их патогенетические факторы нуждаются в изучении. Системность процесса может быть обусловлена общими иммунологическими путями, вероятно, связана с патофизиологией заболевания кишечника и служит следствием чрезмерного роста бактерий кишечника или ятрогенных осложнений терапии. Схожие патогенетические аутоиммунные механизмы включают генетическую восприимчивость, потерю контроля над образованием органоспецифических аутоантител, возможна связь с функциональной активностью микробиоты кишечника [4].

Опубликованы работы, в которых показано развитие индуцированного псориаза на фоне приема блокаторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Вместе с тем многие вопросы, касающиеся механизмов развития парадоксального воспаления, остаются открытыми. Механизм действия блокаторов ФНО-α, по сути, должен обеспечивать подавление воспаления при псориазе, так как основным провоспалительным цитокином, ключевым в воспалительном каскаде при псориазе, является ФНО-α, уровень которого повышен как в псориазных бляшках, так и в биологических средах и тканях организма [5].

Препараты блокаторы ФНО-α обладают достаточно высокой специфичностью, что обеспечивает селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Однако, по-видимому, они могут затрагивать физиологические механизмы функционирования иммунной системы, о чем свидетельствуют такие прогнозируемые побочные эффекты, как инфекционные заболевания [6, 7]. Существуют данные о первичной неэффективности блокаторов ФНО-α у 20–30% пациентов, что позволяет предположить наличие нескольких генотипов псориаза, различающихся по преимущественным путям развития иммунного воспаления [8]. Помимо этого у части пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу манифестация процесса происходит в более зрелом возрасте, при этом препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), назначаемые по показаниям ВЗК или другого воспалительного заболевания, вмешиваясь в функционирование иммунной системы, могут стать причиной манифестации псориаза. Таким образом, возникновение псориаза на фоне применения блокаторов ФНО-α может быть обусловлено различными механизмами, например, развиваться у людей с предрасположенностью

Круглова Лариса

Сергеевна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹
 ✉ 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 705 69 07.
 E-mail: kruglovals@mail.ru

Щукина Оксана

Борисовна – д-р мед. наук, научный руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31»²

и определенным генотипом псориаза или в виде парадоксального воспаления.

Анамнестически, зарегистрированные случаи парадоксальной воспалительной реакции (манифестация/обострение псориаза) при применении блокаторов ФНО-α возникали у пациентов с ВЗК с отягощенным анамнезом (обострение псориаза, которое при отмене препарата стихало или усиливалось) или у пациентов без анамнеза по псориазу, когда высыпания возникали *de novo* [9, 10].

Сегодня данные о распространенности индуцированного псориаза носят единичный характер, однако включают достаточно репрезентативные выборки с длительным периодом наблюдений. Так, в работе I. Guerra и соавт. (2016) на фоне приема блокаторов ФНО-α индуцированный псориаз был зарегистрирован у 125 из 7415 больных ВЗК (1,7%, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–2). При этом показатель заболеваемости, рассчитанный на год, составил 0,5% (95% ДИ 0,4–0,6). Повышенный риск манифестации псориаза коррелировал с женским полом (относительный риск (ОР) 1,9; 95% ДИ 1,3–2,9) и статусом курильщика/бывшего курильщика (ОР 2,1; 95% ДИ 1,4–3,3), при этом отсутствовала корреляция с возрастом, когда была инициирована терапия блокаторами ФНО-α, типом воспалительного заболевания кишечника (Монреальская классификация) и препаратом блокатором ФНО-α. В 70% случаев пациентам назначались топические стероиды высокой активности, эффективность отмечалась у 78% пациентов. При смене препарата ГИБТ в 60% случаев регистрировали обострение псориаза, и в 37% случаев терапия была прервана [11].

В другом исследовании с 14-летним периодом наблюдения по выявлению общей заболеваемости, факторов риска и исходов дерматологических осложнений терапии блокаторами ФНО-α с включением 583 пациентов с ВЗК дерматологические осложнения были у 20,5% (n = 176). Средняя продолжительность наблюдения составила 38,2 месяца (диапазон 1–179 месяцев). Наиболее часто встречался медикаментозно индуцированный псориаз различных клинических форм (10,1%; 59/583) и кожные инфекции (11,6%; 68/583), с кумулятивной частотой 28,9 и 17,6% на 10 лет соответственно (таблица). Они служили причиной прекращения терапии блокаторами ФНО-α у 18,6 и 2,9% пациентов соответственно. При переходе на другой блокатор ФНО-α рецидивы псориаза отмечались у 57% пациентов. Язвенный колит был связан с более низким риском развития кожных инфекций, чем болезнь Крона (0,25; 95% ДИ 0,09–0,68; p = 0,007). Была установлена прямая

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация



Данные встречаемости различных клинических форм псориаза, в том числе индуцированного приемом блокаторов фактора некроза опухоли-альфа [12]

Параметр	Количество пациентов, n (%)
Псориаз	59 (10,1)
<i>de novo</i>	55 (94,3)
обострения	4 (5,7)
Клиническая форма (n = 62)	
ладонно-подошвенный пустулезный	11 (17,8)
бляшечный	35 (56,4)
каплевидный	2 (3,2)
инверсный	6 (9,7)
волосистой части головы	2 (3,2)
неклассифицированный	6 (9,7)
Возраст пациентов	33,6 ± 16,2 (17–83)
Блокаторы ФНО-α	
инфликсимаб	51 (86,4)
адалимумаб	8 (13,6)
первая линия терапии (блокаторы ФНО-α)	39 (66,1)

ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

корреляция с дозой блокатора ФНО-α и риском развития инфекционных заболеваний кожи (ОР 1,99; 95% ДИ 1,09–3,64; $p = 0,025$), как фактор риска выделен более молодой возраст на момент инициации терапии блокаторами ФНО-α (2,25; 95% ДИ 1,39–3,62; $p < 0,001$). На основании полученных результатов авторы сделали следующие выводы: дерматологические осложнения встречаются у каждого пятого пациента, получавшего блокаторы ФНО-α. Ассоциация кожных инфекций связана с высокими дозами ФНО-α и предполагает дозозависимое влияние. Развитие псориазиформных высыпаний на фоне терапии блокаторами ФНО-α у одного из пяти пациентов приводит к прекращению терапии [12].

В исследовании С. Tillack и соавт. (2014) пациенты с ВЗК были проспективно скринированы в группы с индуцированным псориазом и без такового, а также генотипированы по вариантам *IL23R* и *IL12B* [13]. На рис. 1 приведен алгоритм ведения пациентов, из которого следует, что у пациентов с парадоксальным воспалением наибольшую эффективность показал устекинумаб.

Среди 434 пациентов, получавших блокаторы ФНО-α, у 21 (4,8%) была манифестация псориаза. Предикторами развития парадоксального воспаления кожи стали курение (ОР 4,24; 95% ДИ 1,55–13,60; $p = 0,007$) и увеличенный индекс массы тела (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24; $p = 0,029$). У 9 пациентов с болезнью Крона и тяжелыми формами псориаза, развившимися на фоне приема блокаторов ФНО-α, отмечалась высокая эффективность устекинумаба (частота ответа 100%). Поражения кожи при лекарственно индуцированном псориазе гистологически характеризовались инфильтратами с Т-хелперными лимфоцитами 17 (Th17), секретирующими интерлейкины (ИЛ)-17А и ИЛ-22 и интерфероны (ИФН), γ -секретирующими Th1 лимфоцитами и экспрессирующими ИФН-клетками. Экспрессия ИЛ-17А была более значимой у пациентов с тяжелым псориазом, чем у пациентов, отвечающих на местную терапию ($p = 0,001$). Геномный анализ выявил, что генотип *IL23R* определяет эффекты, модифицирующие течение дерматоза *rs11209026 (p.Arg381Gln)* и *rs7530511 (p.Leu310Pro)* у пациентов с развившимся тяжелым парадоксальным псориазом, и в данных клинических случаях наиболее показан устекинумаб [13]. Таким образом, манифестация псориаза отмечалась почти у 5% пациентов с ВЗК, получавших блокаторы ФНО-α. Псориазические поражения кожи характеризовались инфильтратами клеток Th17 и Th1 с повышенной выработкой ИФН 1-го типа. Количество ИЛ-17А-экспрессирующих Т-клеток коррелировало с тяжестью кожного процесса, а применение устекинумаба во всех случаях было высокоэффективным.

Еще в одном исследовании проанализированы 25 случаев парадоксального псориаза на фоне применения блокаторов ФНО-α по различным показаниям (болезнь Крона (n = 6), псориаз и/или псориазический артрит (n = 8), анкилозирующий спондилоартрит (n = 8), ревматоидный артрит (n = 1), а также синдром SAPHO (n = 1) и ювенильный ревматоидный артрит (n = 1)) [14]. Средний возраст пациентов составил 44,8 года (диапазон 15–73 года). Средняя продолжительность лечения блокаторами ФНО-α до развития лекарственно индуцированного псориаза составила 9,5 месяца (от 3 недель до 5 лет). Пациенты получали инфликсимаб (n = 10), адалимумаб (n = 10), цертолизумаба пэгол (n = 1), голимумаб (n = 2) и этанерцепт (n = 2). Парадоксальный псориаз, индуцированный блокаторами ФНО-α, проявлялся независимо от основных заболеваний или типа применяемого препарата. Дерматоз



возобновлялся в 7 из 11 случаев (64%) при возврате к терапии блокаторами ФНО- α , несмотря на переход на другой препарат из этой группы. Клиническая картина была представлена различными формами: вульгарным, каплевидным, пустулезным псориазом с локализацией процесса в том числе в складках кожи, на ладонях и подошвах, волосистой части головы. Тем не менее наблюдались некоторые клинические особенности парадоксального псориаза, в том числе более высокая частота ладонно-подошвенной формы (80 против 2–19%) и тяжелая некротическая алопеция. Гистопатология парадоксального псориаза показала большой спектр морфологических изменений, когда наряду с характерной для псориаза картиной регистрировали спонгиоз и лихеноидную реакцию. При иммунологическом исследовании не было обнаружено существенной разницы в уровнях экспрессии ФНО, ИЛ-23А, ИЛ-12А, ИЛ-36G, ИЛ-8 (CXCL8), ИЛ-6 и ИЛ-1В при сравнении поражений кожи при парадоксальном псориазе с классическим псориазом. Напротив, экспрессия ИФН 1-го типа значительно повышалась при парадоксальном псориазе относительно бляшечного. Интересно, что цитокины ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-17С, ИЛ-26, ИФН G, ИЛ-4 и ИЛ-10 показали сопоставимые уровни в биоптатах кожи парадоксального и классического псориаза. Однако отмечена значительно повышенная экспрессия ИЛ-22 при парадоксальном псориазе, что коррелировало с увеличением экспрессии ИФН 1-го типа (ИФН А2: $r=0,567$, $p<0,005$; ИФН В1: $r=0,474$, $p=0,017$). Вместе с тем корреляции гистологической картины, цитокиновой девиации с клиническими проявлениями не наблюдалось, что свидетельствует о том, что парадоксальный псориаз представляет собой временный побочный эффект, вызванный блокадой ФНО- α , не зависящий от препарата (эффект класса), с разнообразными клиническими и гистологическими изменениями, напоминающими псориаз [14].

Таким образом, несмотря на относительно высокую встречаемость парадоксального воспаления на фоне применения блокаторов ФНО- α и опубликованные данные, ряд вопросов остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения, например, сроки развития в случае уже достигнутого клинически значимого эффекта блокаторов ФНО- α в отношении симптомов ВЗК, а значит, и возможность отмены препарата и смены тактики ведения, а также долгосрочный прогноз кожного процесса. В этой связи описание случаев из клинической практики и накопленный опыт

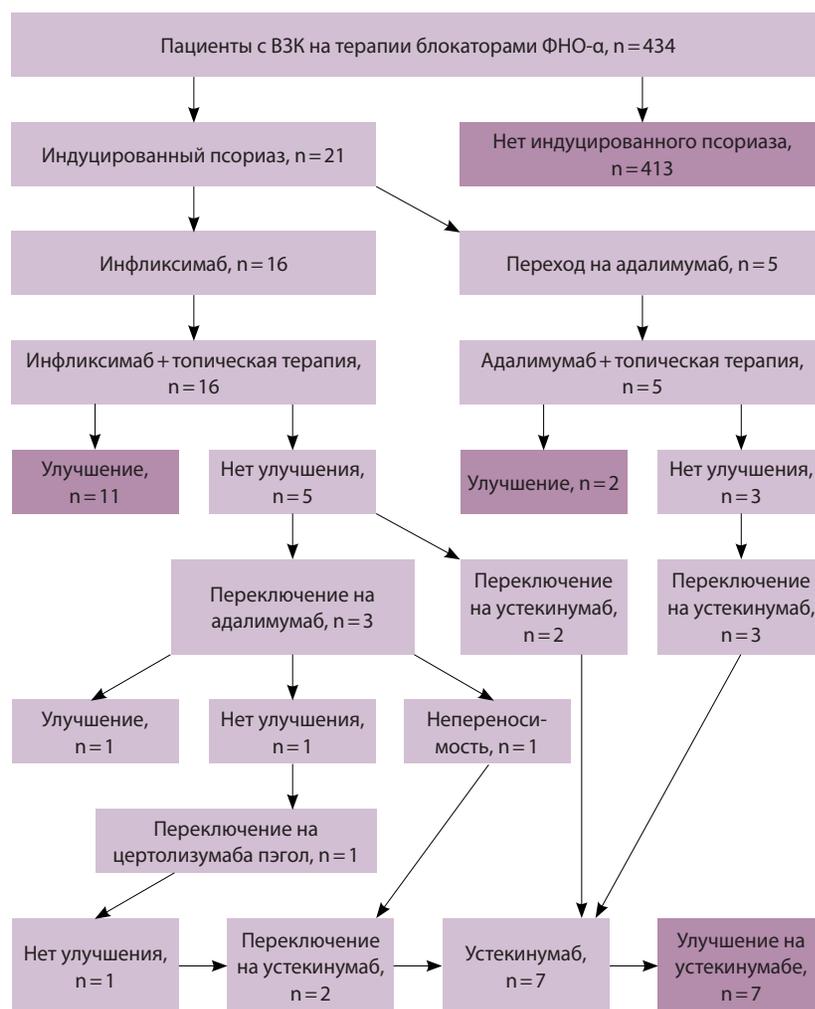


Рис. 1. Медикаментозно индуцированный псориаз при применении блокаторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α): подходы к терапии [13]; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

помогут в будущем актуализировать клинические рекомендации по тактике ведения данной категории пациентов.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 1999 г.р. В 2014 г. диагностирована болезнь Крона с поражением тощей кишки и наличием осложнений, потребовавших в дебюте заболевания хирургического вмешательства: лапаротомии с разделением внутрибрюшного инфильтрата, резекцией участка тощей кишки с кишечными свищами, стриктурами, наложения энтеро-энтероанастомоза (Монреальская классификация A1L4B3). В послеоперационном периоде назначалась противорецидивная терапия азатиоприном 2,5–3 мг/кг, с хорошей переносимостью. В течение года сохранялась клиническая ремиссия, однако в последующем наблюдалось повышение



Рис. 2. Пациентка с парадоксальным псориазом волосистой части головы: **А** – состояние на фоне приема адалимумаба, **Б** – состояние после отмены адалимумаба и топической терапии комбинированным препаратом (кальципотриол + бетаметазон)

скорости оседания эритроцитов (22 мм/ч), уровня С-реактивного белка (17,1 мг/л), фекального кальпротектина (846 мкг/г), по данным магнитно-резонансной энтерографии – рецидив заболевания в тонкой кишке. В связи с нарастанием воспалительной активности была индуцирована терапия блокатором ФНО- α – адалимумабом с последующим наблюдением в Городском центре диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31». В течение 14 месяцев получала плановую терапию адалимумабом. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия. На контрольном визите: жалобы на появление воспалительных элементов и выпадение волос на затылке.



Рис. 3. Пациент с парадоксальным псориазом: **А, Б** – состояние на фоне приема инфликсимаба, **В** – состояние после отмены инфликсимаба

Дерматологический статус: процесс локализуется на волосистой части головы, преимущественно в затылочной области, представлен бляшками, чешуйко-корками с геморрагическим компонентом, участками выпадения волос (рис. 2А).

Гистологическое исследование: псориазиформная гиперплазия эпидермиса, массивный гиперкератоз с преобладанием участков паракератоза. Роговой слой пропитан нейтрофильными лейкоцитами и остатками их ядер (микроабсцессы Мунро), скопления нейтрофильных лейкоцитов в эпидермисе по типу спонгиозной пустулы Когея. Очаговый спонгиоз. Капилляры в сосочках дермы расширены и извиты. В верхней части дермы очаговые периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. Заключение: гистологические изменения соответствуют парадоксальным псориазиформным высыпаниям, ассоциированным с очаговой алопецией на фоне терапии адалимумабом.

Отмена адалимумаба. Назначена топическая терапия бетаметазоном в сочетании с кальципотриолом с выраженной положительной динамикой (рис. 2Б). Дальнейшая тактика ведения: в случае рецидива болезни Крона (лабораторного и по данным магнитно-резонансной энтерографии) – рассмотрение препарата ГИБТ другого класса (устекинумаб).

Клиническое наблюдение 2

Пациент 1975 г.р., курящий. В 2003 г. диагностирована болезнь Крона, терминальный илеит. Резекция илеоцекального угла по поводу воспалительного инфильтрата и межкишечных свищей, илеоасцендоанастомоз. В течение 6 лет принимал азатиоприн 2,5 мг/кг, с плохим контролем заболевания. В 2009 г. появились эпизоды кишечной непроходимости, верифицирован стеноз в неоилеум. В 2011 г. экстренная операция: резекция 40 см подвздошной кишки по поводу стриктуры, наложен илеотрансверзоанастомоз. По поводу эндоскопического рецидива в неоилеум с 2012 г. индуцирована терапия блокатором ФНО- α инфликсимабом в комбинации с азатиоприном 2,5 мг/кг, достигнута клиническая ремиссия. С декабря 2015 г. в связи с повышением лабораторной и эндоскопической активности интервал инфузий сокращен до 6 недель, с клинико-эндоскопическим ответом. В апреле 2016 г. появились высыпания в области верхних конечностей, туловища.

Дерматологический статус: процесс носит распространенный характер, локализуется на коже верхних и нижних конечностей, туловище, представлен бляшками, папулами с незначительным серебристым шелушением, псориазическая триада положительная (рис. 3А, Б).

Гистологическое исследование: псориазиформная гиперплазия эпидермиса, агранулез,

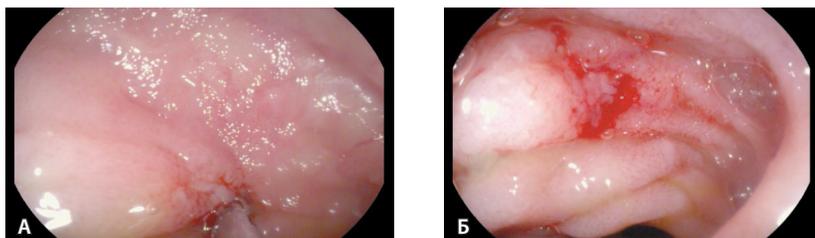


Рис. 4. Рецидив болезни Крона в неоилеум (данные илеоколоноскопии): **А** – изъязвление в зоне анастомоза, **Б** – единичные мелкие язвы в зоне неоилеум

гиперпаракератоз, скопления обломков ядер нейтрофильных лейкоцитов в роговом слое (микроабсцессы Мунро). Очаговый спонгиоз. Сосуды в сосочках дермы расширены, извиты. Спонгиоз фолликулярного эпителия, плотные перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты с экзцитозом лимфоцитов в фолликулярный эпителий. Отложения муцина и лимфоцитарные инфильтраты умеренной плотности вокруг клубочковых отделов потовых желез.

На илеоколоноскопии: единичные афты в зоне анастомоза (i1 по шкале Rutgeerts), следовательно, риск клинического рецидива болезни Крона <20% (рис. 4).

В связи с кожным процессом проведена отмена инфликсимаба, пациент продолжает прием азатиоприна. Отмечена регрессия высыпаний (рис. 3В).

Дальнейшая тактика ведения: в случае прогрессирования эндоскопического рецидива болезни Крона (i2–i3 по шкале Rutgeerts) – рассмотрение препарата ГИБТ другого класса (устекинумаб).

Обсуждение

Воздействие определенных препаратов может вызвать манифестацию или эксацербацию псориатического процесса. Доказана ассоциация с псориазом для β -блокаторов, лития, противомаларийных препаратов, интерферонов, имихимода и тербинафина [15–20]. В случаях с данными группами препаратов латентный период между началом приема лекарственного средства и манифестацией псориаза может быть значительным. Сегодня ряд исследователей предлагают использовать в качестве практического инструмента для определения рисков развития псориаза, связанного с лекарственными препаратами, оценочную шкалу Naranjo [21], однако она не включает современные препараты ГИБТ и малые молекулы. В последнее время появились данные об ассоциации с псориазом для таргетной терапии моноклональными антителами и малыми молекулами, такими как ингибиторы ФНО и янускиназы [22]. Понимание существования потенциального риска развития псориаза, связанного

с лекарственными препаратами, имеет клиническое значение, когда выбор оптимального метода терапии должен проводиться с учетом не только эффективности, но и возможной ассоциации с коморбидной патологией (манифестация и эксацербация псориатического процесса) [23]. Однако в реальной клинической практике дифференциальная диагностика обострения классического псориаза и псориаза, индуцированного лекарственными средствами, – достаточно сложная задача, при этом следует отметить, что по данным гистологического исследования и клинического течения, они имеют определенные различия. Так, парадоксальный псориаз, индуцированный блокаторами ФНО- α , характеризуется девиацией иммунного ответа с повышенной секрецией ИФН 1-го типа, что, в отличие от классического псориаза, не приводит к образованию аутоантител. Анти-ФНО-антитела непосредственно увеличивают способность плазмочитарных дендритных клеток (pDC) синтезировать ИФН 1-го типа путем ингибирования их созревания. Ответ по пути повышенной секреции ИФН 1-го типа, индуцированный блокадой ФНО- α , достаточен для запуска псориатического процесса, который, в отличие от классического псориаза, не индуцирует созревание обычных дендритных клеток (cDC) и последующую активацию аутоиммунных Т-клеток. Таким образом, парадоксальный псориаз является побочным эффектом лечения блокаторами ФНО- α , связанным с повышенной активацией врожденного иммунитета, обусловленным pDC-производным ИФН 1-го типа [24].

В обоих вышеприведенных случаях начало кожных реакций имело место во время поддерживающей терапии блокаторами ФНО- α , что согласуется с данными других авторов [25].

Алгоритм взаимодействия мультидисциплинарной команды по ведению пациентов с болезнью Крона представляется следующим: первым шагом в лечении псориаза, индуцированного блокаторами ФНО- α , становится прекращение введения препарата (в случае длительной глубокой ремиссии болезни Крона) и тщательное наблюдение – постоянный контроль активности болезни Крона. Однако псориазиформные высыпания могут сохраняться и после отмены блокатора ФНО- α . В таких случаях рекомендованы топические стероиды и аналоги витамина D, ультрафиолетовая фототерапия, системные методы лечения (ацитретин, метотрексат и сложные эфиры фумаровой кислоты, а также генно-инженерные препараты с отличным от блокаторов ФНО- α механизмом действия). В случае высокой

активности болезни Крона и невозможности отказа от ГИБТ перспективным в отношении псориазиформного дерматита признается препарат устекинумаб – блокатор ИЛ-12/23, эффективность которого у данной категории пациентов приближается к 100% [13, 26].

Заключение

У пациентов с ВЗК индуцированные блокаторами ФНО- α псориазиформные высыпания (парадоксальное воспаление) встречаются примерно в 5–10% случаев на фоне применения генно-инженерных препаратов – блокаторов ФНО- α . К предикторам можно отнести гендерный признак (преимущественно женщины), курение, повышенный индекс массы тела, образование антинейтрофильных антител, при этом отсутствует корреляция парадоксального воспаления с конкретным препаратом (возникновение высыпаний возможно при применении любого блокатора

ФНО- α : инфликсимаба, адалимумаба или цертолизумаба пэгола).

При развитии медикаментозно индуцированного псориаза первой линией терапии считаются топические кортикостероиды (преимущественно сильной активности: клобетазол, бетаметазон) и комбинированные с кортикостероидами препараты (бетаметазон в сочетании с кальципотриолом). При неэффективности терапии или повторном появлении высыпаний на фоне применения блокаторов ФНО- α высыпания расцениваются как класс-специфический эффект, и рассматривается вопрос о переходе на препарат ГИБТ с иным механизмом действия. В этом случае наиболее показано применение устекинумаба. Наличие коморбидности у пациентов с болезнью Крона и высокого риска возникновения дерматологических реакций на фоне применения ГИБТ предполагает междисциплинарную тактику ведения данной категории больных. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 2):914–20.
- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(1): 307–27. doi: 10.1016/S0889-8553(01)00019-X.
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
- Потекаев НН, Круглова ЛС. Псориатическая болезнь. М.: МДВ; 2014. 264 с.
- Kneilling M, Mailhammer R, Hültner L, Schönberger T, Fuchs K, Schaller M, Bukala D, Massberg S, Sander CA, Braumüller H, Eichner M, Maier KL, Hallmann R, Pichler BJ, Haubner R, Gawaz M, Pfeffer K, Biedermann T, Röcken M. Direct crosstalk between mast cell-TNF and TNFR1-expressing endothelia mediates local tissue inflammation. *Blood.* 2009;114(8):1696–706. doi: 10.1182/blood-2008-11-187682.
- Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(10): 578–82. doi: 10.1038/nrrheum.2009.181.
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
- de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, Shojania K, Martinka M, Dutz JP. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223–31. doi: 10.1001/archderm.143.2.223.
- Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, Linos E, Liao W, Haemel A. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2): 334–41. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.012.
- Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, Chaparro M, Mañosa M, Hinojosa E, Minguez M, Ortiz de Zarate J, Márquez L, Prieto V, García-Sánchez V, Guardiola J, Rodríguez GE, Martín-Arranz MD, García-Tercero I, Sicilia B, Masedo Á, Lorente R, Rivero M, Fernández-Salazar L, Gutiérrez A, Van Domselaar M, López-SanRomán A, Ber Y, García-Sepulcre M, Ramos L, Bermejo F, Gisbert JP; Spanish GETECCU group (ENEIDA project). Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(4):894–901. doi: 10.1097/MIB.0000000000000757.
- Fréling E, Baumann C, Cuny JF, Bigard MA, Schmutz JL, Barbaud A, Peyrin-Biroulet L. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1186–96. doi: 10.1038/ajg.2015.205.
- Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014;63(4):567–77. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302853.
- Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, Lapointe AK, French LE, Vernez M, Gilliet M. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4.
- Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1351–61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.
- Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venere-*



- ol. 2013;27(8):1022–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04656.x.
17. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159–65.
18. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, Maibach HI. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25(1):1–11. doi: 10.1080/15569520500536568.
19. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:59–61. doi: 10.3899/jrheum.090227.
20. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606–15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sander P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
22. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(1):32–8.
23. Armstrong AW. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):963. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1019.
24. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):274–6.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.046.
25. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Meras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, Kolho KL. Skin reactions during anti-TNF α therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1309–15. doi: 10.1097/MIB.000000000000088.
26. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
13. Tillack C, Ehmman LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014;63(4):567–77. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302853.
14. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, Lapointe AK, French LE, Vernez M, Gilliet M. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4.
15. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1351–61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.
16. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):1022–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04656.x.
17. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159–65.
18. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, Maibach HI. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25(1):1–11. doi: 10.1080/15569520500536568.
19. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheum Dis.* 2013;72(4):517–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
9. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, Shojania K, Martinka M, Dutz JP. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223–31. doi: 10.1001/archderm.143.2.223.
10. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, Linos E, Liao W, Haemel A. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):334–41. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.012.
11. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, Chaparro M, Mañosa M, Hinojosa E, Minguez M, Ortiz de Zarate J, Márquez L, Prieto V, García-Sánchez V, Guardiola J, Rodriguez GE, Martín-Arranz MD, García-Tercero I, Sicilia B, Masedo Á, Lorente R, Rivero M, Fernández-Salazar L, Gutiérrez A, Van Domselaar M, López-SanRomán A, Ber Y, García-Sepulcre M, Ramos L, Bermejo F, Gisbert JP; Spanish GETECCU group (ENEIDA project). Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(4):894–901. doi: 10.1097/MIB.0000000000000757.
12. Fréling E, Baumann C, Cuny JF, Bigard MA, Schmutz JL, Barbaud A, Peyrin-Biroulet L. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1186–96. doi: 10.1038/ajg.2015.205.



- matol Suppl. 2009;83:59–61. doi: 10.3899/jrheum.090227.
20. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606–15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
22. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(1):32–8.
23. Armstrong AW. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):963. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1019.
24. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):274–6.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.046.
25. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Meras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, Kolho KL. Skin reactions during anti-TNF α therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1309–15. doi: 10.1097/MIB.000000000000088.
26. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.

Paradoxical psoriasiform inflammatory reaction during the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with Crohn's disease (a review of the literature and presentation of two clinical cases)

L.S. Kruglova¹ • O.B. Shchukina²

Psoriasiform rash (paradoxical inflammation) induced by tumor necrosis factor-alpha (TNF α) inhibitors is observed in about 5–10% of patients with inflammatory bowel diseases treated by these genetically engineered agents. Its predictors include gender (mostly female), smoking, higher body mass index, and formation of anti-neutrophil antibodies. There is no correlation between the paradoxical inflammation and specific agent; the rash can develop with the use of any TNF α inhibitor, such as infliximab, adalimumab, or certolizumab pegol. The first line of treatment for pharmacologically induced psoriasis includes topical corticosteroids (mostly, high potency agents clobetasol and betamethasone) and combination steroid-containing agents (betamethasone+calcipotriol). If this treatment is ineffective or the rash recurs during the use of TNF α inhibitors, the rash is qualified as a class-specific effect, with consideration of switching the patient to a genetically engineered product with another mechanism of action. In such a case, there is a strong indication for ustekinumab. Despite a relatively high incidence of the paradoxical inflammation with TNF α inhibitors and a bulk of published data, some questions remain unanswered. In particular, further studies

are required into the time intervals between the achievement of a clinically significant effect of TNF α inhibitors on the symptoms of inflammatory bowel diseases and the skin rash formation, which means the possibility of treatment withdrawal and change of the treatment strategy, as well as studies on the long-term prognosis of the skin lesions. In this context, clinical case presentation and the accumulated experience would subsequently help to formulate actual clinical recommendations on the management of this patient category.

Key words: inflammatory bowel disease, psoriasis, pharmacologically induced psoriasis, paradoxical psoriasis, tumor necrosis factor-alpha inhibitors, ustekinumab

For citation: Kruglova LS, Shchukina OB. Paradoxical psoriasiform inflammatory reaction during the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with Crohn's disease (a review of the literature and presentation of two clinical cases). *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):522–30. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-522-530.

Received 18 July 2018; accepted 1 August 2018

Larisa S. Kruglova – MD, PhD, Head of Chair of Dermatovenereology and Cosmetology¹
✉ 19–1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 705 69 07. E-mail: kruglovals@mail.ru

Oksana B. Shchukina – MD, PhD, Research Advisor of the Municipal Center for Diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases, Municipal Clinical Hospital # 31²

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests related to the manuscript.

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19–1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Редкий случай лихорадки как основного проявления манифестации болезни Крона

Одинцова А.Х.¹ • Бодрягина Е.С.² • Черёмина Н.А.¹ • Абдулганиева Д.И.^{1,2}

Одинцова Альфия Харисовна – канд. мед. наук, заведующая отделением гастроэнтерологии¹

Бодрягина Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии²

✉ 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 395 34 55.

E-mail: snezenka@rambler.ru

Черёмина Наталья Александровна – врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии¹

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, шеф терапевтической клиники¹, заведующая кафедрой госпитальной терапии²

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии с чередованием периодов обострения и ремиссии, но у части пациентов может наблюдаться фульминантное течение болезни с преобладанием лихорадки. В отдельных случаях на первый план в симптоматике выходят внекишечные проявления заболевания (артрит, сакроилеит, афтозный стоматит). В статье описан клинический случай пациента 3. 46 лет, наблюдавшегося в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Из анамнеза известно, что 1,5 месяца назад после плановой замены съемного протеза на нижней челюсти у пациента появились болезненные изъязвления слизистой оболочки полости рта, был поставлен диагноз декубитальной язвы слизистой полости рта в ретромолярной области справа, исключены онкологические заболевания, проводилась противовоспалительная терапия. Затем присоединилась лихорадка до 39,5 °С, начались боли в животе. Был исключен инфекционный генез лихорадки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало отсутствие в ней свободной жидкости, фиброколоноскопия выявила макроскопические сегментарные эрозивно-язвенные изменения толстой кишки, характерные для болезни Крона. Начата терапия преднизолоном внутривенно, усилена инфузионная терапия, назначены белковые, антибактериальные препараты. На следующий день у пациента усилились боли в животе, присоединилась рвота, не отходили газы; отмечен положительный симптом Щеткина – Блюмберга, артериальное давление было 90/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 120 в минуту. Ультразвуковое

исследование органов брюшной полости показало наличие в ней свободной жидкости, рентгенограмма брюшной полости – наличие расширенных петель с уровнем жидкости. Был установлен диагноз «распространенный перитонит. Перфорация полого органа», проведена срочная лапаротомия, выявлены множественные перфорации ободочной и сигмовидной кишки, разлитой гнойно-фибринозно-каловый перитонит; проведены колэктомия и одностольная илеостомия. Несмотря на интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения, общее состояние пациента продолжало ухудшаться, и через 2 дня после операции на фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности наступил летальный исход. По результатам гистологического исследования фрагмента толстой кишки и на основании данных патологоанатомического вскрытия диагноз болезни Крона был подтвержден. Таким образом, наличие фебрильной лихорадки как ведущего синдрома, без кишечных проявлений, следует включать в дифференциально-диагностический перечень симптомов болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, лихорадка, фульминантное течение, внекишечные проявления, перфорации

Для цитирования: Одинцова АХ, Бодрягина ЕС, Черёмина НА, Абдулганиева ДИ. Редкий случай лихорадки как основного проявления манифестации болезни Крона. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):531–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-531-535.

Поступила 31.07.2018;
принята к публикации 23.10.2018

¹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация



Блезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. Чаще течение болезни представляет собой хронический процесс с чередованием периодов обострения и ремиссии, но у части пациентов может наблюдаться фульминантное течение болезни с преобладанием лихорадки [2]. В отдельных случаях на первый план в симптоматике выходят внекишечные проявления заболевания (артрит, сакроилеит, афтозный стоматит, первичный билиарный цирроз) [3]. Быстрое развитие заболевания часто сопровождается различными осложнениями (перфорация кишечника, перитонит, мегаколон), по поводу которых требуется неотложное хирургическое вмешательство [3].

Цель – представить клинический случай фульминантного течения болезни Крона с лихорадкой как основным проявлением заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент 3, 46 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение клинической больницы с направительным диагнозом «синдром лихорадки. Стоматит. Болезнь Крона?».

Из анамнеза известно, что 1,5 месяца назад после плановой замены съемного протеза на нижней челюсти у пациента появились болезненные изъязвления слизистой оболочки полости рта. По назначению стоматолога проводилась антисептическая, десенсибилизирующая терапия, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, однако положительного эффекта лечение не дало.

Через неделю присоединилось повышение температуры до 39,5 °С по вечерам. Пациент был повторно осмотрен стоматологом, объективно обнаружена следующая картина: на слизистой ретромолярного пространства справа определяется участок эрозии 2,5 см в диаметре, покрытый фибрином, аналогичное образование под языком – резко болезненное. Поставлен диагноз дикубитальной язвы слизистой полости рта в ретромолярной области справа, продолжена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, на фоне которой изъязвления и лихорадка сохранялись. Для исключения онкологического генеза язвенного поражения полости рта была проведена биопсия слизистой оболочки, атипичных клеток выявлено не было. Рекомендована местная антисептическая терапия, снятие коронок нижней челюсти, назначены пероральные антибиотики широкого спектра действия.

Через неделю проводимой терапии лихорадка сохранялась до 39–40 °С, пациента начали беспокоить боли в эпигастрии. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обнаружены эрозии и язвенный дефект до 4 мм в антральном отделе желудка. Амбулаторно была проведена терапия ингибиторами протонной помпы, на ее фоне боль купировалась, однако появился жидкий стул 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. За время болезни произошло значимое снижение массы тела – на 20 кг (отсутствовал съемный протез, боли на слизистой оболочке рта, лихорадка).

Учитывая рецидивирующую фебрильную лихорадку, рефрактерный к лечению стоматит, пациент был направлен на стационарное дообследование, верификацию диагноза и подбор лечения.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан у пациента были жалобы на лихорадку до 40 °С, наличие болезненных язв в ротовой полости, дискомфорт в эпигастрии и околопупочной области, жидкий стул 1–2 раза в сутки. Объективно: состояние средней тяжести за счет лихорадки, похудания. Рост 174 см, вес 77 кг, индекс массы тела 25 (кг/м²). При осмотре полости рта обнаружены болезненные язвы, частично покрытые фибрином, на уздечке языка, деснах. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 92 в минуту. Живот несколько болезненный при пальпации в околопупочной области, симптомы раздражения брюшины отрицательные.

Был поставлен предварительный диагноз «синдром лихорадки. Стоматит. Болезнь Крона?». Пациенту назначены ингибиторы протонной помпы, парацетамол, инфузионная терапия, обработка полости рта антисептическими растворами.

При лабораторном исследовании выявлены следующие изменения: легкая гипохромная анемия – гемоглобин 117 г/л, эритроциты $4,44 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,79, повышение скорости оседания эритроцитов – 53 мм/ч, лейкоцитоз – $11,3 \times 10^9/л$, повышение С-реактивного белка – 1536 мг/л, снижение общего белка – 55 г/л.

Для исключения инфекционного генеза лихорадки были проведены обследования: рентгенография органов грудной клетки и эхокардиоскопия – без патологических изменений; уровень прокальцитонина в норме (0,45 нг/мл), посевы крови и мочи отрицательные. Следует отметить, что при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, проведенном в день поступления пациента, было обнаружено только вздутие кишечника, без изменений во внутренних органах, свободной жидкости в брюшной полости не было. При повторной ЭГДС отмечена положительная

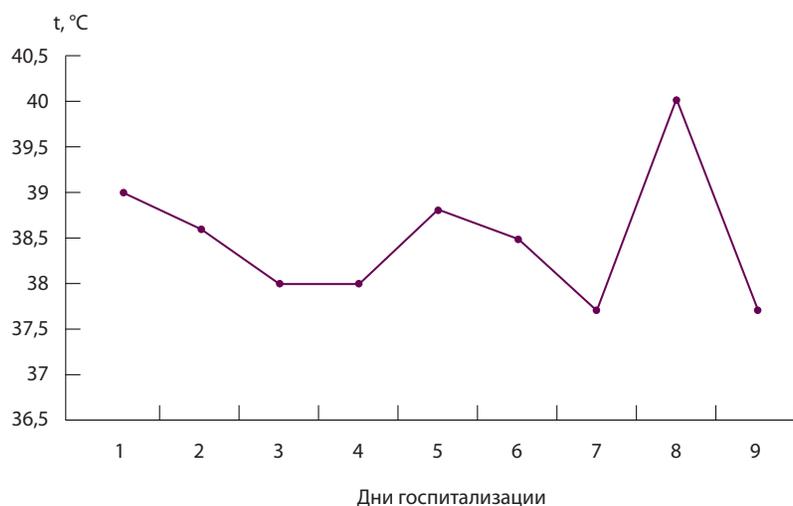


Рис. 1. Температурная кривая пациента 3. во время госпитализации



Рис. 2. Рентгенография органов брюшной полости пациента 3. Визуализируются расширенные петли кишечника с горизонтальным уровнем жидкости (стрелки)

динамика – заживление язвенного дефекта и единичные эрозии антрума до 0,3 см.

Лихорадка и незначительный дискомфорт в эпигастрии сохранялись (рис. 1). Учитывая, что сочетание резистентного эрозивно-язвенного поражения полости рта и лихорадки может быть при болезни Крона, пациенту была проведена фиброколоноскопия. Выявлены сегментарные эрозивно-язвенные изменения всех отделов толстой кишки, характерные для болезни Крона. Пациент начал получать терапию преднизолоном внутривенно, была усилена инфузионная терапия, назначены белковые препараты и антибактериальная терапия.

На следующий день после установления диагноза болезни Крона боль в животе усилилась и приобрела острый, интенсивный характер, присоединилась рвота, не отходили газы; появилось выраженное вздутие живота, печеночная тупость не определялась,

симптом Щеткина – Блюмберга положительный, снизилось артериальное давление до 90/60 мм рт. ст., участился пульс до 120 ударов в минуту. Для верификации перфорации кишечника *cito* было проведено УЗИ органов брюшной полости. Выявлено: вздутие петель кишечника, отсутствие перистальтики, свободная однородная жидкость в правом боковом, подпеченочном пространстве, у нижнего полюса селезенки. Обзорная рентгенография брюшной полости показала резкое вздутие кишечника и наличие расширенных петель с уровнем жидкости (рис. 2).

После совместной консультации с хирургом установлен диагноз «распространенный перитонит. Перфорация полого органа». Проведена срочная лапаротомия: в брюшной полости обнаружено около 500 мл гнойно-фибринозного содержимого во всех отделах; печень, желчный пузырь, желудок, селезенка не увеличены, без признаков воспаления; петли толстой и тонкой кишки расширены, сосуды серозной оболочки инъецированы, на передней стенке сигмовидной кишки имеется перфоративное отверстие размером 2 × 1 см, из которого в брюшную полость поступало кишечное содержимое; также выявлены множественные перфорации ободочной кишки, разлитой гнойно-фибринозно-каловый перитонит. Проведены колэктомия, одностольная илеостомия, санация, дренирование брюшной полости. Пациент был переведен в реанимационное отделение, назначена антибактериальная, инфузионная терапия, белковые препараты, пациент нуждался в вазопрессорной поддержке.

К сожалению, послеоперационный период носил трагический характер – несмотря на интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения, общее состояние пациента продолжало ухудшаться: нарастала гипотензия, увеличивались дозы вазопрессоров, проводилась массивная антибактериальная и инфузионная терапия, переливание эритроцитарной массы. Через 2 дня после операции на фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности наступил летальный исход.

По результатам гистологического исследования фрагмента толстой кишки и согласно данным патологоанатомического вскрытия диагноз болезни Крона был подтвержден, были выявлены также характерные поражения тонкого кишечника. Клинический диагноз: болезнь Крона с поражением толстой и тонкой кишки, тяжелая форма, fulminantное течение, осложненная множественными перфорациями ободочной кишки, разлитым гнойно-фиброзным перитонитом.

Обсуждение и заключение

Типичная клиническая картина болезни Крона на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, у части пациентов на первый



план выходят симптомы, связанные с осложнениями болезни Крона [1]. Возможность поражения любой части желудочно-кишечного тракта, наличие большого количества разнообразных внекишечных проявлений, а также не всегда четкая клиническая картина заболевания могут затруднять его раннюю диагностику и назначение адекватной терапии [4, 5].

В приведенном наблюдении основным клиническим синдромом была фебрильная лихорадка, достигающая значимых цифр – до 40 °С. Язвенное поражение полости рта, появившееся у пациента в дебюте заболевания, совпало по времени с манипуляциями, проводимыми со съёмными протезами, поэтому в течение нескольких недель расценивалось как последствие этих манипуляций.

У пациента отсутствовали какие-либо клинические признаки поражения толстой кишки – не было диареи и выраженного болевого абдоминального синдрома, повышенного газообразования, непереносимости пищи.

Литература

1. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуиных ЕЮ, Варданын АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;(2):7–29.

References

1. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Bolikhov KV, Valuyiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV,

2. Wang G, Ma Y, Chen L, Ma C. Paediatric gastric and intestinal Crohn's disease detected by (18)F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med.* 2014;17(3): 208–10.
3. Kambouri K, Gardikis S, Agelidou M, Vaos G. Local peritonitis as the first manifestation of Crohn's disease in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(2):100–2. doi: 10.4103/0971-9261.129606.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.

5. Грищенко ЕГ, Николаева НН, Николаева ЛВ, Байкова ОА, Чупахина ВА. Трудности диагностики болезни Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013;(6):49–54.
6. Бойко ТИ. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Новости медицины и фармации.* 2010;(18):20–1.
7. Халиф ИЛ. Болезнь Крона: диагностика и лечение. *Consilium Medicum.* 2005;(6): 424–9.
8. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in adults. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9990–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9990.
9. Абдулганиева ДИ, Одинцова АХ, Мухаметова ДД, Бодрягина ЕС, Рамазанова АХ, Черемина НА, Афанасьева ТЮ. Региональный регистр по болезни Крона как инструмент проспективного наблюдения за пациентами. *Практическая медицина.* 2014;(4–1): 17–9.

Известно, что поражения полости рта наблюдаются при болезни Крона в 6–30% случаев [6]. Наиболее часто встречаются афтозный стоматит, язвы и трещины в области губ и на слизистой оболочке полости рта. В ряде случаев эти изменения могут предшествовать возникновению кишечных симптомов [7].

Осложнения болезни Крона обусловлены в основном трансмуральным характером поражения стенки кишки. Перфорация кишечника – одно из них. Ее распространенность в западных странах составляет около 1–2% [3, 8], в России – 3–5% [7, 9]. В описанном нами случае молниеносное развитие воспалительного процесса, проявляющееся лихорадкой и стоматитом, привело к множественным перфорациям ободочной кишки, вторичному разлитому каловому перитониту, что в конечном счете повлекло за собой смерть больного.

Таким образом, наличие фебрильной лихорадки как ведущего синдрома, без кишечных проявлений, следует включать в дифференциально-диагностический перечень симптомов болезни Крона. ☺

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



3. Kambouri K, Gardikis S, Agelidou M, Vaos G. Local peritonitis as the first manifestation of Crohn's disease in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(2):100–2. doi: 10.4103/0971-9261.129606.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
5. Grishchenko EG, Nikolayeva NN, Nikolaeva LV, Baykova OA, Chupakhina VA. Difficulties of diagnostics the Crohn's disease of upper gastrointestinal tract. *Siberian Medical Review.* 2013;(6):49–54. Russian.
6. Boiko TI. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *News of Medicine and Pharmacy.* 2010;(18):20–1. Russian.
7. Khalif IL. Crohn's disease: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2005;(6):424–9. Russian.
8. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in adults. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9990–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9990.
9. Abdulganieva DI, Odintsova AKh, Mukhametova DD, Bodryagina ES, Ramazanov AKh, Cheremina NA, Afanasieva TYu. Regional register of Crohn's disease as a tool for prospective monitoring of patients. *Practical Medicine.* 2014;(4–1):17–9. Russian.

A rare case of fever as the main symptom of Crohn's disease manifestation

A.Kh. Odintsova¹ • E.S. Bodryagina² • N.A. Cheremina¹ • D.I. Abdulganieva^{1,2}

Crohn's disease is a chronic, recurring gastrointestinal tract disease of unknown etiology with alternating periods of exacerbations and remissions; however, some patients can have a fulminant disease with predominance of fever. In some cases, extraintestinal manifestations of the disease (arthritis, sacroiliitis, aphthous stomatitis) come to the fore. This paper presents a clinical case of a 46 years old patient Z., who was treated in the Republican Clinical Hospital (Kazan, Russia). His past history was remarkable for a painful ulceration of the oral mucosa about 1.5 months ago, after a planned replacement of a removable prosthesis on the lower jaw. The patient was diagnosed with "decubital ulcer of the oral mucosa in the right retro-molar area"; malignancies were excluded, and anti-inflammatory therapy was initiated. Then he had fever of up to 39.5 °C and abdominal pains. The infectious causes of fever were excluded, abdominal ultrasound showed no free fluid in the abdominal cavity, and macroscopic segmental erosive-ulcerative changes of the colon, specific for Crohn's disease were found at colonoscopy. Intravenous prednisolone was initiated, with augmentation of infusions and administration of protein and antibacterials. The next day abdominal pain became more severe, with vomiting, abdominal distension, Blumberg's sign; blood pressure was 90/60 mm Hg and heart rate 120 beats per

minute. Abdominal ultrasound showed free fluid in the abdominal cavity; dilated intestine loops with horizontal fluid levels were seen at X-ray. The diagnosis was "advanced peritonitis, hollow organ perforation", and emergency laparotomy was performed that showed multiple perforations of the colon and sigmoid, diffuse fibrinous-purulent fecal peritonitis. Colectomy and end ileostomy were performed. Despite intensive therapy in the intensive care unit, the patient's general condition continued to worsen, and two days after the operation, with deterioration of cardiovascular failure, he died. Based on the histological examination of the colon and the autopsy results, the diagnosis of Crohn's disease was confirmed. Thus, the presence of febrile fever, as the leading syndrome, without any intestinal symptoms, should be included in the differential diagnostic list of symptoms of Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, fever, fulminant course, extraintestinal manifestation, perforation

For citation: Odintsova AKh, Bodryagina ES, Cheremina NA, Abdulganieva DI. A rare case of fever as the main symptom of Crohn's disease manifestation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):531–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-531-535.

Received 31 July 2018; accepted 23 October 2018

Alfiya Kh. Odintsova – MD, PhD, Head of the Department of Gastroenterology¹

Evgeniya S. Bodryagina – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy²

✉ 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 395 34 55. E-mail: snezenka@rambler.ru

Natal'ya A. Cheremina – MD, Gastroenterologist, Department of Gastroenterology¹

Diana I. Abdulganieva – MD, PhD, Professor, Chief of the Therapeutic Clinic¹, Head of the Chair of Hospital Therapy²

¹ Republican Clinical Hospital, Department of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, 420064, Russian Federation

² Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.



Клиническое наблюдение

Гломерулонефрит как вариант внекишечного проявления язвенного колита

Барышева О.Ю.¹ • Атаманова А.С.² • Самусенко А.А.¹ • Стратегопуло В.А.² • Лютая Е.А.² • Везикова Н.Н.¹ • Егорова К.Е.¹

Барышева Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института¹
✉ 185019, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Пирогова, 3, Российская Федерация.
Тел.: +7 (911) 412 37 29.
E-mail: hosptherapy@mail.ru

Атаманова Алина Сергеевна – врач нефрологического отделения²

Самусенко Алла Анатольевна – ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института¹

Стратегопуло Виктор Александрович – заведующий нефрологическим отделением²

Лютая Елена Арсентьевна – врач нефрологического отделения²

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института¹

Егорова Ксения Евгеньевна – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии Медицинского института¹

Актуальность изучения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – язвенного колита, болезни Крона – объясняется растущей заболеваемостью и распространенностью, широким спектром внекишечных проявлений. Статья посвящена обсуждению вариантов поражения почек при ВЗК. Поражение почек при ВЗК относится к редким случаям внекишечных проявлений. Оно может быть обусловлено единым с ВЗК иммунологическим механизмом и непосредственно связано с воспалительной активностью в кишечнике, а может не зависеть от иммунологической активности заболевания кишечника и быть связано с метаболическими нарушениями, которые развиваются при ВЗК. Наконец, поражение почек при ВЗК может возникать вследствие побочных эффектов лекарственной терапии. В качестве примера описан случай развития мезангиопролиферативного гломерулонефрита как внекишечного проявления язвенного колита, обсуждаются сложности терапии и эффективность генно-инженерной биологической терапии голимумабом.

Предложен алгоритм дифференциальной диагностики поражения почек у больных с язвенным колитом и болезнью Крона для реальной клинической практики. Даны рекомендации по наблюдению пациентов с ВЗК как больных из группы риска по развитию хронической болезни почек.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, поражение почек, тубулоинтерстициальный нефрит, нефролитиаз, гломерулонефрит, голимумаб, дифференциальный диагноз, наблюдение

Для цитирования: Барышева ОЮ, Атаманова АС, Самусенко АА, Стратегопуло ВА, Лютая ЕА, Везикова НН, Егорова КЕ. Гломерулонефрит как вариант внекишечного проявления язвенного колита. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):536–41. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-536-541.

Поступила 19.07.2018;
принята к публикации 07.08.2018

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; 185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск, проспект Ленина, 33, Российская Федерация

² ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; 185019, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Пирогова, 3, Российская Федерация



В последние годы растет интерес как практикующих врачей, так и исследователей к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), в том числе к их внекишечным проявлениям. Спектр внекишечных проявлений ВЗК довольно широкий [1–2]. К ним могут быть отнесены и поражения почек с частотой развития хронической болезни почек и почечной недостаточности, оцениваемой в 2–15% [3].

Один из вариантов поражения почек – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, возникающий вследствие длительного приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты. Признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита наблюдаются у 23% больных, постоянно принимающих такие препараты [4]. Патологическое воздействие на почку реализуется посредством вазоспастических реакций, прямого тубулотоксического действия, активации коллагенообразования (усиливается синтез коллагена 1-го типа), цитокиновой активации с сосудистым ремоделированием, стимулированием эпителиально-мезенхимального перехода и атрофией эпителия канальцев [5] и не связано напрямую с воспалительной активностью ВЗК.

Другой вариант – нефролитиаз как неаутоиммунное внекишечное проявление. Есть отдельные публикации о возможной связи заболеваний органов пищеварения с нефролитиазом. По данным Т.М. Reynolds, у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом гиперкальциурия, сопровождающаяся нефролитиазом, встречается на 8,6% чаще по сравнению с общей популяцией, что, по мнению автора, можно объяснить повышением абсорбции кальция в кишечнике [6]. Обсуждается также роль дегидратации и увеличения всасывания оксалатов. Оксалатные камни почек обычно встречаются у пациентов с поражением терминального отдела подвздошной кишки или его отсутствием и обусловленной этим мальабсорбцией жиров. Жирные кислоты остаются не абсорбированными в просвете кишки и там, связываясь с кальцием, образуют нерастворимые мыла. Это мешает кальцию связываться с поступающими с пищей оксалатами. Свободные оксалаты всасываются в толстой кишке, выделяются с мочой и выпадают в осадок с мочевым кальцием, образуя камни. Кроме того, имеет значение наследственная предрасположенность к нефролитиазу [7].

Еще один вариант внекишечного проявления ВЗК, обусловленный длительным воспалением и метаболическими нарушениями, – АА-амилоидоз почек. В одном из сообщений

А. Guardiola-Arévalo и соавт. (2011) описаны 4 клинических наблюдения вторичного амилоидоза, развившегося у пациентов с болезнью Крона и диагностированного в отделениях воспалительных заболеваний кишечника в Испании. Частота этого осложнения у пациентов с болезнью Крона составила 0,68%. При этом случаев развития амилоидоза у пациентов с язвенным колитом в испанском регистре больных ВЗК не отмечено. Во всех 4 случаях клинической картиной амилоидоза был нефротический синдром. Трое пациентов ответили на медикаментозное и хирургическое лечение болезни Крона и терапию колхицином, что улучшило функцию почек, в 1 случае потребовался гемодиализ и трансплантация почки [8]. Длительное течение активных форм ВЗК, прежде всего пенетрирующей (свищевой) формы болезни Крона, особенно при недостаточно эффективной терапии, признано фактором, повышающим риск развития амилоидоза почек.

Гломерулонефрит можно отнести к редким внекишечным проявлениям как язвенного колита, так и болезни Крона. L. Lakatos и соавт. при описании результатов 25-летнего исследования с динамическим наблюдением больных с ВЗК в Венгрии приводят всего 3 случая гломерулонефрита (1 при язвенном колите и 2 при болезни Крона) [9]. В этой же публикации упоминается более ранняя работа D.S. Pardi и соавт., посвященная вопросу урологических и нефрологических осложнений ВЗК, с указанием, что в литературе встречается лишь описание клинических случаев данной сочетанной патологии [10].

В литературе можно найти описание мембранозной нефропатии, ассоциированной с семейным язвенным колитом, у 12-летней девочки [11], а также случай мембранозной нефропатии у 69-летней женщины (язвенный колит был диагностирован спустя 3 года после дебюта нефрогического синдрома) [12].

В опубликованной в 2014 г. работе O. Warling и соавт. указано, что авторы нашли лишь 6 случаев мембранозного гломерулонефрита при язвенном колите. Кроме того, высказано предположение о возможной роли рецептора фосфолипазы А2 в патогенезе мембранозного гломерулонефрита, ассоциированного с язвенным колитом [13].

Приводим наше наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больной С., 21 год, в 2014 г. впервые отметил учащение стула до 3–4 раз в сутки с примесью крови,

периодические боли в животе, лихорадки не было. В дебюте заболевания потеря массы тела 5 кг.

Находился в хирургическом отделении ГБУЗ РК «Детская республиканская больница». При фиброколоноскопии – выраженный отек и гиперемия слизистой оболочки толстой кишки, сосудистый рисунок смазан, распространенные мелкие петехиальные высыпания и эрозии во всех отделах кишки, язв нет. На тот момент анализ мочи без особенностей, креатинин 120 мкмоль/л. С ноября 2014 до января 2015 г. принимал месалазин (препарат Салофальк) 1,5–2 г/сут, в последующем препарат не принимал в связи с невозможностью купить.

Ухудшение в феврале 2015 г. – после зимней сессии учащение стула до 6 раз в сутки с кровью, лихорадка до фебрильных цифр. С-реактивный белок (СРБ) 58,5 мг/л, анализ кала на скрытую кровь – реакция положительная. Доза месалазина увеличена до 4 г в сутки, боли в животе купированы, стул 2–3 раза в сутки, кашицеобразный, без примесей.

В июле 2015 г. СРБ 38 мг/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 28 мм/ч, доза месалазина – 2 г/сут.

С февраля 2016 г. в анализе мочи констатируется стойкая лейкоцитурия, начато дополнительное обследование. При посеве мочи микрофлоры не выявлено, посев на кислотоустойчивые бактерии отрицательный. Обследован на заболевания, передающиеся половым путем, – не выявлены. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек, органов малого таза – без патологических изменений, в том числе нет данных за нефролитиаз.

Отмечен рост креатинина до 189 мкмоль/л, в связи с чем в марте 2016 г. госпитализирован в нефрологическое отделение ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» для дообследования. При обследовании в повторных анализах мочи выявлена стойкая лейкоцитурия, суточная потеря белка составила 0,39 г/сут при диурезе 1,3 л. Повышение уровня креатинина до 212 мкмоль/л. СРБ 8 мг/л. При фиброколоноскопии – тотальное поражение кишечника в программе язвенного колита в стадии обострения. Гистологическое заключение: текущее обострение язвенного колита.

По результатам проведенного обследования пациента сложилось следующее диагностическое представление: возможно наличие тубулоинтерстициального нефрита вследствие приема препаратов месалазина, также вероятно наличие хронического гломерулонефрита, учитывая развитие признаков поражения почек на фоне обострения язвенного колита. Отменен месалазин. Для уточнения диагностического представления принято решение о выполнении диагностической нефробиопсии, при морфологическом исследовании – картина мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. Принято решение о начале терапии

преднизолоном, с 22.08.2016 начат прием преднизолона 50 мг/сут перорально, терапия в полной дозе в течение 3 недель. Достигнута положительная динамика обострения язвенного колита: стул до 2 раз в день, оформленный, без примесей крови, болей в животе, лихорадки нет. Отмечено снижение уровня креатинина до 160 мкмоль/л, стойкое исчезновение лейкоцитурии.

Амбулаторно состояние оставалось стабильным до отмены преднизолона. После отмены преднизолона вновь учащение стула до 5–6 раз в сутки, эпизодически с примесью крови.

В течение недели (находился в Санкт-Петербурге, где учился) не посещал занятия по причине ежедневной лихорадки без катаральных явлений.

При лабораторном контроле СОЭ 90 мм/ч, СРБ 132 мг/л, в моче вновь лейкоцитурия, протеинурия 0,2 г/л, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕPI 48 мл/мин.

Клиническая картина язвенного колита с тотальным рецидивирующим течением, стероидзависимого, среднетяжелой атаки, с внекишечными проявлениями (мезангиопролиферативный гломерулонефрит, хроническая болезнь почек 3а стадии (скорость клубочковой фильтрации 48 мл/мин)).

В апреле 2017 г. возобновлен прием преднизолона в дозе 50 мг в сутки, терапия в полной дозе в течение 2 недель, на этом фоне отмечена быстрая отчетливая положительная динамика в виде нормализации температуры тела, нормализации стула.

Учитывая наличие рецидивирующего течения тотального язвенного колита с внекишечным проявлением в виде стероидзависимого гломерулонефрита, принято решение об инициации генно-инженерной биологической терапии. Решение обсуждено на комиссии по отбору пациентов на генно-инженерную биологическую терапию, выбран голимуаб (препарат Симпони).

05.04.2017 – выполнено первое введение 200 мг голимуаба подкожно.

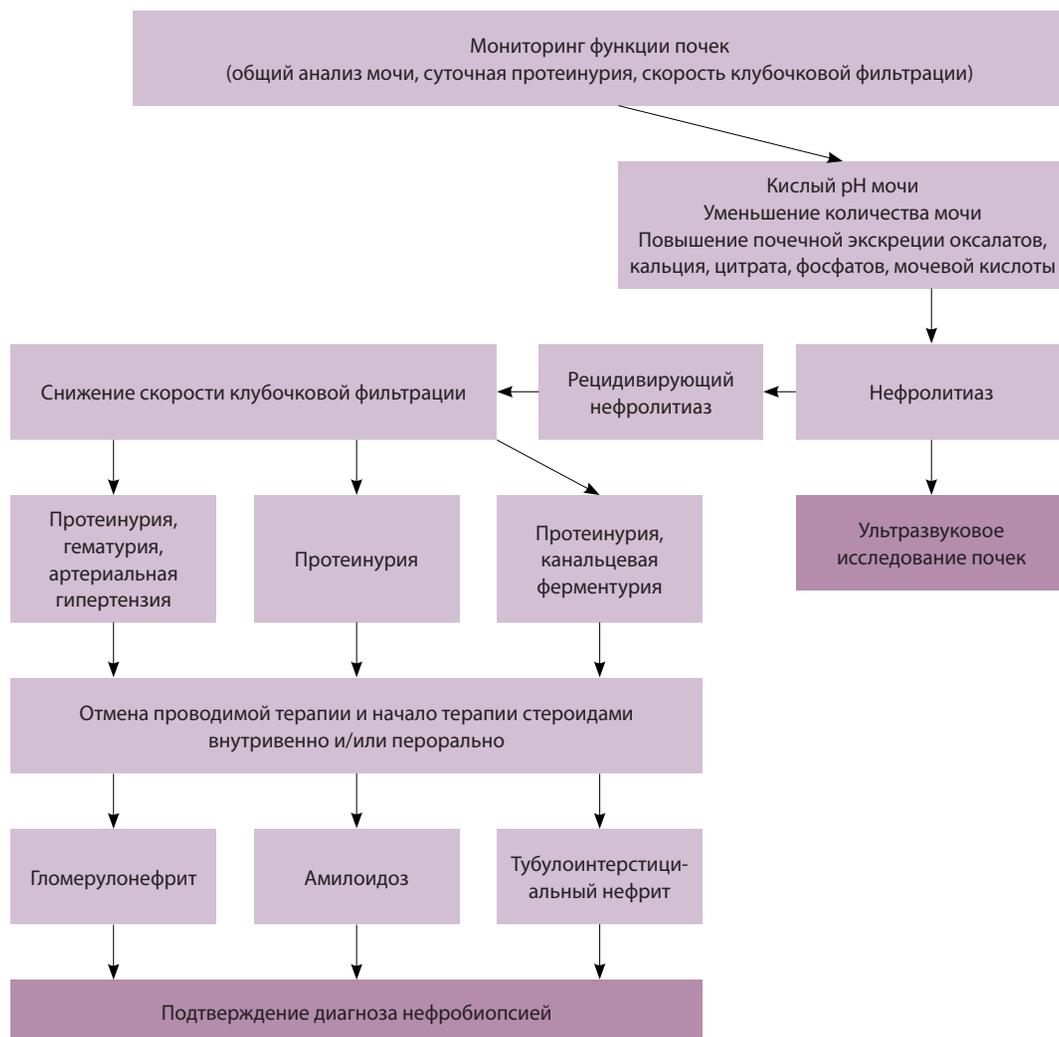
19.04.2017 – второе введение 100 мг голимуаба подкожно.

В последующем введения 50 мг голимуаба 1 раз в 4 недели по настоящее время.

Последняя госпитализация 23–24.05.2018. Жалоб нет. СОЭ по Вестергрену 4 мм/ч. СРБ 0,5 мг/л. Эритроциты 5,36 Т/л, гемоглобин 152 г/л. Калий 4,0 ммоль/л, мочевины 4,6 ммоль/л, креатинин 123,8 мкмоль/л, мочевая кислота 261,7 мкмоль/л, белок общий 77,0 г/л, железо сыворотки 19,0 мкмоль/л. Планируется контрольная фиброколоноскопия.

Обсуждение

Вышеприведенный клинический пример демонстрирует особенности течения язвенного



Алгоритм диагностического подхода к поражению почек при воспалительных заболеваниях кишечника (адаптировано по [14])

колита, дебютировавшего у пациента в возрасте 17 лет, с развитием редкого внекишечного проявления – мезангиопролиферативного гломерулонефрита, подтвержденного данными морфологического исследования нефробиоптатов. Терапия голимумабом (препаратом Симпони) оказалась эффективной в отношении поражения как кишечника, так и почек, что выразилось, в частности, в восстановлении функции почек. Несомненно, в ведении этого больного важное значение сыграл мультидисциплинарный подход (нефрологическое отделение ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» имеет в своей структуре гастроэнтерологические койки и специализируется на ведении больных с ВЗК).

Заключение

В качестве заключения предлагаем практикующим врачам алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики поражения почек у больных с язвенным колитом и болезнью Крона (рисунок).

В соответствии с Национальными рекомендациями по хронической болезни почек, больные ВЗК могут быть отнесены к группе риска развития хронической болезни почек и минимум один раз в год должны пройти обследование в следующем объеме: общий анализ мочи, определение уровня сывороточного креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации, ультразвуковое исследование почек [15]. ©

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуиких ЕЮ, Варданын АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59): 6–30.
2. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуиких ЕЮ, Варданын АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;2(60):7–29.
3. Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Болезнь Крона. Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2017 [Интернет]. Доступно на: <https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-крона/15032>.
4. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536–9. doi: 10.1136/gut.51.4.536.
5. Шилов ЕМ, Батюшин ММ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического тубулоинтерстициального нефрита [Интернет]. 2015. Доступно на: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-диагностике-и-лечению-хронического-тубулоинтерстициального-нефрита1.pdf>.
6. Reynolds TM. ACP Best Practice No 181: Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis. *J Clin Pathol*. 2005;58(2):134–40. doi: 10.1136/jcp.2004.019588.
7. Новик ГА, Ривкин АМ. Оксалатно-кальцевая кристаллурия – основа возникновения оксалатной нефропатии и уролитиаза. Лечащий врач [Интернет]. 2013;(10). Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435838/>.
8. Guardiola-Arévalo A, Alcántara-Torres M, Valle-Muñoz J, Lorente-Poyatos RH, Romero-Gutiérrez M, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Martínez A, Carrobbles-Jiménez JM. Amyloidosis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(5):268–74. English, Spanish.
9. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300–7. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
10. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(4):504–14. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.156_b.x.
11. Ridder RM, Kreth HW, Kiss E, Gröne HJ, Gordjani N. Membranous nephropathy associated with familial chronic ulcerative colitis in a 12-year-old girl. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9): 1349–51. doi: 10.1007/s00467-005-1986-6.
12. Makhloogh A, Fakheri H. Membranous glomerulonephritis associated with ulcerative colitis. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(2):102–4.
13. Warling O, Bovy C, Coimbra C, Noterdaeme T, Delwaide J, Louis E. Overlap syndrome consisting of PSC-AIH with concomitant presence of a membranous glomerulonephritis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4811–6. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4811.
14. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):226–35. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv138.
15. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Бобкова ИН, Швецов МЮ, Цыгин АН, Шутов АМ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.

References

1. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuisikhk EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigorev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyarin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2017;1(59): 6–30. Russian.
2. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuisikhk EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigorev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyarin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017;2(60):7–29. Russian.
3. Republican center of health development of the Ministry of health of the Republic of Kazakhstan. Crohn's disease. Version: Clinical protocols of MH RK – 2017 [Internet]. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-крона/15032>.



com/disease/болезнь-крона/15032. Russian.

4. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536–9. doi: 10.1136/gut.51.4.536.
5. Shilov EM, Batyushin MM. Clinical guide on diagnostics and treatment chronic tubulointerstitial nephritis [Internet]. 2015. Available from: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-диагностике-и-лечению-хронического-тубулоинтерстициального-нефрита1.pdf>. Russian.
6. Reynolds TM. ACP Best Practice No 181: Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis. *J Clin Pathol*. 2005;58(2):134–40. doi: 10.1136/jcp.2004.019588.
7. Novik GA, Rivkin AM. Calcium oxalate crystaluria – the basis of oxalate nephropathy and urolithiasis occurrence. *Lechashchiy vrach*

[Internet]. 2013;(10). Available from: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435838/> Russian.

8. Guardiola-Arévalo A, Alcántara-Torres M, Valle-Muñoz J, Lorente-Poyatos RH, Romero-Gutiérrez M, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Martínez A, Carrobes-Jiménez JM. Amyloidosis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(5):268–74. English, Spanish.
9. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300–7. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
10. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(4):504–14. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.156_b.x.
11. Ridder RM, Kreth HW, Kiss E, Gröne HJ, Gordjani N. Membranous nephropathy associated with familial chronic ulcerative colitis in

a 12-year-old girl. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9):1349–51. doi: 10.1007/s00467-005-1986-6.

12. Makhloogh A, Fakheri H. Membranous glomerulonephritis associated with ulcerative colitis. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(2):102–4.
13. Warling O, Bovy C, Coimbra C, Noterdaeme T, Delwaide J, Louis E. Overlap syndrome consisting of PSC-AIH with concomitant presence of a membranous glomerulonephritis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4811–6. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4811.
14. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):226–35. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv138.
15. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MY, Tsygin AN, Shutov AM. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115. Russian.

Glomerulonephritis as a variant of extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis

O.Yu. Barysheva¹ • A.S. Atamanova² • A.A. Samusenko¹ • V.A. Strategopulo² • E.A. Lyutaya² • N.N. Vezikova¹ • K.E. Egorova¹

Studies of inflammatory bowel diseases (IBD), such as ulcerative colitis and Crohn's disease, is highly relevant due to their growing incidence and prevalence, and a wide range of extra-intestinal manifestations. The paper deals with the discussion of renal damage types in IBD. Renal damage in IBD refers to rare cases of extra-intestinal manifestations and could both originate by the immunological mechanism common with IBD and directly related to inflammatory activity in the intestine, as well as be unrelated to the immunological activity of the bowel disease and be associated with metabolic disorders that develop in IBD. Finally, kidney damage in IBD can be caused by side effects of treatments. As an example, we present a case of mesangioproliferative glomerulonephritis as an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis and discuss the challenges of therapy and the effectiveness of genetically engineered biological agent golimumab. An algorithm for the

differential diagnosis of the renal damage in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease is proposed to be used in real clinical practice, with recommendations for monitoring of patients with IBD as those at risk for the development of chronic kidney disease.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, kidney damage, tubulointerstitial nephritis, nephrolithiasis, glomerulonephritis, golimumab, differential diagnosis, observation

For citation: Barysheva OYu, Atamanova AS, Samusenko AA, Strategopulo VA, Lyutaya EA, Vezikova NN, Egorova KE. Glomerulonephritis as a variant of extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):536–41. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-536-541.

Received 19 July 2018; accepted 07 August 2018

O'ga Yu. Barysheva – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Medical Institute¹
 ☒ 3 Pirogova ul., Petrozavodsk, 185019, Republic of Karelia, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 412 37 29. E-mail: hosptherapy@mail.ru

Alina S. Atamanova – MD, Physician, Department of Nephrology²

Alla A. Samusenko – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Medical Institute¹

Viktor A. Strategopulo – MD, Head of Department of Nephrology²

Elena A. Lyutaya – MD, Physician, Department of Nephrology²

Natal'ya N. Vezikova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Medical Institute¹

Kseniya E. Egorova – MD, Clinical Ordinator, Chair of Hospital Therapy, Medical Institute¹

¹ Petrozavodsk State University; 33 Lenina prospekt, Petrozavodsk, 185910, Republic of Karelia, Russian Federation

² V.A. Baranov Republican Hospital; 3 Pirogova ul., Petrozavodsk, 185019, Republic of Karelia, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests related to the manuscript.



Клиническое наблюдение

Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы (описание клинического случая)

Дубцова Е.А.¹ • Винокурова Л.В.¹ • Никольская К.А.¹ • Кирюкова М.А.¹ • Бордин Д.С.^{1,2}

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

✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 304 00 60. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

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

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

Кирюкова Мария Анатольевна – клинический ординатор¹

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры²

Дифференциальная диагностика хронического панкреатита (ХП) и рака поджелудочной железы (РПЖ) – острая проблема клинической практики, учитывая общность факторов риска развития этих заболеваний (курение, ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность), а также высокую вероятность возникновения РПЖ на фоне ХП давностью 2–3 года, многократно возрастающую в случае генетически обусловленного ХП. В статье приведен клинический пример развития РПЖ у мужчины 60 лет спустя 3 года от начала проявлений ХП. Заболевание дебютировало с эпизода острого панкреатита, который был купирован в стационаре. Через 2 года развился острый деструктивный панкреатит, осложнившийся тромбозом воротной вены, формированием псевдокисты. В дальнейшем произошел разрыв постнекротической кисты с истечением содержимого в брюшную полость, проведено хирургическое лечение. Дифференциальная диагностика между ХП и РПЖ проводилась на всех этапах обследования и лечения. Однако после купирования процессов воспаления наступил период мнимого благополучия, на фоне которого развился

РПЖ. Приведенное клиническое наблюдение призвано акцентировать внимание врачей при проведении дифференциальной диагностики на важности тщательного сбора анамнеза, использования мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием и эндоскопической ультрасонографии с эластографией, а в трудных случаях – на необходимости динамического контроля не реже 1 раза в 3 месяца.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Никольская КА, Кирюкова МА, Бордин ДС. Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы (описание клинического случая). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):542–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-542-549.

Поступила 10.08.2018;
принята к публикации 09.10.2018

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

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



В последние годы во всем мире отмечается тенденция роста заболеваемости раком поджелудочной железы (РПЖ). Так, в США РПЖ занимает четвертое место среди ведущих причин смерти от онкологических заболеваний, а к 2030 г., согласно прогнозам, он выйдет на третье место, что связывают с отсроченной диагностикой и медленным прогрессом методов лечения [1].

В структуре онкологических заболеваний в России в 2012 г. на долю РПЖ у мужчин приходилось 3,2% (10-е место), у женщин – 2,7% (13-е место). При этом за 10 лет прирост показателя заболеваемости РПЖ составил 3,5% у мужчин и 15,6% у женщин [2]. РПЖ считается одним из самых неблагоприятно протекающих злокачественных новообразований с общей 5-летней выживаемостью, не превышающей 6%. Такая ситуация обусловлена тем, что заболевание в основном диагностируют, когда уже имеются локальные и отдаленные метастазы и лишь небольшой процент больных подлежит хирургическому лечению. Но даже среди пациентов с резектабельной опухолью, получающих лечение в экспертных центрах, 5-летняя выживаемость достигает всего 25%. Кроме того, РПЖ в значительной степени устойчив к общей лучевой и химиотерапии, что делает прогноз еще более неблагоприятным [1, 3].

К факторам риска РПЖ относят табакокурение, особенности питания, сахарный диабет 2-го типа и хронический панкреатит (ХП) [2, 4]. Большинство исследователей уверены: генетически обусловленный ХП – сильный фактор риска развития РПЖ [5]. При ХП риск возникновения РПЖ выше, чем в популяции, в 20 раз, а при наследственном – в 50–60 раз [6–9]. Наиболее высокий риск развития аденокарциномы имеют пациенты с наследственным (генетически обусловленным) панкреатитом, манифестировавшим в раннем возрасте (в детстве). У пациентов с генетически обусловленным панкреатитом кумулятивный риск развития аденокарциномы в 50, 60 и 75 лет составляет 10, 19 и 54% соответственно [10]. Вероятность развития РПЖ у больных ХП возрастает при сочетании мутации *K-ras* и молекулярных факторов риска. Частота мутаций нарастает при злокачественной трансформации эпителия, практически достигая 100% при раке [11, 12].

Вместе с тем данные о влиянии ХП на риск развития РПЖ противоречивы. В одном эпидемиологическом исследовании длительно текущий ХП рассматривается как предиктор развития РПЖ [4]. По другим данным, риск развития

РПЖ у больных ХП уменьшается с увеличением длительности заболевания. Так, по результатам исследования, проведенного в двух центрах и включившего 4515 больных, установлено, что при более коротком анамнезе панкреатита относительный риск РПЖ выше: при анамнезе менее 3 лет риск составил 29%, от 3 до 10 лет – 2,6%, более 10 лет – 1,8% ($p < 0,001$) [13]. Метаанализ 13 исследований, объединивший данные 3579 пациентов, также показал более высокий относительный риск развития РПЖ у больных с более коротким анамнезом ХП [14]. Наблюдение за пациентами в течение 5 лет с момента установления диагноза ХП выявило 8-кратное повышение риска развития РПЖ, при этом наибольший риск отмечен в первые 2 года [15].

Известно, что ХП и РПЖ имеют общие факторы риска, например, табакокурение [16, 17]. Его роль доказана во многих исследованиях, особенно для так называемых злостных курильщиков (более 35 сигарет в сутки) [18]. Что касается алкоголя, J.M. Genkinger и соавт. не получили убедительных данных о том, что употребление 30 г алкоголя в день и более – сильный фактор риска РПЖ [19]. Однако в другом объединенном анализе такая связь обнаружена [20].

Дислипидемия и ожирение могут быть этиологическими факторами ХП. Развивающаяся при ожирении гиперинсулинемия играет определенную патогенетическую роль при РПЖ. Подтверждением тому, что ожирение – самостоятельный этиологический фактор ХП и РПЖ, может быть наличие специфических трансмембранных рецепторов к лептину, которые выявляются не только в жировой ткани, печени, почках, но и в поджелудочной железе, сердце и на поверхности тромбоцитов [21, 22]. Отмечена связь между аденокарциномой протоков поджелудочной железы и вновь развившимся сахарным диабетом в возрасте после 50 лет в первый год выявления заболевания. Риск уменьшается после 5 лет течения диабета. Сахарный диабет типа 3с, связанный с протоковой аденокарциномой, принципиально отличается от такового, обусловленного фибровоспалительной деструкцией или панкреатэктомией. Скорее всего, речь идет о паранеопластическом эффекте посредников, высвобождающихся из опухоли, и диабет в этом случае связан со значительной резистентностью к инсулину [23].

Таким образом, ХП с длительностью заболевания не более 2–3 лет, генетически обусловленный панкреатит, курение, ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность выступают предикторами РПЖ.

Клиническое наблюдение

В отделении патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ наблюдался больной Л., 58 лет. Впервые он был госпитализирован в декабре 2016 г. с жалобами на ноющие боли в эпигастриальной области и левом подреберье, отрыжку воздухом, снижение массы тела на 10 кг за последние 4 месяца.

В анамнезе отмечено длительное употребление крепких алкогольных напитков с частотой 1–3 раза в неделю. Табакокурение отрицает. В 2014 г. впервые появились интенсивные боли в верхних отделах живота, сопровождающиеся рвотой, в связи с чем больной был госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы, где выявлен острый панкреатит. На фоне инфузионной и спазмолитической терапии болевой синдром был купирован, больной выписан в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем диету не соблюдал, продолжал употреблять алкоголь. В июле 2016 г. вновь с клинической картиной острого панкреатита был госпитализирован. При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием выявлены признаки острого деструктивного панкреатита, тотальный тромбоз воротной вены. Отмечена механическая желтуха, в связи с чем проводилась дифференциальная диагностика между опухолевым процессом внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и стриктурой холедоха. При магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием была заподозрена опухоль холедоха, однако при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии данных за билиарную гипертензию и новообразование желчных протоков получено не было. В ноябре 2016 г. в связи со вновь возникшим болевым синдромом, периодической фебрильной лихорадкой с ознобом больной обратился в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ и был направлен на госпитализацию в отделение патологии поджелудочной железы и желчных путей. В биохимическом анализе крови отмечалась гиперамилаземия до 624 Ед/л (референсные значения 28–100), гипермилазурия 1336 Ед/л (0–460). Эластаза кала – 7,8 мкг/г. Кроме того, наблюдались признаки железодефицитной анемии: гемоглобин 10,1 г/л, сывороточное железо – 6,1 мкмоль/л.

Выполнено *ультразвуковое исследование (УЗИ)*. Заключение: увеличение и выраженные диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза. Реканализация тромбоза воротной вены. Умеренное увеличение селезенки. Конкременты желчного пузыря, признаки острого деструктивного калькулезного холецистита. Подозрение на новообразование головки поджелудочной железы, выраженная панкреатическая гипертензия. Постнекротическая киста тела

поджелудочной железы, возможно, с нагноением и прорывом в сальниковую сумку. Воспалительный парапанкреатический инфильтрат. Ультразвуковые признаки пареза кишечника. Свободная жидкость в брюшной полости, преимущественно в малом тазу.

Больной был переведен в хирургическое отделение, где проведено дренирование малого таза под ультразвуковым контролем и холецистостомия. По дренажу из малого таза поступала мутная коричневатая жидкость без запаха, напоминающая содержимое постнекротической кисты поджелудочной железы. Под контролем УЗИ выполнена чреспеченочная пункция желчного пузыря. Получен густой сливкообразный гной желтоватого цвета. По игле полость желчного пузыря контрастирована, желчный пузырь размерами 8 × 3 см, отмечено наличие некоторого количества дефектов наполнения (сладж? конкременты?), затем контраст свободно заполнял нерасширенные желчные протоки и тотчас свободно сбрасывался в двенадцатиперстную кишку. В желчный пузырь под контролем рентгенотелевидения по игле введен мягкий проводник, в просвет желчного пузыря установлен дренаж.

Проводилась инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная терапия с положительной динамикой. В дальнейшем были удалены холецистостома и дренаж из малого таза. На контрольном УЗИ жидкостных скоплений и свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Желчный пузырь без признаков воспаления, содержимое однородное. Учитывая подозрение на новообразование головки поджелудочной железы, пациенту была выполнена МСКТ с внутривенным контрастированием.

Протокол МСКТ: поджелудочная железа правильно расположена, размеры головки – 23 мм, структура неоднородная; паренхима тела практически не прослеживается, выражено истончена, на этом уровне дилатированный главный панкреатический проток до 10 мм; хвост – 16 мм, главный панкреатический проток на уровне хвоста до 3 мм. Плотность паренхимы неоднородная, преимущественно на уровне головки, ближе к перешейку отмечается гиподенсная структура размерами 28 × 21 мм, плотность ближе к жидкостной, при внутривенном контрастировании видимого накопления контрастного вещества не отмечается. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. Заключение: признаки перенесенного панкреонекроза. Компьютерно-томографическая картина изменений на уровне головки поджелудочной железы (ближе к перешейку) в большей степени соответствует опухоли с наличием кистозного компонента. Панкреатическая гипертензия с блоком на уровне головки – перешейка железы. Гепатоспленомегалия. Компьютерно-томографическая картина тромбоза воротной вены. Множественные венозные коллатерали



на уровне ворот печени. Умеренная инфильтрация папанкреатической клетчатки. Варикозное расширение вен нижней трети пищевода.

Развитие множественных извитых венозных коллатералей в результате тромбоза воротной вены и выраженный воспалительный компонент не позволяли на тот момент провести морфологическую верификацию образования поджелудочной железы, поэтому междисциплинарным консилиумом с участием хирургов и онкологов было решено вернуться к вопросу верификации после уменьшения воспалительных явлений. Было рекомендовано продолжить противовоспалительную, антисекреторную, антикоагулянтную и полиферментную терапию.

На фоне лечения состояние больного улучшилось, болевой синдром купирован. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан. В дальнейшем пациент соблюдал диету, не употреблял алкоголь. Абдоминальная боль не беспокоила.

В январе 2017 г. пациент был госпитализирован для проведения пункционной биопсии новообразования головки поджелудочной железы. При первой попытке был получен детрит. При второй попытке получен белый столбик ткани. Результаты *морфологического исследования*: очень мелкие участки соединительной фиброзно-жировой и поперечнополосатой ткани с очаговыми воспалительными инфильтратами. Убедительных признаков злокачественного инфильтративного роста в пределах исследованного материала не обнаружено. Больной чувствовал себя хорошо, жалоб не предъявлял. Был выписан с рекомендациями проведения повторного обследования через 6 месяцев.

По данным *позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией*, от 31.01.2017 признаков патологического метаболически активного процесса, в том числе метаболически активных образований, не выявлено. Отмечены поствоспалительные изменения поджелудочной железы.

В сентябре 2017 г. пациент вновь был планово обследован. Самочувствие больного было хорошим, боли не беспокоили. По результатам клинического и биохимического анализов крови отклонений от референсных значений не отмечено. Онкомаркеры (СЕА, СА19-9) не повышены. Проведенная *эзофагогастродуоденоскопия* выявила: хронический гастрит, умеренно выраженный дуоденит, папиллит, варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. При *УЗИ* обнаружено: увеличение размеров печени, диффузные изменения печени. Признаки реканализованного тромбоза воротной вены. Признаки хронического холецистита, билиарного сладжа. Акустический доступ к органам брюшной полости ограничен. По данным *МСКТ*: новообразования головки поджелудочной железы не выявлено (рис. 1А). Однако в дистальной части хвоста поджелудочной

железы визуализировалось образование (рис. 1Б) с нечеткими контурами, размерами 23×33 мм, изоденное паренхиме поджелудочной железы в нативную фазу исследования, слабо накапливающее контрастный препарат. Образование было расценено как поствоспалительное, однако полностью исключить его злокачественный характер было нельзя, поскольку в январе 2017 г. образование не определялось. В связи с этим больному было рекомендовано наблюдение с повторным обследованием через 3 месяца. Пациент чувствовал себя хорошо, боли не беспокоили, он прибавил в весе и к врачам не обращался.

В апреле 2018 г. пациент обратился в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ с жалобами на ноющие боли в верхних отделах живота, отрыжку воздухом, вздутие и урчание в животе, общую слабость, быструю утомляемость. При пальпации живота отмечалась болезненность в эпигастральной области.

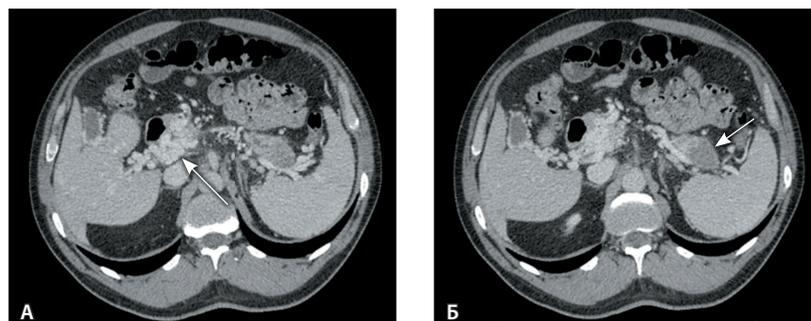


Рис. 1. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (венозная фаза, аксиальная плоскость) визуализируются развитые венозные коллатерали на уровне ворот печени (А, стрелка), образование хвоста поджелудочной железы (Б, стрелка)

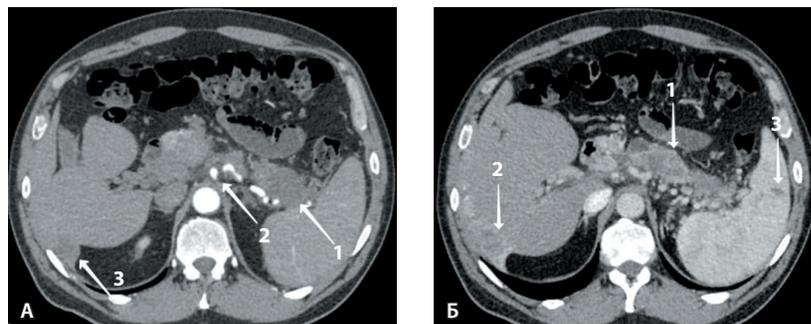


Рис. 2. Повторная мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием, выполненная через 7 месяцев, показала: А – в артериальной фазе, аксиальная плоскость, образование (Cr) тела и хвоста поджелудочной железы с распространением до ворот селезенки с прорастанием в селезеночные сосуды (стрелка 1), опухолевая инфильтрация вокруг чревного ствола и общей печеночной артерии (стрелка 2), метастатический очаг в печени (стрелка 3); Б – в венозной фазе, аксиальная плоскость, панкреатическая гипертензия в хвосте поджелудочной железы с блоком на уровне образования (стрелка 1), метастатическое поражение печени (стрелка 2), очаг в селезенке вторичного генеза (стрелка 3), спленомегалия

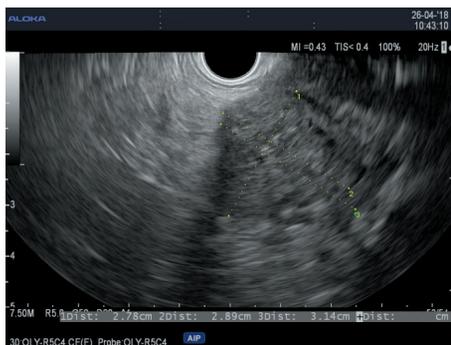


Рис. 3. При эндоскопической ультрасонографии в проекции хвоста поджелудочной железы визуализируется гипозоногенное образование неправильной формы

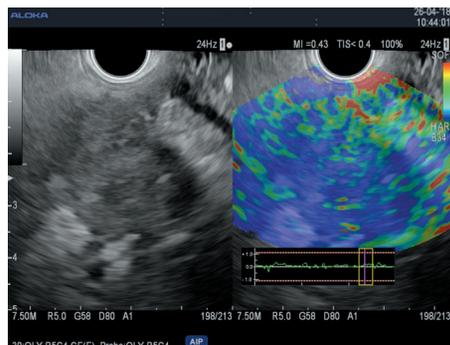


Рис. 4. При эластографии образование имеет гетерогенный рисунок с преобладанием синего цвета

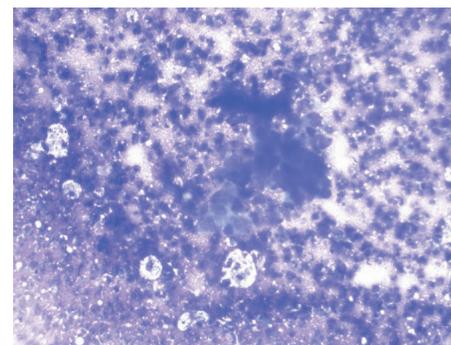


Рис. 5. Протоковая аденокарцинома (M8140/32): плотное скопление клеток с признаками ядерного полиморфизма (увеличение ядер, неровность ядерной мембраны, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, наличие ядрышек). Цитологическое исследование; окраска по Паппенгейму, $\times 100$

В клиническом анализе крови отклонений от нормы не выявлено. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение маркеров холестаза: холестерин – 6,76 ммоль/л (референсные значения 0–5,18), гамма-глутамилтрансфераза – 106 Ед/л (0–55), щелочная фосфатаза – 178,1 Ед/л (30–120). Онкомаркеры – в пределах референсных значений: СЕА – 6,1 нг/мл (0–5), СА19-9 – 24,3 Ед/мл (0–33).

При УЗИ наблюдались признаки увеличения печени и ее диффузных изменений на видимых участках, хронического холецистита, увеличения селезенки. Выраженный пневматоз кишечника. Поджелудочная железа полностью экранирована петлями кишки.

По данным МСКТ: образование хвоста и тела поджелудочной железы (Сг) с распространением до ворот селезенки с прорастанием в селезеночные сосуды (нельзя исключить вовлечение селезенки), опухолевая инфильтрация вокруг чревного ствола и общей печеночной артерии (рис. 2А). Панкреатическая гипертензия в хвосте поджелудочной железы с блоком на уровне образования. Метастатическое поражение печени (вероятно, с вовлечением диафрагмы). Очаг в селезенке вторичного генеза, спленомегалия (рис. 2Б).

Учитывая данные компьютерной томографии, пациенту решено было выполнить эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) с контрастированием и тонкоигольной пункционной биопсией новообразования поджелудочной железы. Протокол ЭУС: паренхима поджелудочной железы ниже средней эхогенности, ячеистой структуры, неоднородная. В проекции хвоста визуализируется гипозоногенное образование неправильной формы (рис. 3) наибольшим размером в доступном для сканирования поперечном сечении 3×2,8 см с четкими неровными контурами, неоднородной эхоструктуры. Признаки

инвазии опухоли в селезеночные сосуды (артерия и вена). При проведении эластографии образование имеет гетерогенный рисунок с преобладанием синего цвета (рис. 4), по данным эластометрии коэффициент эластичности (SR) 45 Ед, что соответствует повышенной плотности выявленного образования. Заключение: сонографические признаки опухоли хвоста поджелудочной железы.

Проведена тонкоигольная пункция новообразования. Цитологическое исследование показало: на фоне гистиоцитов, аморфного и клеточного детрита – железистоподобная структура из клеток с признаками ядерного полиморфизма. Гиперхромные ядра с неравномерной структурой хроматина и неровными контурами ядерной оболочки (рис. 5). Заключение: цитологическая картина соответствует аденокарциноме.

Установлен *заключительный диагноз*. Основной: рак хвоста и тела поджелудочной железы (аденокарцинома) с вовлечением магистральных сосудов, сT4N1M1, стадия IV, 4-я клиническая группа. Сопутствующий: хронический панкреатит I стадии, умеренной степени тяжести, М – ANNHEIM В (10 баллов) [24]. Панкреонекроз от июля 2016 г. Панкреатическая гипертензия. Постнекротические кисты поджелудочной железы, осложненные разрывом постнекротической кисты в свободную брюшную полость от ноября 2016 г. Холецистостомия от 11.11.2016. Реканализованный тромбоз воротной вены. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени.

Больной был направлен на химиотерапевтическое лечение.

Обсуждение

Описанная клиническая ситуация показывает развитие РПЖ через 3 года от начала



панкреатита. В дебюте заболевания – острый панкреатит, в дальнейшем – острый деструктивный панкреатит с осложненным течением, тромбозом воротной вены, формированием псевдокист, разрывом кисты и деструктивным холециститом. Затем – формирование ХП. Дифференциальная диагностика между ХП и раком головки поджелудочной железы проводилась изначально. Пациент на несколько месяцев «выпал» из поля зрения врачей. Под маской осложненного течения ХП в короткие сроки развился рак тела и хвоста поджелудочной железы.

Особенностью представленного клинического случая считаем отсутствие повышения онкомаркеров (СА19-9 и СЕА) как в начальной, так и в генерализованной стадиях РПЖ, что создавало дополнительные трудности при дифференциальной диагностике ХП и РПЖ. Данные литературы свидетельствуют о том, что маркеры опухолей (СА19-9 и СЕА), как правило,

коррелируют с распространенностью РПЖ [25]. При анализе данных 34 исследований, объединивших в совокупности 3125 пациентов с РПЖ и 2061 пациента с ХП, была проведена оценка диагностического значения СА19-9 для дифференциальной диагностики РПЖ и ХП. Оказалось, что уровень данного маркера может быть нормальным у пациентов с локализованным заболеванием, а его высокие уровни наблюдались и при доброкачественных заболеваниях, таких как ХП, особенно при наличии холестаза [26].

Заключение

ХП может выступать предиктором РПЖ. Для установления диагноза необходимо тщательно собирать анамнез, в диагностике использовать такие методы исследований, как МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием, ЭУС с эластографией, а в трудных случаях дифференциальной диагностики – осуществлять динамический контроль не реже 1 раза в 3 месяца. ☺

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Al Haddad AH, Adrian TE. Challenges and future directions in therapeutics for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(11):1499–515. doi: 10.1517/13543784.2014.933206.
2. Котельников АГ, Патютко ЮИ, Трякин АА. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. М.; 2014. 44 с. [Интернет]. Доступно на: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/35.pdf>.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
5. Midha S, Sreenivas V, Kabra M, Chattopadhyay TK, Joshi YK, Garg PK. Genetically determined chronic pancreatitis but not alcoholic pancreatitis is a strong risk factor for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016;45(10):1478–84. doi: 10.1097/MPA.0000000000000684.
6. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis*. 2010;28(2):355–8. doi: 10.1159/000319414.
7. Bartosch-Härlid A, Andersson R. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatology*. 2010;10(4):423–8. doi: 10.1159/000264676.
8. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349–58. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):111–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x.
10. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97–103. doi: 10.1136/gut.2008.149179.
11. Чистяков СС, ред. Онкология для практикующих врачей. М.: КМК, Авторская академия; 2009. 634 с.
12. Crnogorac-Jurcevic T, Gangeswaran R, Bhakta V, Capurso G, Lattimore S, Akada M, Sunamura M, Prime W, Campbell F, Brentnall TA, Costello E, Neoptolemos J, Lemoine NR. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1454–63. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.012.
13. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2009;20(9):1723–31. doi: 10.1007/s10552-009-9424-x.
14. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–72. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
15. Hao L, Zeng XP, Xin L, Wang D, Pan J, Bi YW, Ji JT, Du TT, Lin JH, Zhang D, Ye B, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Zheng ZH, Wang T, Guo HL, Liao Z, Li ZS, Hu LH. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: A cohort of 1656 patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49(11):1249–56. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.001.
16. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):603–9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.601.
17. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеев СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Буриев ИМ, Быстровская ЕВ, Вертянкин СВ, Винокурова ЛВ, Гальперин ЭИ, Горелов АВ, Гриневиц ВВ, Данилов МВ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Захарова НВ, Загайнов ВЕ, Ивашкин ВТ, Израйлов РЕ, Корочанская НВ, Корниенко ЕА, Коробка ВЛ, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лоранская ИД, Никольская КА, Осипенко МФ, Охлобыстин АВ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Полякова СИ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Урсова НИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;89(2):105–13. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113.



18. Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, Manzari M, Zucchetto A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas*. 2014;43(1):47–52. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b.
19. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, English DR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Hankinson SE, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Männistö S, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Reding DJ, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Stevens VL, Stolzenberg-Solomon RZ, Verhage BA, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):765–76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880.
20. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, Bosetti C, Li D, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Gao YT, Negri E, Hassan M, Cotterchio M, Su J, Maisonneuve P, Boffetta P, Duell EJ. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(2):374–82. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
21. Bharmal SH, Pendharkar SA, Singh RG, Goodarzi MO, Pandol SJ, Petrov MS. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatol*. 2017;17(6):876–83. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.007.
22. Христич ТН. Роль персистенции хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите в развитии рака поджелудочной железы (обзор литературных и собственных данных). *Крымский терапевтический журнал*. 2013;(2):15–20.
23. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadau D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226–37. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
24. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101–19. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
25. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2003;138(9):951–5. doi: 10.1001/archsurg.138.9.951.
26. Su SB, Qin SY, Chen W, Luo W, Jiang HX. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4323–33. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4323.

References

1. Al Haddad AH, Adrian TE. Challenges and future directions in therapeutics for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(11):1499–515. doi: 10.1517/13543784.2014.933206.
2. Kotel'nikov AG, Patyutko Yul, Tryakin AA. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of pancreatic malignancies. Moscow; 2014. 44 p. [Internet]. Available from: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/35.pdf>. Russian.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
5. Midha S, Sreenivas V, Kabra M, Chattopadhyay TK, Joshi YK, Garg PK. Genetically determined chronic pancreatitis but not alcoholic pancreatitis is a strong risk factor for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016;45(10):1478–84. doi: 10.1097/MPA.0000000000000684.
6. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis*. 2010;28(2):355–8. doi: 10.1159/000319414.
7. Bartosch-Härlid A, Andersson R. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatol*. 2010;10(4):423–8. doi: 10.1159/000264676.
8. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349–58. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):111–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x.
10. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97–103. doi: 10.1136/gut.2008.149179.
11. Chistyakov SS, editor. *Oncology for clinicians*. Moscow: KMK, Avtorskaya akademiya; 2009. 634 p. Russian.
12. Crnogorac-Jurcevic T, Gangeswaran R, Bhakta V, Capurso G, Lattimore S, Akada M, Sunamura M, Prime W, Campbell F, Brentnall TA, Costello E, Neoptolemos J, Lemoine NR. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1454–63. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.012.
13. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2009;20(9):1723–31. doi: 10.1007/s10552-009-9424-x.
14. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–72. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
15. Hao L, Zeng XP, Xin L, Wang D, Pan J, Bi YW, Ji JT, Du TT, Lin JH, Zhang D, Ye B, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Zheng ZH, Wang T, Guo HL, Liao Z, Li ZS, Hu LH. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: A cohort of 1656 patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49(11):1249–56. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.001.
16. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):603–9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.601.
17. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, Bakulin IG, Baranovsky AY, Beloborodova EV, Belousova EA, Buriev IM, Bystrovskaya EV, Vertyankin SV, Vinokurova LV, Galperin EI, Gorelov AV, Grinevich VB, Danilov MV, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Zakharova NV, Zagainov VE, Ivashkin VT, Izrailov RE, Korochanskaya NV, Kornienko EA, Korobka VL, Kokhanenko NY, Kucheryavyy YuA, Livzan MA, Loranskaya ID, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Okhlobystin AV, Pasechnikov VD, Plotnikova EYu, Polyakova SI, Sablin OA, Simanenkov VI, Ursova NI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):105–13. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113. Russian.
18. Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, Manzari M, Zucchetto A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Smoking and body mass index



- and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas*. 2014;43(1):47–52. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b.
19. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, English DR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Hankinson SE, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Männistö S, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Reding DJ, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Stevens VL, Stolzenberg-Solomon RZ, Verhage BA, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):765–76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880.
 20. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, Bosetti C, Li D, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Gao YT, Negri E, Hassan M, Cotterchio M, Su J, Maisonneuve P, Boffetta P, Duell EJ. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(2):374–82. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
 21. Bharmal SH, Pendharkar SA, Singh RG, Goodarzi MO, Pandol SJ, Petrov MS. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatol*. 2017;17(6):876–83. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.007.
 22. Hristich TN. Role of persistent chronic inflammatory response at chronic pancreatitis in the development of pancreas cancer (literature review and our own research information). *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2013;(2): 15–20. Russian.
 23. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226–37. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
 24. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2): 101–19. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
 25. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2003;138(9):951–5. doi: 10.1001/archsurg.138.9.951.
 26. Su SB, Qin SY, Chen W, Luo W, Jiang HX. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14): 4323–33. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4323.

Chronic pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer (a clinical case)

E.A. Dubtsova¹ • L.V. Vinokurova¹ • K.A. Nikolskaya¹ • M.A. Kiryukova¹ • D.S. Bordin^{1,2}

The differential diagnosis between chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC) is a challenging issue in the clinical practice, taking into account common risk factors shared by these disorders (smoking, obesity, diabetes mellitus and insulin resistance), as well as a high risk of PC development against the underlying CP of 2 to 3 years' duration; this risk would be manifold in hereditary CP. The article presents a clinical case of PC in a 60-year old man at three years after he had been diagnosed with CP. The disease manifested from an acute episode of pancreatitis, which was treated in a hospital. Two years later, the patient suffered from acute destructive pancreatitis complicated by portal vein thrombosis and formation of pseudocysts. Subsequently, there was a rupture of the post-necrotic cyst with leakage into the abdominal cavity; this required surgical intervention. The differential diagnosis between CP and PC was done at all steps of the diagnostic work-up and treatment. However, after

the inflammation resolved, there was a period of apparent well-being, during which the patient developed PC. This clinical case is intended to draw attention of clinicians, while making differential diagnosis, to the detailed past history assessment, use of multiaxial computed tomography with intravenous bolus contrast enhancement, and endoscopic ultrasound examination with elastography. In difficult cases, regular follow-up of at least every three months would be necessary.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, differential diagnosis

For citation: Dubtsova EA, Vinokurova LV, Nikolskaya KA, Kiryukova MA, Bordin DS. Chronic pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer (a clinical case). *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):542–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-542-549.

Received 10 August 2018; accepted 9 October 2018

Elena A. Dubtsova – MD, PhD, Head of Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 00 60.
E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

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

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

Mariya A. Kiryukova – MD, Clinical Resident¹

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

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

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

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

План выпусков на 2019 год

Том 47. № 1. Тема номера: **медицинская генетика, орфанные заболевания**

Том 47. № 2. Тема номера: **анестезиология, реаниматология**

Том 47. № 3. Тема номера: **эндокринология**

Том 47. № 4. Тема номера: **кардиология**

Том 47. № 5. Тема номера: **ревматология**

Том 47. № 6. Тема номера: **гастроэнтерология и гепатология**

Том 47. № 7. Тема номера: **онкология**

Том 47. № 8. Тема номера: **терапия**

Подача рукописей только через
сайт журнала almclinmed.ru

