

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

47 (6) • 2019

Панкреассохраняющие резекции двенадцатиперстной кишки как операции выбора при чистой форме парадуоденального панкреатита

Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика

H. pylori как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики

Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами

Функциональный полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника

Хронический панкреатит и сахарный диабет

Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Болезнь Крона с изолированным поражением желудка как пример редкого фенотипа заболевания

ТЕМА НОМЕРА:
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

«ДА»

СЧАСТЛИВЫМ МОМЕНТАМ!

Первый и единственный ингибитор ИЛ12/23. Новый класс ГИБП для лечения болезни Крона^{1,2}

- Быстрый клинический ответ и контроль маркеров воспаления с 3 недели терапии^{3,4}
- Долгосрочная клиническая ремиссия: 72,6% пациентов в ремиссии через 2 года терапии⁴
- Переносимость, сопоставимая с группой плацебо^{3,4}

ССЫЛКИ:

1. Электронный ресурс от 28.08.2019 URL.: <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Armuzzi A. et al. Digestive and Liver Disease Volume 50, Issue 7, July 2018, Pages 653-660

3. Feagan BG, et al. N Engl J Med. 2016;375:1946-60
4. Sandborn et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul;48(1):65-77

* достоверное различие по сравнению с плацебо с 3 недели лечения
ИЛ – интерлейкин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Регистрационный номер – ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ), № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 МГ). Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий (130 мг), раствор для подкожного введения (45/90 мг). Фармакотерапевтическая группа – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. Показания к применению. **Блещеный псориаз** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ)). Лечение взрослых пациентов и детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью блещеного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориатический артрит** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ)). Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ) и № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 МГ)). Препарат Стелара® предназначен для: индукции и поддержания клинического ответа, индукции и поддержания клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни; у взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показаниям «блещеный псориаз»), до 18 лет (по показаниям «псориатический артрит» и «болезнь Крона»), беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **Осторожность.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные новообразования в анамнезе, пожилой возраст, у пациентов, получающих или ранее получавших иммунодепрессанты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара® на фертильность человека не проводилась. В исследовании фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» предназначен для внутривенного введения. Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Блещеный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Коррекция дозы.** Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует уменьшить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. **Возобновление лечения.** Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псориатический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела менее 60 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона.** Индукция терапии. **130 мг.** Пациентам с болезнью Крона рекомендовано однократное, инициирующее введение внутривенного введения препарата Стелара в дозе 130 мг. Пациентам с болезнью Крона рекомендовано однократное, инициирующее введение препарата Стелара в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме «раствор для подкожного введения». Поддерживающая терапия. **45/90 мг.** Последующие подкожные введения препарата Стелара осуществляются 1 раз каждые 12 недель. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациента с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может получен при увеличении частоты введений до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммуномодуляторами и/или кортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. **Дети. Блещеный псориаз.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Иммунизация.** Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, **Нарушения со стороны иммунной системы.** Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница). Редко: серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отек). **Передозировка.** При однократных внутривенных введениях доз до 6 мкг/кг не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания. Инфекции.** Препарат потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. Не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Применять с осторожностью у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Не применять у пациентов с активным туберкулезом. При развитии серьезной инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получающих препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Иммунизация.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58. **Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!**

ТАБЛИЦА 1. ИНИЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА® (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)*

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

* Рекомендованная доза (около 6 мкг/кг)

Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. **Дети. Блещеный псориаз.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Иммунизация.** Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, **Нарушения со стороны иммунной системы.** Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница). Редко: серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отек). **Передозировка.** При однократных внутривенных введениях доз до 6 мкг/кг не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания. Инфекции.** Препарат потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. Не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Применять с осторожностью у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Не применять у пациентов с активным туберкулезом. При развитии серьезной инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получающих препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Иммунизация.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58. **Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!**

АЛЪМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

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

Том 47 • № 6 • 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, 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)

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

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

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

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

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Виты Салуте Сан-Рафаэле (Милан, Италия)

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)

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

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

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Научный редактор выпуска

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

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик 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)

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

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 ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

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

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

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

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

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

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

Содержание

Оригинальные статьи

Егоров В.И., Петров Р.В., Щеголев А.И., Дубова Е.А.,
Ванькович А.Н., Добряков А.В., Швец Н.А., Попутчикова Е.А.
**Панкреассохранивающие резекции двенадцатиперстной кишки
как операции выбора при изолированной форме кистозной
дистрофии стенки двенадцатиперстной кишки
(чистой форме парадуоденального панкреатита)**..... 477

Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Топанова А.А.,
Мурзина А.А., Ситкин С.И., Лапинский И.В., Сказываева Е.В.
**Функциональный полиморфизм транспортера обратного
захвата серотонина гена *SLC6A4* при различных клинических
вариантах синдрома раздраженного кишечника**..... 496

Макарчук П.А., Бриткина О.С., Белоусова Е.А.
**Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная
клиническая практика**..... 505

Долгушина А.И., Хусаинова Г.М., Василенко А.Г., Кононец В.А.
**Распространенность воспалительных заболеваний кишечника
в Челябинской области**..... 511

Ильченко Л.Ю., Гаврилина Н.С., Никитин И.Г.
**Клинические варианты трофологического статуса
у пациентов с хроническим панкреатитом**..... 518

Обзор

Ломакина Е.Ю., Таратина О.В., Белоусова Е.А.
**Хронический панкреатит и сахарный диабет:
обзор литературы**..... 525

Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., Мареева Д.В., Колбасников С.В.,
Бордин Д.С.

***H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база
и стратегия первичной профилактики**..... 535

Жилин И.В., Чашкова Е.Ю., Жилина А.А., Пушкарев Б.С.,
Коротаева Н.С.
**Роль полиморфизма гена TNF α в положениях 238G/A и 308G/A
в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника
у различных этнических групп**..... 548

Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В.
**Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом
нестероидных противовоспалительных препаратов**..... 559

Круглова Л.С., Львов А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В.
**Псориаз и воспалительные заболевания кишечника:
пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных
препаратов (обзор литературы)**..... 568

Клинические наблюдения

Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Салиев К.Г., Хомерики С.Г.,
Хайменова Т.Ю.
**Лекарственные поражения печени, индуцированные
нестероидными противовоспалительными препаратами:
лекция и клиническое наблюдение**..... 579

Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Ситкин С.И., Воробьев С.Л.,
Беляков И.А., Трушников Н.А., Карпеева Ю.С.
**Болезнь Крона с изолированным поражением желудка
как пример редкого фенотипа заболевания:
клиническое наблюдение**..... 592

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

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

© 2019 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).
Шифры научных специальностей:
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

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

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 47 • Number 6 • 2019

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI
(Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

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

Science Editor

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

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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)

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

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

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

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

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

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)

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

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

Oksana M. Drapkina, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM
(Moscow, Russia)

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

Nikolay E. Kushlinski, 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)

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

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)

Vladimir V. Neroev, 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)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut
of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

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

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

Content

Articles

V.I. Egorov, R.V. Petrov, A.I. Schegolev, E.A. Dubova, A.N. Vankovich, A.V. Dobriakov, N.A. Schvetz, E.A. Poputchikova
Pancreas-preserving duodenal resections as a surgery of choice for the isolated form of cystic dystrophy of the duodenal wall (pure form of groove pancreatitis) 477

A.V. Pushkina, E.B. Avalueva, I.G. Bakulin, A.A. Topanova, A.A. Murzina, S.I. Sitkin, I.V. Lapinsky, E.V. Skazyvaeva
Functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter SLC6A4 gene in various clinical variants of irritable bowel syndrome 496

P.A. Makarchuk, O.S. Britkina, E.A. Belousova
Budesonide MMX in the treatment of ulcerative colitis: real world clinical practice 505

A.I. Dolgushina, G.M. Khusainova, A.G. Vasilenko, V.A. Kononets
Prevalence of inflammatory bowel disease in the Chelyabinsk Region 511

L.Yu. Ilchenko, N.S. Gavrilina, I.G. Nikitin
Clinical types of nutritional status in patients with chronic pancreatitis 518

Review Article

E.Yu. Lomakina, O.V. Taratina, E.A. Belousova
Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature 525

I.N. Voynovan, Yu.V. Embutnieks, D.V. Mareeva, S.V. Kolbasnikov, D.S. Bordin
Helicobacter pylori as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy 535

I.V. Zhilin, E.Yu. Chashkova, A.A. Zhilina, B.S. Pushkarev, N.S. Korotaeva
The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups 548

A.E. Karateev, E.V. Moroz, E.V. Kryukov
Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs 559

L.S. Kruglova, A.N. Lvov, A.V. Kagramanova, O.V. Knyazev
Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (a literature review) 568

Clinical Cases

Yu.G. Sandler, E.V. Vinnitskaya, K.G. Saliev, S.G. Khomeriki, T.Yu. Khaimenova
Drugs-induced liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report and clinical insights 579

E.B. Avalueva, I.G. Bakulin, S.I. Sitkin, S.L. Vorobyev, I.A. Belyakov, N.A. Trushnikova, Yu.S. Karpeeva
Crohn's disease with isolated gastric involvement as an example of a rare disease phenotype: a clinical case 592

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

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

© 2019 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



Оригинальная статья

Панкреассохраняющие резекции двенадцатиперстной кишки как операции выбора при изолированной форме кистозной дистрофии стенки двенадцатиперстной кишки (чистой форме парадуоденального панкреатита)

Егоров В.И.¹ • Петров Р.В.² • Щеголев А.И.³ • Дубова Е.А.⁴ • Ванькович А.Н.⁵ • Добряков А.В.² • Швец Н.А.² • Попутчикова Е.А.²

Егоров Вячеслав Иванович – д-р мед. наук, руководитель онкологической службы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-7604>. Тел.: +7 (926) 735 95 11. E-mail: egorov12333@gmail.com

Петров Роман Валерьевич – канд. мед. наук, врач-хирург, онколог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3872-7363>. Тел.: +7 (926) 154 03 03. E-mail: petrov-r-v@yandex.ru

Щеголев Александр Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2111-1530>. Тел.: +7 (495) 531 44 44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Дубова Елена Алексеевна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии⁴; 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 932 37 78

Ванькович Андрей Николаевич – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы⁵. Тел.: +7 (915) 141 41 55. E-mail: a.vankovich@mknc.ru

Добряков Андрей Валентинович – канд. мед. наук, заведующий отделением патологической анатомии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1773-2916>. Тел.: +7 (985) 419 29 24. E-mail: a.w.dobryakov@mail.ru

Швец Наталья Александровна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии². Тел.: +7 (916) 181 46 31. E-mail: shvetsnatsan67@mail.ru

Попутчикова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии². Тел.: +7 (910) 462 38 63. E-mail: poputchikova.elena@yandex.ru

Обоснование. Подходы к лечению изолированной формы кистозной дистрофии дуоденальной стенки (КДДС, англ. cystic dystrophy of the duodenal wall), или чистой формы (англ. pure form) парадуоденального панкреатита (ПДП, англ. paraduodenal pancreatitis, groove pancreatitis), остаются противоречивыми. Принятым хирургическим вмешательством при КДДС считается панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Панкреассохраняющие операции были описаны как вариант лечения КДДС с изолированным поражением двенадцатиперстной кишки (ДПК). Сравнительных исследований панкреассохраняющих резекций (ПСР) ДПК и ПДР при этом заболевании нет. **Цель** – анализ результатов и исходов ПСРДПК и других методов лечения КДДС и обзор литературы. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 82 больных КДДС, проходивших лечение с февраля 2004 по апрель 2019 г. Сравнивали ближайшие и отдаленные результаты лечения 15 пациентов с изолированной КДДС после ПСРДПК и 42 пациентов с КДДС после ПДР. **Результаты.** Дооперационный диагноз оказался правильным в 81 случае (98,8%). Пациенты предъявляли жалобы на боли в животе (100%), снижение массы тела (76%), рвоту (30%) и желтуху (18%). Наиболее информативными методами диагностики были компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и эндосонография. Двенадцать пациентов с КДДС получали только консервативное лечение в связи с отказом от операции. Остальным выполнены следующие вмешательства: цисто- и панкреатикоэнтеростомии (8), дуоденумсохраняющие резекции головки поджелудочной железы (ДСРГПЖ) (6), ПДР (42)

и ПСРДПК (15); летальных исходов не было. Полное купирование болевого синдрома было достигнуто после ПСРДПК в 93%, после ПДР в 83%, после дренирующих операций в 18% случаев. Впервые выявленный сахарный диабет (7) и тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы (5) часто развивались после ПДР, но никогда – после ДСРГПЖ и ПСРДПК. После ПДР и ПСРДПК прибавка массы тела была значимо выше, чем при использовании других методик. **Заключение.** ПСРДПК – оптимальный хирургический метод лечения изолированной формы КДДС. Ранняя диагностика КДДС позволяет сохранить поджелудочную железу. Чистая форма ПДП – заболевание ДПК, поэтому ПДР в этом случае является избыточным лечением.

Ключевые слова: парадуоденальный панкреатит, бороздчатый панкреатит, кистозная дистрофия стенки двенадцатиперстной кишки, панкреассохраняющая резекция двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, чистая форма парадуоденального панкреатита, панкреатодуоденальная резекция

Для цитирования: Егоров ВИ, Петров РВ, Щеголев АИ, Дубова ЕА, Ванькович АН, Добряков АВ, Швец НА, Попутчикова ЕА. Панкреассохраняющие резекции двенадцатиперстной кишки как операции выбора при изолированной форме кистозной дистрофии стенки двенадцатиперстной кишки (чистой форме парадуоденального панкреатита). Альманах клинической медицины. 2019;47(6):477–95. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-069.

Поступила 16.11.2019; доработана 03.12.2019; принята к публикации 04.12.2019; опубликована онлайн 16.12.2019

¹ АО «Ильинская больница»; 143421, Московская область, г.о. Красногорск, дер. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2–2, Российская Федерация

² ФБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, г. Москва, ул. Стромынка, 7, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация

⁵ ФБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

Кистозная дистрофия дуоденальной стенки (КДДС) – относительно редкая форма хронического панкреатита. Она наблюдается главным образом у мужчин среднего возраста и клинически проявляется такими симптомами, как боли в животе, снижение массы тела, в некоторых случаях – рвотой и желтухой [1–7].

Данное заболевание известно также как бороздчатый панкреатит (англ. groove pancreatitis) [8–11], периапулярная киста дуоденальной стенки [12], аденомиома [13, 14], парадуоденальный панкреатит (ПДП) [15–17] и панкреатическая гамартома двенадцатиперстной кишки (ДПК) [18–20]. Все эти термины относятся к одной гистологической картине и опираются на ее различные проявления: фиброзно-воспалительные изменения дуоденальной стенки, распространение фиброза на так называемую борозду (узкая зона между поджелудочной железой, общим желчным протоком и ДПК) и утолщение устья общего желчного протока в дуоденальной стенке с сопутствующим образованием в ней интрамуральных кист, гиперплазией бруннеровых желез и инфильтрацией дуоденальной стенки фрагментами эктопированной панкреатической ткани и миоидными клетками [1, 2, 8, 9, 15]. Совокупность данных изменений впервые описали в 1970 г. французские авторы F. Potet и N. Duclert как кистозную дистрофию дуоденальной стенки [1]. M. Stolte и соавт. [8] в 1982 г. и V. Becker и U. Mischke [9] в 1991 г. использовали термин «бороздчатый панкреатит», подразделяя его на «чистую» и «сегментарную» формы. «Чистая» форма заболевания означает наличие рубцовых изменений только в бороздке между ДПК и поджелудочной железой при неизмененной паренхиме поджелудочной железы. «Сегментарная» форма характеризуется как фиброзными изменениями области бороздки, так и признаками хронического панкреатита (фиброз, камнеобразование, кисты, патология Вирсунгова протока) в головке поджелудочной железы. В 2004 г. N.V. Adsay и G. Zamboni [15] внедрили понятие «парадуоденальный панкреатит», позднее также выделив два типа заболевания: «чистый» и «сегментарный» [17]. Некоторые авторы, говоря о бороздчатом, или парадуоденальном панкреатите, подразделяют его также на солидную и кистозную формы в зависимости от того, имеется ли только фиброзно-воспалительное утолщение медиальной дуоденальной стенки или оно сопровождается еще и кистозной трансформацией [15–17]. Подходы к лечению этого заболевания остаются противоречивыми, как и мнения о его первичной причине [4, 6, 10, 11, 17, 21–23].

Целями данного исследования были анализ результатов и исходов панкреассохраняющих дуоденальных резекций, выполненных для лечения КДДС, сравнение эффективности этого и других методов лечения и обзор литературы.

Материал и методы

Мы представляем ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов 15 панкреассохраняющих резекций (ПСР) ДПК. Эта подгруппа пациентов с изолированной КДДС была отобрана из 82 больных КДДС, проходивших лечение с февраля 2004 по апрель 2019 г. В анализ не вошли пациенты с так называемой солидной формой бороздчатого, или парадуоденального, панкреатита, поскольку утолщение (то есть воспалительная инфильтрация) медиальной стенки ДПК может быть скорее следствием, чем причиной хронического или острого воспаления нормально расположенной (ортогепатической, неэктопированной) поджелудочной железы.

Данные о пациентах включали демографические характеристики, клинические показатели, анамнез злоупотребления алкоголем и курения, информацию об эндо- и экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Всем больным выполняли лабораторные анализы и инструментальное обследование по стандартному протоколу.

Все пациенты обсуждены на мультидисциплинарных консилиумах, в которых участвовали хирург, рентгенолог, онколог, эндокринолог и гастроэнтеролог. Все первичные операции были плановыми. Во всех случаях лечение начинали с консервативной терапии, включая прекращение курения и употребления алкоголя, назначение анальгетиков, ингибиторов протонной помпы, аналогов соматостатина короткого или длительного действия, диетотерапию и заместительную терапию панкреатическими ферментами, а также эндоскопические процедуры: эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ), стентирование, тонко- и толстоигольную биопсию [4, 6, 10, 16, 17]. Показаниями к хирургическому вмешательству были неэффективность консервативной и эндоскопической терапии в отношении купирования боли, признаки дуоденальной обструкции, желтуха и в одном случае подозрение на опухоль [4, 6, 16, 17]. Выбор типа операции со временем претерпел изменения, так как изменялось наше понимание сути болезни.

Описание операций, которые используют для лечения КДДС, можно найти в литературе и в наших предыдущих публикациях [6, 24]. Они включали внутреннее дренирование

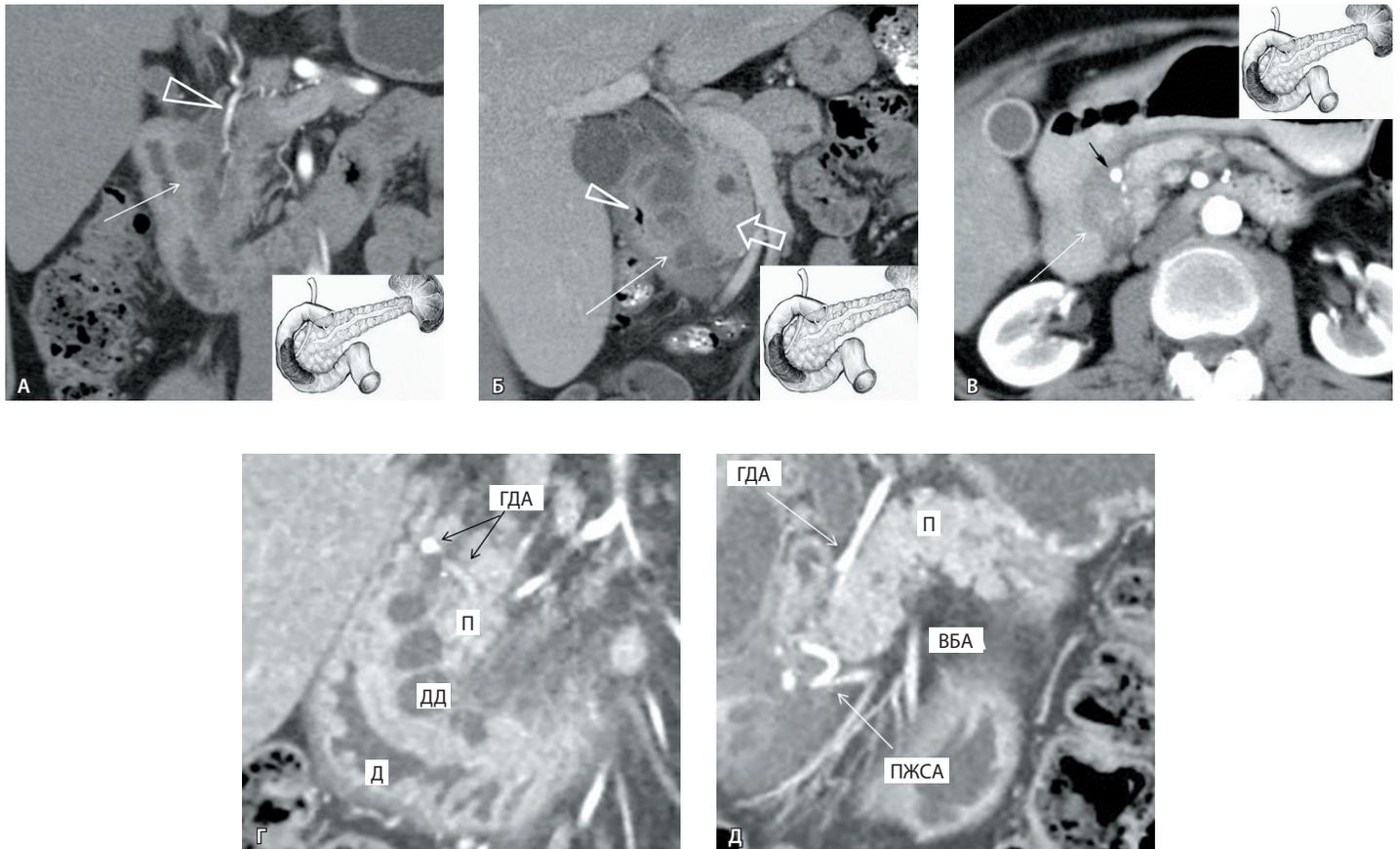


Рис. 1. Изолированная форма кистозной дистрофии дуоденальной стенки (КДДС). Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием. **А.** Коронарная проекция. Артериальная фаза. Видны деформация и утолщение медиальной стенки двенадцатиперстной кишки, в ее толще визуализируются мелкие кисты (стрелка). Гастродуоденальная артерия (острие стрелки) смещена кпереди и медиально, расположена в борозде между головкой поджелудочной железы и утолщенной дуоденальной стенкой. В правом нижнем углу – схема поражения и неповрежденная основная часть поджелудочной железы. **Б.** Коронарная проекция. Венозная фаза. Деформированная и утолщенная медиальная стенка двенадцатиперстной кишки с множественными кистами (тонкая стрелка) отделена от умеренно измененной головки поджелудочной железы (толстая стрелка); виден стеноз просвета двенадцатиперстной кишки (острие стрелки). В правом нижнем углу – схема поражения и неповрежденная основная часть поджелудочной железы. **В.** Аксиальная проекция. Деформация и утолщение медиальной стенки двенадцатиперстной кишки за счет расположенной в ее толще контрастированной ткани поджелудочной железы (белая стрелка). Гастродуоденальная артерия смещена кпереди и медиально, располагается в борозде между головкой поджелудочной железы и пораженной стенкой двенадцатиперстной кишки (черная стрелка). В правом верхнем углу – схема поражения и неповрежденная основная часть поджелудочной железы. **Г.** Изолированная форма КДДС. Артериальная фаза. Корональная проекция. Деформация и утолщение медиальной стенки двенадцатиперстной кишки (Д), фатеров сосок окружен четко очерченными кистами, располагающимися в подслизистом слое, – «дуоденальная дистрофия» (ДД). Гастродуоденальная артерия (ГДА) смещена кпереди и влево (на нее указывают стрелки), располагается в бороздке между неповрежденной головкой поджелудочной железы (П) и стенкой двенадцатиперстной кишки. **Д.** Корональная проекция. Изолированная форма КДДС с неизменной во всех отделах нормально расположенной поджелудочной железой (П). Компьютерная томография того же пациента, что и на рис. 1Г. Гастродуоденальная артерия (ГДА) смещена кпереди и влево (на нее указывает стрелка). ПЖСА – правая желудочно-сальниковая артерия (на нее указывает стрелка), ВБА – верхняя брыжеечная артерия

панкреатического протока [7, 16, 17], дуоденум-сохраняющие резекции головки поджелудочной железы (ДСРГПЖ) [25, 26], пилоросохраняющие и классические панкреатодуоденальные резекции (пПДР и ПДР), операцию Накао (вариант ПДР) [27] и ПСРДПК [6].

У всех 15 больных, которым была выполнена ПСРДПК, диагноз был подтвержден клинически, рентгенологически и гистологически. У всех пациентов присутствовали клинические жалобы

и симптомы, характерные для изолированной формы КДДС, подтвержденные при компьютерной томографии (КТ) (рис. 1), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или эндоУЗИ (рис. 2): существенное (> 10 мм) утолщение дуоденальной стенки с кистозными включениями, отграничение изменений в ДПК от поджелудочной железы дуоденальной стенкой, переднемедиальное смещение гастродуоденальной артерии по отношению к патологическому очагу в ДПК [3, 28, 29].



Рис. 2. Эндосонография. Изолированная форма кистозной дистрофии дуоденальной стенки с неизменной нормально расположенной поджелудочной железой. **А.** Кистозное образование с перегородками (три стрелки) в подслизистом и мышечном слое диффузно утолщенной стенки двенадцатиперстной кишки (две стрелки). **Б.** Кисты с перегородками в подслизистом и мышечном слое вокруг большого сосочка в диффузно утолщенной дуоденальной стенке

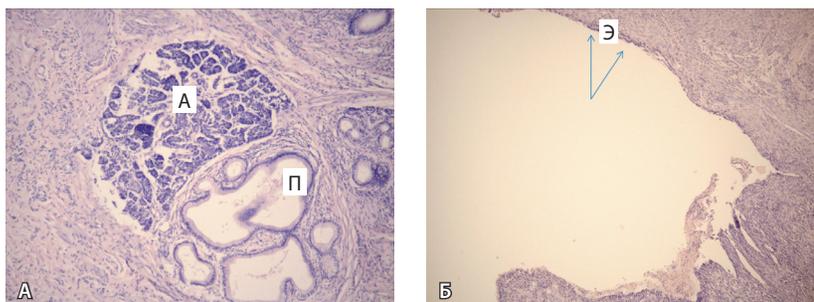


Рис. 3. Микрофотографии. Изолированная форма кистозной дистрофии дуоденальной стенки. **А.** Эктопированная ткань поджелудочной железы (ацинусы – А и протоки – П) в стенке двенадцатиперстной кишки. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. **Б.** Киста в дуоденальной стенке, образованная расширенным протоком дистрофированной железы с очагами сохранного эпителия (Э и стрелки). Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 50$

Гистологический диагноз КДДС основывался на обнаружении одной или нескольких кистозных полостей в стенке ДПК, полностью изолированных от поджелудочной железы и окруженных фиброзно-воспалительными изменениями, а также гиперплазии бруннеровых желез. В полостях могли содержаться фрагменты эктопированной ткани поджелудочной железы в виде постнекротических кист или растянутых эктопированных панкреатических протоков с сохраненным или слущенным эпителием (рис. 3) [1, 2, 8, 15].

Если в ходе лечения КДДС гистологическое исследование ДПК и/или поджелудочной железы не представлялось возможным, диагноз ставился по патогномичным признакам КТ, МРТ и эндоУЗИ по критериям Кембридж – Роузмонт [3, 4, 6, 10, 17, 28–32]. ПСРДПК считали возможной и показанной только при поражении ДПК без признаков калькулеза панкреатического протока, кальцификации,

кист и фиброза в паренхиме поджелудочной железы (классы 0–1 по Кембридж и/или менее трех критериев по Роузмонт) [10, 30–32].

ПСРДПК при КДДС начиналась с оценки ситуации и расширенной мобилизации ДПК по Кохеру. После идентификации границ воспалительного очага, обычно в нисходящей части ДПК, выполняли холецистэктомию. Поскольку локализовать фатеров сосок в фиброзно измененной ткани бывает трудно, для его идентификации через культю пузырного протока вводился зонд Долиотти. Если очаг поражения в нисходящей части ДПК был небольшим (не более 4 см), эту часть кишки резецировали с последующим наложением дуодено-дуоденального анастомоза. Однако данный метод соединения ограничен риском натяжения. При поражении всей нисходящей ветви ДПК и отсутствии воспалительного процесса вне этого отдела пораженный участок резецировался в пределах здоровых тканей с реконструкцией интестинальной интерпозицией (рис. 4А, Б).

Двенадцатиперстную кишку пересекали на 2–3 см ниже привратника и 1–3 см ниже пораженной области. Вертикальную и нижнегоризонтальную порции ДПК отделяли от поджелудочной железы, пересекая короткие сосуды ультразвуковыми ножницами, до тех пор, пока единственной точкой соединения поджелудочной железы и ДПК не оставался большой дуоденальный сосочек. Обычно такое выделение сопровождается вскрытием интрамуральных кист различных форм и размеров. Эти кисты могут не только прилежать к большому дуоденальному сосочку, но и окружать его [6]. Общий желчный проток и проток поджелудочной железы, прилежащий к его нижней поверхности, пересекали, и удаляли пораженную часть ДПК вместе с фатеровым соском. Выполняя эти операции, мы ни разу не встретили функционирующий малый дуоденальный проток или устье дополнительного (Санториниева) панкреатического протока.

В ходе операции, несмотря на то что патологических изменений в поджелудочной железе нет или они выражены слабо, ДПК нередко выглядит спаянной с головкой поджелудочной железы вследствие выраженного фиброза в области борозды [6]. Это ключевое различие между дуоденальной резекцией при КДДС и такой же операцией при семейном аденоматозном полипозе, при котором фиброз отсутствует.

Прямой дуодено-дуоденальный анастомоз накладывали конец-в-конец однорядным швом. Для интерпозиционной реконструкции кишки использовали 10-сантиметровый сегмент тощей

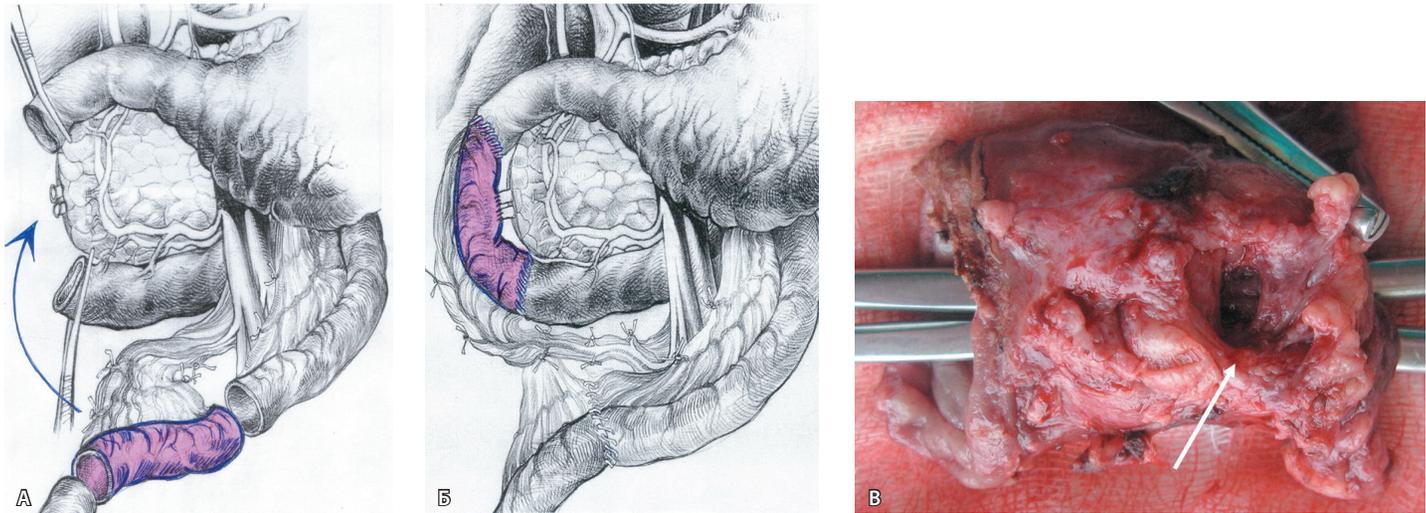


Рис. 4. Изолированная форма кистозной дистрофии дуоденальной стенки. Схема панкреассохраняющей резекции второй порции двенадцатиперстной кишки с интерпозицией кишки. **А.** Вторая порция двенадцатиперстной кишки с фатовым сосочком удалена. Сегмент проксимального отдела тощей кишки с подходящей к нему артерией и веной выделен и подготовлен для транспозиции между верхне- и нижнегоризонтальными порциями двенадцатиперстной кишки. Стрелка показывает направление перемещения кишечной вставки. **Б.** Перемещенный сегмент шит между верхне- и нижнегоризонтальными порциями ДПК двенадцатиперстной кишки. Наложены еюно-еюно- и дуоденоеюноанастомозы. Желчный и панкреатический протоки шиты в неодоуденум на 4 см дистальнее проксимального дуоденоеюноанастомоза. **В.** Препарат резецированной второй порции двенадцатиперстной кишки. Видна крупная рубцово-измененная киста в медиальной дуоденальной стенке (стрелка). В двенадцатиперстную кишку введен зажим для демонстрации отсутствия связи между кистой и просветом двенадцатиперстной кишки

кишки с сохраненными артериальными и венозными связями (см. рис. 4А). Этот сегмент вырезали из тощей кишки примерно на 40–50 см дистальнее связки Трейтца, проводили через мезоколон и вшивали между верхне- и нижнегоризонтальной порциями ДПК (см. рис. 4Б). Пересеченную тощую кишку сшивали конец-в-конец.

Если воспалительные и фиброзные изменения вокруг ДПК выражены умеренно, можно удалить все стенки дуоденальной кисты без повреждения поджелудочной железы (рис. 4В) [26]. При значительном фиброзе предпочтительно не трогать медиальную стенку кисты, чтобы не повредить головку поджелудочной железы [6]. Такой подход безопасен в плане рецидива, так как из-за длительного воспаления в кистах нет эпителия. Абсолютно необходимо для исключения злокачественного процесса выполнять интраоперационную биопсию резецированного участка ДПК [33–35].

В случаях когда воспаление и фиброз распространяются за пределы вертикальной части второй порции ДПК, мы предпочитали выполнять стандартную субтотальную дуоденэктомию, предложенную R.S. Chung и соавт. [36]. Двенадцатиперстную кишку пересекали на 2–3 см дистальнее привратника. Пересекали связку Трейтца и мобилизовали тощую кишку сразу за связкой. Короткую брыжейку тощей кишки отсепаровывали от поджелудочной железы с помощью

ультразвуковых ножниц. После резекции пораженной дуоденальной области тощую кишку смещали вправо за или кпереди от верхних брыжеечных сосудов, затем накладывали анастомоз конец-в-конец с верхнегоризонтальной порцией ДПК (рис. 5А, Б).

Если киста распространялась на верхнегоризонтальную часть ДПК до первой порции ДПК и/или желудок либо при наличии пептической язвы ДПК, привратника или пре-привратниковой области, что часто наблюдается у больных КДДС из-за дуоденального стеноза, операцию расширяли за счет антрумэктомии или резекции привратника с последующей реконструкцией по Ру (Roux-en-Y) (рис. 5В).

В случае если пересеченные протоки были узкими, до реконструкции желчный проток расширяли продольным разрезом, а проток поджелудочной железы стентировали катетером диаметром 1,3 мм. Протоки сшивали вместе и сшивали с ДПК на 3 см дистальнее дуодено-дуоденального анастомоза или в неодоуденум на 4 см дистальнее проксимального дуоденоэнтероанастомоза (см. рис. 4, 5). Все кишечные анастомозы накладывали односторонним непрерывным рассасывающимся швом 4/0. Холедохопанкреатоюностому формировали односторонним узловым монофиламентным рассасывающимся швом 5/0. Общий желчный проток дренировали через культю протока кисты.

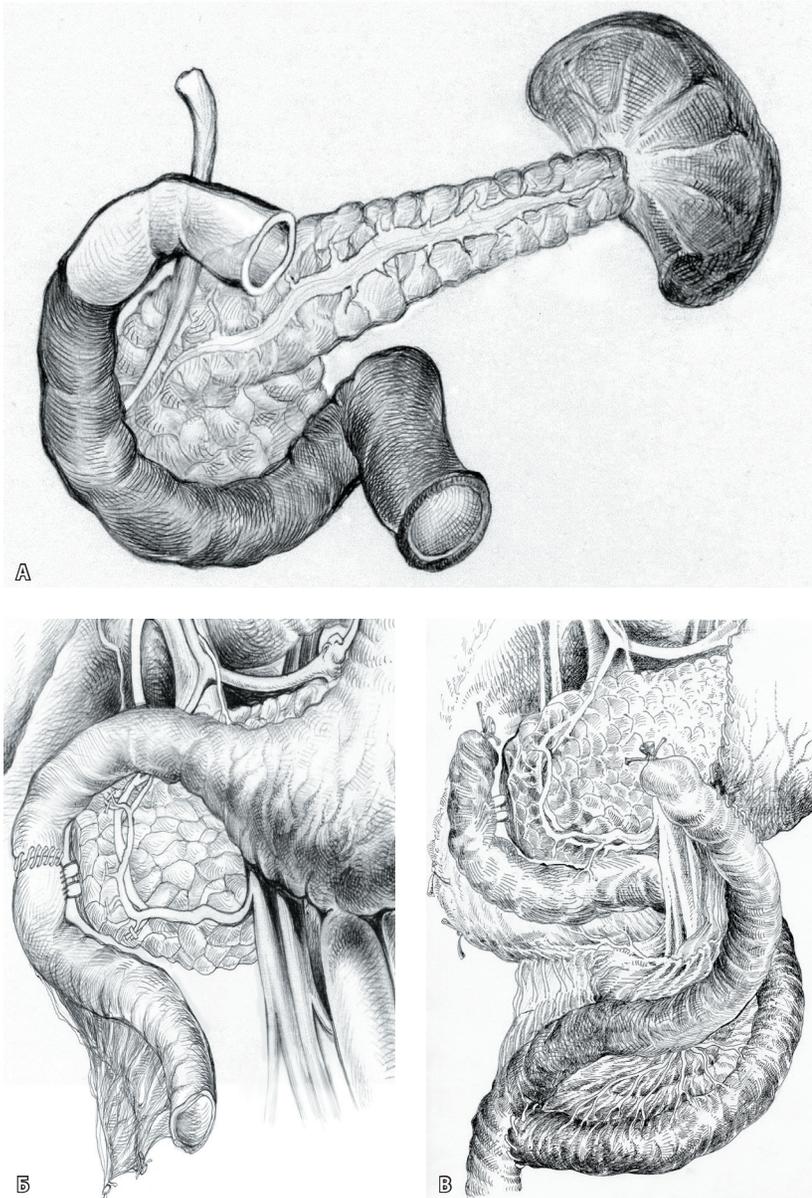


Рис. 5. Изолированная форма кистозной дистрофии дуоденальной стенки. Схема панкреосохраняющей субтотальной дуоденэктомии. **А.** Части двенадцатиперстной кишки, подлежащие удалению, выделены черным цветом. **Б.** Завершение операции перемещением панкреатического и общего желчного протоков в тощую кишку на 1–1,5 см дистальнее дуоденоюноанастомоза. **В.** Вариант завершения панкреосохраняющей субтотальной дуоденэктомии дистальной гастрэктомией и реконструкцией Roux-en-Y при поражении желудка или язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Все пациенты, страдающие экзокринной панкреатической недостаточностью, перед операцией получали панкреатин в минимикросферах (препарат Креон) в дозах, купирующих диарею, но не менее 200 000 ед/сут. Ту же дозу назначали на 3 месяца после операции; на период, необходимый для обратного развития панкреатической

недостаточности, препарат назначали в дозах 240 – 320 000 ед/сут. Заместительную терапию панкреатическими ферментами отменяли, если после операции признаков панкреатической недостаточности не было.

Оценку результатов лечения КДДС проводили на протяжении 6–15 лет, результатов ПСРДПК – от 0,6 до 114 месяцев. Из историй болезни брали следующую информацию: исходная масса тела, масса тела при поступлении, снижение массы тела до лечения, динамика массы тела через 12 месяцев после операции или начала лечения, когда отмечались наиболее заметные изменения. Массу тела и ее прибавку регистрировали при посещении пациентом врача, или же пациент сообщал об этом в письме либо по телефону.

Выраженность болевого синдрома и его частоту оценивали в баллах по Izbicki [37]. Подробные данные представлены для подгруппы ПСРДПК в табл. 1 и 2. Клинические, инструментальные и лабораторные параметры пациентов получали в ходе телефонного контакта в период с января по апрель 2019 г.

Этические аспекты. Исследование проводилось с разрешения этического комитета Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. Во всех случаях пациенты давали письменное информированное согласие на хирургическое вмешательство. Во всех случаях, когда планировалась ПСРДПК по поводу КДДС, эту возможность обсуждали с пациентами.

Статистический анализ. Тип распределения данных оценивали с помощью теста нормальности Шапиро – Уилка. Демографические и клинические характеристики, такие как средний возраст, доля пациентов обоего пола, симптомы и др., оценивали непараметрическими методами описательной статистики. Средние значения переменных выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (нижний квартиль – верхний квартиль: Q1–Q3). Для сравнения подгрупп применяли тесты Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. За уровень статистической значимости принимали значение $p=0,05$, также рассчитывали 95% доверительные интервалы. Статистический анализ выполнялся с помощью компьютерной программы SPSS, версия 20.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

С июня 2004 по апрель 2019 г. мы наблюдали 82 пациентов с КДДС, получавших разные виды лечения. Виды лечения, осложнения и результаты суммированы в табл. 1 (данные цензурированы на апрель 2019 г.).



Таблица 1. Демографические характеристики и симптомы до и после панкреосохраняющих резекций двенадцатиперстной кишки при изолированной форме кистозной дистрофии дуоденальной стенки (чистая форма бороздчатого панкреатита)

№ п/п	Возраст, годы	Боль*	Рвота	Желтуха	Снижение массы тела, кг	Прибавка массы тела после операции, кг (%)	ЗФТ после операции	Боли после операции, статус, осложнения	Лечение до операции, месяцы	Наблюдение после операции, месяцы
1	53	31,5	+++	+	44	46 (105)	Нет	Нет	9,5	114
2	43	37,8	+++	+	21	18 (86)	Нет	Нет	10	111
3	47	62,5	–		18	16 (89)	Нет	Нет	13	105
4	45	81,3	+++		23	16 (70)	Да	Боли 26,3, продолжает употреблять алкоголь	7	103
5	41	62,5	+		11	8 (73)	Нет	Нет	11	95
6	46	62,5	+		9	8 (89)	Нет	Нет	8	93
7	28	67,5	–		5	3 (60)	Нет	Нет	8,5	91
8	30	73,8	–		6	8 (75)	Нет	Нет	9	89
9	56	77,5	–		14	10 (71)	Нет	Нет, курит	10,5	88
10	40	68,8	+		12	8 (67)	Нет	Нет, курит	12	85
11	44	81,3	–		7	8 (114)	Нет	Нет	13,5	84
12	52	37,8	+++		31	24 (77)	Нет	Желудочно-кишечное кровотечение – резекция через 46 месяцев после операции, без симптомов	11,5	76
13	29	77,5	+		6	8 (86)	Нет	Нет, курит	11	55
14	62	68,8	+	+	11	11 (100)	Нет	Нет	5	52
15	55	77,5	++		21	12 (57)	Нет	Нет	7	18

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

Среднее время наблюдения до операции – 9,8 месяца. Все пациенты мужского пола

* Оценка по шкале Izbicki [33]

По состоянию на апрель 2019 г. в подгруппу консервативной терапии вошли 12 больных. Эта группа претерпела наибольшие изменения. Например, с 2014 г. шести пациентам данной группы была выполнена ПДР. Один пациент умер от сердечной недостаточности, развившейся после двух инфарктов миокарда, через 7 лет от начала заболевания. За этот временной промежуток в группу вошли 9 новых пациентов. Несмотря на то что больных этой подгруппы не оперировали, в пяти случаях наблюдались осложнения: миграция стента, дренирующего кисту дуоденальной стенки в просвет ДПК (1), желудочно-кишечное кровотечение на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств (3) и малигнизация эктопированного участка поджелудочной железы с развитием множественных печеночных

метастазов и смертью пациента через 7 лет наблюдения. В данной подгруппе болевой синдром был полностью купирован у 5 больных, но ценой «выгорания» ортотопической ПЖ с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности. Медиана наблюдения этой подгруппы пациентов составила 93 месяца (Q1–Q3: 78–111).

Операции внутреннего дренирования выполнялись в период с 2004 по 2008 г., когда мы пробовали лечить КДДС методами, обычно используемыми при хроническом панкреатите. В этой группе боль полностью купировалась только у 2 из 8 пациентов, также за счет «выгорания» поджелудочной железы. У обоих пациентов развились сахарный диабет и экзокринная недостаточность. В послеоперационном периоде у двух больных наблюдались желудочно-кишечные кровотечения.

**Таблица 2.** Характеристики операций и осложнения панкреасохраняющих дуоденальных резекций, выполненных при изолированной форме кистозной дистрофии дуоденальной стенки (данные на апрель 2019 г.)

№ п/п	ПСР ДПК	Кровопотеря, мл	Время, мин	Пребывание в стационаре после операции, дни	Осложнения (по Clavien – Dindo)
1	КИ	150	280	14	Нет
2	Стандартная	200	310	15	Нет
3	ДДА	50	250	21	Класс I, панкреатический свищ класса А
4	КИ	50	270	39	Класс IV, несостоятельность верхнего ДЕА, переход на Roux-en-Y
5	Стандартная	100	270	12	Нет
6	ДДА	50	260	18	Класс I, панкреатический свищ класса А
7	Стандартная	50	220	12	Нет
8	Стандартная	150	245	12	Нет
9	Стандартная	100	235	11	Нет
10	Стандартная	100	200	17	Класс I, панкреатический свищ класса А
11	Roux-en-Y	50	215	14	Нет
12	Стандартная	100	215	16	Нет
13	Roux-en-Y	50	195	15	Нет
14	Roux-en-Y	50	230	14	Класс I, панкреатический свищ класса А
15	Roux-en-Y	50	225	16	Нет
	Среднее значение	87			

ДДА – ПСР с дуодено-дуоденальным анастомозом, ДЕА – дуоденоеюноанастомоз, КИ – ПСР с кишечной интерпозицией, ПСРДПК – панкреасохраняющие дуоденальные резекции, Стандартная – ПСРДПК с одним дуоденоеюноанастомозом, Roux-en-Y – ПДРДПК с реконструкцией по Ру

С 2008 г. мы не используем вмешательства дреннирующего типа из-за их неэффективности. Интересно, что все пациенты этой группы отказались от повторной операции. Один больной умер от сердечной недостаточности через 10 лет после вмешательства. Медиана наблюдения до операции

составила 48 месяцев (Q1–Q3: 42–66), после операции – 138 месяцев (Q1–Q3: 123–144).

Шести пациентам с КДДС была выполнена ДСРГПЖ. Одному больному в связи с рецидивом болевого синдрома через год после ДСРГПЖ была сделана ПДР. Послеоперационные осложнения развились у трех больных (желудочно-кишечное кровотечение, свищ класса В, острый панкреатит). Полное купирование болевого синдрома было достигнуто только у двух пациентов. Ни у одного пациента этой группы не развилась экзокринная недостаточность или диабет. Медиана наблюдения до операции составила 36 месяцев (Q1–Q3: 29–48), после операции – 120 месяцев (Q1–Q3: 105–133). Три вышеупомянутых подгруппы не включали пациентов с изолированной КДДС.

В подгруппу пациентов с КДДС «ПДЭ + операция Накао» вошли 29 пПДР, 9 классических ПДР и 4 операции Накао [27] (модификация ПДР) (табл. 3, 4). Шесть пациентов из подгруппы консервативной терапии и один из группы ДСРГПЖ перешли в группу «ПДЭ + операция Накао». Трое больных были оперированы по поводу изолированной формы КДДС, остальные – КДДС с хроническим панкреатитом ортотопической поджелудочной железы. В этой группе боли полностью купировались в 86% случаев. У 7 больных (17%) развились клинически значимые послеоперационные осложнения: панкреатический свищ класса В (3), желудочно-кишечное кровотечение (1), парез желудка класса В (6) и интраоперационная электротравма мочеточника на фоне выраженного фиброза брюшинного пространства (1). Следует отметить, что послеоперационные панкреатические свищи класса В развились только у больных с изолированной КДДС. У четырех больных до операции была стеаторея, у 5 – диабет или нарушение толерантности к глюкозе. После операции впервые выявленный диабет развился у 7 пациентов, стеаторея – у 5. У одного больного этой группы был анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева, болезнь Мари – Штрюмпелля). Один пациент умер от инфаркта миокарда через 14 лет после операции, четверо больных умерли через 5,5, 5,5, 11 и 14,5 года после ПДЭ по неустановленным причинам. Медиана предоперационного наблюдения составила 42 месяца (Q1–Q3: 36–60), послеоперационного – 98 месяцев (Q1–Q3: 67–138). Тридцать пять пациентов (83%) злоупотребляли алкоголем, 31 (73%) до операции были курильщиками. После операции 7 больных продолжают курить, 5 продолжают употреблять алкоголь.

Все пациенты с изолированной формой КДДС, которым была выполнена ПСРДПК, были

**Таблица 3.** Демографические характеристики и симптомы до и после панкреатодуоденальных резекций по поводу кистозной дистрофии дуоденальной стенки

№ п/п	Возраст, годы	Боль*	Рвота	Желтуха	Снижение массы тела, кг	Прибавка массы тела после операции, кг (%)	ЗФТ после операции	Боли после операции, статус, осложнения	Лечение до операции, месяцы	Наблюдение после операции, месяцы
1	44	37,8	–	+	6	9 (150)	Да	Нет, СД	72	185, НД
2	49	63	–		12	5 (41)	Да	Нет, употребляет алкоголь, ВВСД	84	151, смерть по неустановленной причине
3	56	73,8	–		9	9 (100)	Да	Нет, стеаторея, курит, СД	54	166, смерть от инфаркта миокарда
4	49	37,8	+	+	10	8 (80)	Да	Нет, ВВСД	96	167
5	55	81,3	+	+	12	6 (50)	Да	31,5, употребляет алкоголь, ВВСД	79	164
6	52	73,8	–		12	9 (75)	Да	Нет	50	159
7	39	73,8	–		15	11 (73)	Да	31,5, курит, СД	60	154
8	43	63	+++		21	10 (48)	Да	Нет	48	151
9	55	73,8	+++		18	13 (72)	Да	Нет, курит	38	149
10	39	63	++		17	12 (71)	Нет	Нет	60	143
11	57	73,8	–		6	6 (100)	Да	Нет, ВВСД	8	66, смерть по неустановленной причине
12	40	73,8	–		11	8 (78)	Да	Нет	36	142
13	51	77,5	–		10	6 (60)	Да	37,8	36	139
14	61	81,3	++		8	6 (75)	Да	Нет, стеаторея, ВВСД	48	129, смерть по неустановленной причине
15	49	73,8	+++		14	8 (57)	Да	37,8, ВВСД	72	134
16	48	77,5	++	+	12	7 (58)	Да	31,5, употребляет алкоголь, курит	31	134
17	40	63	+		13	7 (54)	Нет	Нет	60	128
18	53	77,5	–		7	7 (100)	Да	Нет	48	116
19	59	31,5	+	+	13	9 (69)	Да	Нет, стеаторея	36	113
20	46	77,5	–		12	7 (58)	Да	Нет	36	107
21	45	73,8	++		8	5 (62,5)	Да	Нет, употребляет алкоголь	41	104
22	59	73,8	++		5	5 (100)	Да	Нет	62	98
23	50	31,5	–		5	7 (140)	Да	Нет, курит	48	94
24	53	81,3	+++		16	9 (56)	Да	Нет	66	92



25	47	37,8	++	+	10	8 (80)	Да	Нет	54	90
26	44	63	–		10	7 (70)	Да	Нет	48	88
27	46	63	+++		19	10 (52)	Да	Нет, стеаторея	36	84
28	51	63	+++		14	11 (78,6)	Да	Нет	36	80
29	37	77,5	+++		15	9 (60)	Нет	Нет	40	80
30		73,8	++		10	8 (80)	Да	Нет, СД	48	66, смерть по неустановленной причине
31	52	31,5	–	+	12	8 (67)	Да	Нет, употребляет алкоголь	66	72
32	53	67,5	–		12	10 (83)	Да	31,5	24	72
33	49	77,5	++		15	6 (40)	Да	Нет, стеаторея	12	66
34	46	81,3	+		13	9 (69)	Да	Нет	9	56
35	48	37,8	++	+	15	10 (67)	Да	Нет	16	56
36	50	63	++		14	9 (64)	Да	Нет	32	56
37	51	81,3	–		7	6 (86)	Да	Нет, курит	39	47
38	58	31,5	–		11	8 (73)	Да	Нет, ВВСД, курит	42	44
39	54	37,8	–		12	8 (67)	Да	Нет	30	39
40	49	73,8	++		8	6 (75)	Да	Нет	36	32
41	47	77,5	++		7	6 (86)	Да	Нет, СД	120	7
42	58	37,8	–		12	8 (67)	Да	Нет	72	5

ВВСД – впервые выявленный сахарный диабет после операции, ЗФТ – заместительная ферментная терапия, НД – недоступен с января 2019 г., СД – сахарный диабет

Медиана предоперационного наблюдения – 42 месяца (Q1–Q3: 36–60). Все пациенты, кроме двух, мужского пола

* Оценка по баллу Izbicki [33]

мужского пола, а их средний возраст составил 44,7 года (28–62 года). Средняя потеря массы тела равнялась 15,9 кг (от 5 до 44 кг). У всех больных имелся болевой синдром разной степени тяжести. Постоянные или частые изнуряющие боли отмечены в 7 случаях (46,6%). У 4 (26,6%) больных была рвота, обусловленная дуоденальной обструкцией; у 3 (20%) – обструктивная желтуха. Семь больных (46,6%) до операции были алкоголезависимыми, 9 (60%) – активными курильщиками. После операции продолжают курить три пациента, один продолжает злоупотреблять алкоголем. Случаев экзокринной или эндокринной недостаточности до или после операции не зарегистрировано (см. табл. 1, 2).

Общее состояние пациентов соответствовало классу II по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of

Anesthesiologists – ASA), за исключением одного больного из группы консервативной терапии (ASA класс III). Основные методы диагностики включали МРТ (13), КТ (14) и эндоУЗИ (11). Во всех случаях диагноз КДДС был поставлен до операции. Это означало, что поджелудочная железа была интактна или минимально изменена, и единственным пораженным органом была ДПК. Расширение главного панкреатического протока (>4 мм) наблюдалось в 6 случаях (40%), расширение общего желчного протока (>10 мм) – в 8 случаях (53%). Малый дуоденальный сосочек не выявлялся, и ни в одном случае не было расширения или поражения добавочного панкреатического протока (протока Санторини). В этой подгруппе один пациент (№ 14) страдал эссенциальной артериальной гипертензией, двое (№ 4 и 12) – анкилозирующим



спондилитом. ПСРДПК проводилась стандартным методом (по Chung [36]) в 7 (46,6%) случаях, с наложением дуодено-дуоденального анастомоза в 2 (13,3%), интерпозицией кишки – в 2 (13,3%) и реконструкцией по Roux-en-Y – в 4 (26,6%) (см. табл. 3). Средняя продолжительность операции составила 235 (от 195 до 310) минут. Послеоперационной летальности не было.

Во всех случаях макро- и микроскопическое исследование выявило интрамуральные дуоденальные кисты, полностью изолированные от головки поджелудочной железы, и гиперплазию бруннеровых желез различной выраженности. Кисты располагались в медиальной (14) и переднебоковой (1) стенках ДПК, примыкая к фатеровой соску (7) или окружая его (5); в трех случаях они распространялись с вертикального отдела ДПК на желудок. В 8 (53%) случаях при патоморфологическом исследовании была обнаружена эктопированная ткань поджелудочной железы (см. рис. 1), при этом в одном случае была выявлена умеренно выраженная эпителиальная дисплазия (PanIN II). В 7 случаях кисты были описаны как постнекротические или представляли собой расширенный панкреатический проток с сохранным или десквамированным эпителием (см. рис. 2).

У 4 пациентов развились клинически незначимые послеоперационные осложнения (класс I по Clavien – Dindo), у одного (№ 4) – клинически значимое (33,3%). Все клинически незначимые осложнения были представлены панкреатическими свищами класса А (№ 3, 6, 10, 14). Средняя продолжительность пребывания в стационаре (исключая пациента № 4) составила 15 (от 11 до 21) дней (см. табл. 2).

Пациент № 4 был повторно оперирован на 19-й день после ПСРДПК с интестинальной интерпозицией из-за несостоятельности и кровотечения из проксимального дуоденоэнтероанастомоза. С этим осложнением удалось справиться путем антрумэктомии и реконструкции по Roux-en-Y. Остальные больные были выписаны без осложнений, повторных госпитализаций в следующие 90 дней не было.

У пациента № 12 развилось рецидивирующее желудочное кровотечение из-за разрыва аневризмы селезеночной артерии по прошествии 46-месячного бессимптомного периода после ПСРДПК. Разрыв аневризмы привел к образованию забрюшинной гематомы, тромбозу селезеночной вены, левосторонней портальной гипертензии, формированию острого варикоза вен желудка и кровотечению. Это отсроченное осложнение купировано дистальной панкреатэктомией со спленэктомией.

Таблица 4. Характеристики операций и осложнений после классической и пилоросохраняющей панкреатодуоденэктомии при кистозной дистрофии дуоденальной стенки (данные на апрель 2019 г.)

№ п/п	Операция	Кровопотеря, мл	Время, мин	Пребывание в стационаре после операции, дни	Осложнения (по Clavien – Dindo)
1	пПДР	130	290	16	Класс I, парез желудка класса А
2	пПДР	150	310	11	Нет
3	пПДР	50	230	14	Нет
4	ПДР	460	370	31	Класс IV, желудочно-кишечное кровотечение
5	пПДР	500	350	18	Класс I, пневмония
6	ПДР	120	305	10	Нет
7	пПДР	150	290	10	Нет
8	пПДР	100	280	10	Класс I, парез желудка класса А
9	ПДР	230	300	12	Нет
10	пПДР	50	185	25	Класс III, послеоперационный панкреатический свищ класса В
11	ПДР	100	340	12	Нет
12	пПДР	100	270	14	Нет
13	пПДР	130	220	15	Класс I, парез желудка класса А
14	пПДР	140	280	16	Класс I, лимфорей
15	пПДР	50	270	11	Нет
16	ПДР	50	280	12	Нет
17	пПДР	120	210	36	Класс III, послеоперационный панкреатический свищ класса В, парез желудка класса В
18	пПДР	70	225	10	Нет
19	ПДР	750	480	41	Класс III, интраоперационная травма мочеочника, парез желудка класса В
20	пПДР	100	200	9	Нет
21	пПДР	100	200	7	Нет
22	пПДР	150	240	14	Нет
23	Накао	100	330	27	Класс III, парез желудка класса В
24	пПДР	50	230	16	Класс I, кратковременное подтекание желчи
25	пПДР	50	280	11	Нет



26	Накао	100	350	12	Класс I, парез желудка класса А
27	пПДР	120	250	10	Нет
28	пПДР	140	260	9	Нет
29	пПДР	50	170	28	Класс III, послеоперационный панкреатический свищ класса В, парез желудка класса В
30	Накао	100	310	14	Класс I, кратковременное подтекание желчи
31	ПДР	120	290	12	Нет
32	Накао	100	320	13	Нет
33	пПДР	100	190	27	Класс III, парез желудка класса В
34	пПДР	100	300	10	Класс I, лимфоцеле
35	пПДР	100	320	11	Нет
36	пПДР	350	310	11	Класс I, раневая инфекция
37	пПДР	50	300	13	Нет
38	пПДР	50	270	12	Нет
39	пПДР	50	240	14	Класс I, парез желудка класса А
40	пПДР	50	230	11	Класс I, панкреатический свищ класса А
41	ПДР	100	230	10	Нет
42	пПДР	150	410	12	Нет

ПДР – классическая панкреатодуоденэктомия, пПДР – пилоросохраняющая панкреатодуоденэктомия

В настоящее время пациент жалоб не предъявляет, симптомы отсутствуют. В этом случае решение о виде первичной операции было основано на данных бесконтрастной МРТ и эндоУЗИ, так как пациент страдал аллергией на контрастные препараты. Именно поэтому осталось неясным, развилась аневризма после операции или существовала до нее.

Медиана наблюдения до операции равнялась 10 месяцам (Q1–Q3: 8–12), после операции – 81 (Q1–Q3: 70–93). В настоящее время 14 из 15 (93,3%) пациентов жалоб не предъявляют, симптомов не имеют (см. табл. 1). У одного больного (№ 4) с анкилозирующим спондилитом отмечалось существенное уменьшение частоты и интенсивности болевых приступов, несмотря на регулярное употребление алкоголя и курение. У остальных пациентов эпизодов панкреатита, как и госпитализаций по данному поводу, не было.

Наблюдение пациентов до ПСРДПК (рис. 6) было существенно менее продолжительным, чем наблюдение перед операциями других типов.

Мы сравнили ближайшие и отдаленные результаты в двух группах пациентов, которым были выполнены наиболее эффективные операции по поводу КДДС (табл. 5–8): ПДР и пПДР против ПСРДПК. Операции Накао из сравнения исключали, так как они не относятся к стандартным вмешательствам, однако при их включении в анализ результаты не изменились.

Группы ПДР и ПСРДПК по большинству параметров были сопоставимы (см. табл. 4). Предоперационное наблюдение в группе ПДР было значительно продолжительнее в связи с длительной и относительно эффективной консервативной терапией, включая эндоскопическую. Пациентов из группы ПСРДПК оперировали намного раньше из-за сильных и/или частых болей, дуоденальной обструкции или желтухи. Интраоперационные особенности и ближайшие результаты вмешательств существенно не различались. Несмотря на преимущества ПСРДПК в этой группе пациентов, значимой разницы в смертности для популяции в целом получено не было, возможно, из-за малого числа наблюдений. Длительность пребывания в стационаре в группе ПСРДПК была статистически незначимо больше (см. табл. 7).

Группа ПСРДПК имела статистически незначимые преимущества по абсолютной и относительной прибавке массы тела после операции.

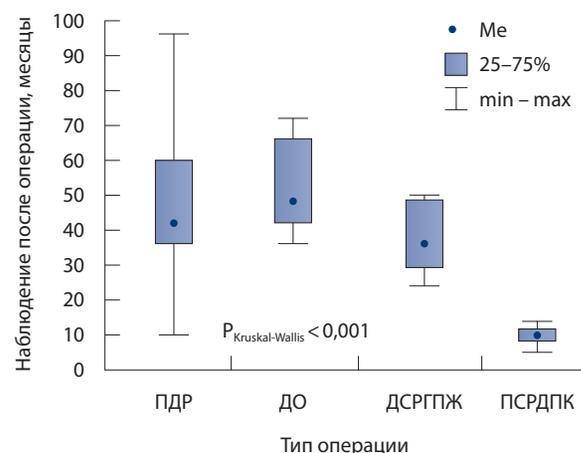


Рис. 6. Длительность предоперационной терапии больных с кистозной дистрофией дуоденальной стенки. Предоперационное лечение до панкреосохраняющих дуоденальных резекций существенно короче, чем в других подгруппах; ДО – дренирующая операция, ДСРГПЖ – дуоденумсохраняющая резекция головки поджелудочной железы, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ПСРДПК – панкреосохраняющая резекция двенадцатиперстной кишки



Новых случаев диабета в группе ПСРДПК не было. Однако разница с группой ПДР была статистически незначимой для популяции в целом в связи с небольшим числом случаев. Через год после операции ни один пациент после ПСРДПК не нуждался в приеме панкреатических ферментов, тогда как в группе ПДР заместительную ферментную терапию не получали лишь двое больных, и эта разница была статистически значимой (см. табл. 8).

Обсуждение

В настоящее время большинство панкреатологов не оспаривают существование КДДС как особой формы хронического панкреатита [10, 11]. Для обозначения этого состояния применяются разные термины, но все они относятся к одной и той же совокупности клинических и гистологических проявлений с типичными рентгенологическими диагностическими критериями [3, 28, 29]. Несмотря на все увеличивающееся число публикаций по теме КДДС, истинную частоту этого заболевания установить трудно. Судя по данным больших групп пациентов, полученным в специализированных отделениях, КДДС обнаруживается у 13–24% больных, оперированных по поводу хронического панкреатита, а в самых больших сериях наблюдений (не менее 20 человек) изолированная форма КДДС (чистая форма бороздчатого панкреатита) встречалась в 22–37% всех случаев КДДС (табл. 9).

Патогенез КДДС неясен, однако ее важнейшее следствие – фиброз парадуоденальной области. Он всегда влечет за собой патологические изменения ДПК (чистая форма), а также может сопровождаться изменениями в головке поджелудочной железы (сегментарная форма ПДП) или во всей поджелудочной железе (диффузная форма ПДП) [1, 2, 5–9, 12–14]. На чистую форму приходится около 10–30% случаев КДДС [4–6, 17] (в нашем исследовании – 22,5%). М. Stolte и соавт., V. Becker и U. Mischke используют разные определения чистой формы ПДП [8, 9]: первые считали, что ее главной характеристикой является интактная паренхима поджелудочной железы или небольшие изменения в ней, вторая группа авторов полагала главным отличительным признаком данного заболевания неизменный панкреатический проток. По нашему опыту, даже в тех случаях, когда панкреатический проток расширен, паренхима поджелудочной железы может быть изменена лишь незначительно (это соответствует точке зрения М. Stolte и соавт.), при этом такие изменения после выполнения ПСРДПК обратимы [6]. Вероятнее всего, на развитие данного заболевания влияют те

Таблица 5. Ближайшие и отдаленные результаты лечения кистозной дистрофии дуоденальной стенки (2004–2019 гг.)

Вид лечения	N	Осложнения, абс. (%)*	Полное купирование боли, %	Стеаторея, абс. (%)	Впервые выявленный сахарный диабет, абс. (%)
Консервативное	12	5 (42)	5 (42)	4 (33)	6 (50)
Операция дренирующего типа	8	1/1 (12,5/12,5)	2 (25)	2 (25)	2 (25)
ДСРГПЖ	5	1/2 (20/40)	2 (40)	–	–
ПДР и Накао	42	12/7 (29/17)	36 (86)	5 (12,5)	7 (17)
ПСРДПК	15	4/1 (27/7)	14 (93)	–	–

ДСРГПЖ – дуоденосохраняющие резекции головки поджелудочной железы, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ПСРДПК – панкреассохраняющая дуоденальная резекция

* Послеоперационные осложнения представлены как легкие / клинически значимые (по Clavien – Dindo I–II/III–IV)

Таблица 6. Классическая панкреатодуоденэктомия и панкреассохраняющая дуоденальная резекция при кистозной дистрофии дуоденальной стенки: сравнение демографических характеристик и симптомов

Параметр	ПСРДПК	ПДР*	Значение p (критерий Манна – Уитни)
N	15	38	
Возраст, годы	45 (40–52)	49 (46–54)	0,09
Балл боли	69 (62,5–77,5)	73,8 (63–73,8)	0,08
Снижение массы тела, кг	12 (7,5–21)	12 (10,5–13)	0,52
Рвота, n (%)	5 (33,3)	18 (47,3)	0,53
Желтуха, n (%)	3 (25)	8 (21)	1,00
Лечение до операции, месяцы	10 (8–12)	45 (36–57)	0,00

ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ПСРДПК – панкреассохраняющая дуоденальная резекция

* Операции Накао исключались как нестандартные

же факторы, что и при хроническом панкреатите: алкоголь, курение и анатомические аномалии [4, 5, 7, 8, 17]. В 15 ретроспективных исследованиях 79,68% (251 из 305) пациентов с КДДС хронически злоупотребляли алкоголем, и большинство из них курили [7, 8, 17, 35, 38]. Из наших пациентов свыше 50% страдали алкогольной и табачной зависимостями.

Главная анатомическая аномалия у больных КДДС – эктопия панкреатической ткани в медиальную стенку ДПК [1, 2, 4–6, 12–14, 18–23, 35]. Эта конкретная локализация эктопированной ткани поджелудочной железы может быть следствием нарушения слияния правой и левой частей

**Таблица 7.** Классическая панкреатодуоденэктомия и панкреассохраняющая дуоденальная резекция при кистозной дистрофии дуоденальной стенки: сравнение интраоперационных данных и осложнений (данные на апрель 2019 г.)

Параметр	ПСР ДПК	ПДР**	Значение <i>p</i> (критерий Манна – Уитни)
N	15	38	
Кровопотеря, мл	50 (50–100)	50 (100–125)	0,10
Время, мин	235 (215–270)	275 (240–290)	0,051
Пребывание в стационаре, дни	15 (13–17)	12 (11–14)	0,03
Осложнения (клинически значимые > III по Clavien – Dindo), n (%)	1 (6)	6 (15)	0,67*

ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ПСРДПК – панкреассохраняющая дуоденальная резекция

* Точный тест Фишера; все данные представлены в виде медианы (95% ДИ)

** Операции Накао исключались как нестандартные

Таблица 8. Сравнение классической панкреатодуоденэктомии и панкреассохраняющей дуоденальной резекции при кистозной дистрофии дуоденальной стенки: отдаленные результаты

Параметр	ПСРДПК	ПДЭ**	Значение <i>p</i> (критерий Манна – Уитни)
N	15	38	
Прибавка массы тела, кг	10 (8–16)	8 (7–9)	0,01
Боли после операции, n (%)	1 (6)	5 (13)	0,66*
Впервые выявленный сахарный диабет, n (%)	–	7 (18)	0,17*
ЗФТ, n (%)	1 (6)	35 (92)	0,00*
Прибавка массы тела, %	77 (70–89)	69 (63–75)	0,03
Динамическое наблюдение, месяцы	89 (78–100)	105 (80–134)	0,15

ЗФТ – заместительная ферментная терапия, ПДЭ – панкреатодуоденэктомия, ПСРДПК – панкреассохраняющая дуоденальная резекция

Статистической разницы в частоте впервые выявленного сахарного диабета в двух группах нет из-за малого числа пациентов

* Точный тест Фишера; все данные представлены в виде медианы (95% ДИ)

** Операции Накао исключались как нестандартные

вентрального панкреатического зачатка на этапе внутриутробного развития [39]. Изолированная форма КДДС (чистая форма бороздчатого панкреатита) может быть обусловлена более легким возникновением воспалительного процесса и рубцевания эктопированной поджелудочной железы в связи с недоразвитием системы протоков, в то время как влияния факторов риска оказывается недостаточно для развития воспаления в основной части поджелудочной железы [1, 2, 5]. В нашем

исследовании кисты дуоденальной стенки прилежали к большому дуоденальному сосочку и терминальному отделу холедоха или располагались вокруг них, вместе с тем патологические изменения ДПК могли распространяться в проксимальном и/или дистальном направлении. Это совпадает с выводами M. Stolte и соавт., V. Becker и U. Mischke [8, 9] о частоте циркулярного фиброзирования терминального отдела общего желчного протока при чистой форме бороздчатого панкреатита.

В работе H. Nagai показано, что в области малого дуоденального сосочка в отсутствие изменений в поджелудочной железе «инфильтрация» панкреатической ткани в медиальную дуоденальную стенку вплоть до мембраны или подслизистого слоя более или менее выражена во всех случаях. Вместе с тем большой дуоденальный сосочек не соприкасается с тканью головки поджелудочной железы [40]. Следовательно, эктопия поджелудочной железы, которая подразумевает полную сепарацию дистопированной ткани от нормально расположенной поджелудочной железы, вряд ли будет происходить в области малого дуоденального сосочка. И наоборот, если эктопированная панкреатическая ткань (полностью или частично замещенная кистой) располагается в области большого сосочка, изолированного от головки поджелудочной железы, она будет полностью изолирована от основной части железы, что и служит главным диагностическим критерием КДДС.

По нашим данным, в подгруппе ПСРДПК при патоморфологическом исследовании не обнаруживались изменения ни малого дуоденального сосочка, ни протока Санторини. К такому же выводу пришли M. Wagner и соавт. на основе рентгенологического исследования [41], а также M. Stolte и соавт. [8], V. Becker и U. Mischke [9] при патогистологическом исследовании. Последние также установили: при КДДС малый дуоденальный сосочек обнаруживается в 31% случаев, что соответствует частоте его встречаемости в общей популяции [8, 9]. Все эти данные не подтверждают значение патологии малого дуоденального сосочка и протока Санторини для развития КДДС.

F. Potet и N. Duclert [1], M. Stolte и соавт. [8], V. Becker и U. Mischke [9] показали, что клинические и патоморфологические признаки бороздчатого панкреатита могут развиваться без вовлечения поджелудочной железы. В таких случаях патологический процесс локализуется в ДПК в виде интрамуральных дуоденальных кист, хронического воспаления панкреатической ткани, эктопированной в дуоденальную стенку, и перифокального фиброза. Данные наблюдения подтверждаются

**Таблица 9.** Обзор литературы наиболее крупных серий по лечению кистозной дистрофии дуоденальной стенки

Автор	Число больных КДДС	Чистая форма КДДС, абс. (%)	Операция, абс. (%)*	ПДЭ, абс. (%)**	ПСРДПК, абс. (%)**
M. Stolte и соавт., 1982 [8]	30	11 (37)	30 (100)	30 (100)	–
V. Jouannaud и соавт., 2006 [4]	23	0	14 (61)	10 (71)	–
V. Rebours и соавт., 2007 [5]	105	30 (29)	29 (28)	17 (59)	–
C. Tison и соавт., 2007 [35]	9	5 (56)	9 (100)	9 (100)	–
N. de Pretis и соавт., 2017 [17]	82	22 (27)	57 (69,5)	51 (89)	–
Наши данные	82	18 (22)	70 (85)	42 (60)	15 (21)
Всего	331	86	209	159	15

КДДС – кистозная дистрофия дуоденальной стенки, ПДЭ – панкреатодуоденэктомия, ПСРДПК – панкреассохраняющая дуоденальная резекция

*% от всех пациентов

**% от всех хирургических операций

и другими исследованиями [2–9, 34]. Вследствие этого было сделано заключение, что чистая форма представляет собой начальную стадию бороздчатого панкреатита. Поскольку время от начала заболевания до операции в подгруппе панкреассохраняющей дуоденальной резекции было намного короче (см. рис. 6), полученные нами результаты подтверждают эту гипотезу (если не принимать во внимание предположение, что именно у этих пациентов развивается специфическая резистентность к консервативной терапии). В подобном случае разные авторы рассматривают данное заболевание как изолированную кистозную форму дуоденальной дистрофии [1–7], или чистую форму бороздчатого панкреатита [8, 9], или чистую форму ПДП [17]. В борозде между ДПК и поджелудочной железой нет структур, которые могут воспалиться с последующим фиброзом борозды; следовательно, ее рубцевание может быть вызвано только поражением прилежащего органа (органов). Если мы не обнаруживаем существенных изменений в головке поджелудочной железы, но выявляем патологию дуоденальной стенки, разумно будет предположить, что рубцевание бороздки и другие симптомы вызывал воспалительный процесс именно дуоденальной стенки. Это означает: первичным фактором выступает поражение ДПК, а патология поджелудочной железы вторична. Гипотеза о том, что КДДС, бороздчатый панкреатит, или ПДП, – заболевание ДПК, принадлежит не нам. Все главные исследователи данного вопроса [5, 8, 15–17] говорили именно об этом. Определенное недопонимание возникало в тех случаях, когда патоморфологическое исследование проводилось только у больных с запущенными случаями заболевания (например, 21 пациент

в исследовании [15] или 20 пациентов из 10 больниц в исследовании [4]). Почти во всех остальных работах мы видим образцы ткани с изолированными формами КДДС (чистыми формами бороздчатого панкреатита) (см. табл. 9).

На далеко зашедших стадиях болезни при легком или тяжелом хроническом панкреатите ортотопической поджелудочной железы невозможно установить источник заболевания [4, 15]. Эти наблюдения позволили сделать два заключения. Во-первых, важность использования резонного термина для обозначения данного состояния: если эту стадию заболевания называть бороздчатый или парадуоденальный панкреатитом, речь идет о «панкреатите без панкреатита», так как все патологические изменения ограничиваются ДПК. Нам и некоторым другим авторам [42] представляется нелогичным обозначать патологию, локализирующуюся в ДПК, как воспаление поджелудочной железы. Кроме того, диагноз КДДС относится к конкретному органу, поэтому принятие этого термина кажется более уместным. Второе заключение – удаление пораженной области, то есть частичная или тотальная дуоденэктомия, может быть наилучшим из всех возможных методов лечения чистой формы КДДС [26].

При выполнении ПСРДПК мы зафиксировали только одно клинически значимое осложнение, а именно несостоятельность проксимального дуоденоюноанастомоза. Это осложнение было обусловлено выраженными фибротическими изменениями луковицы ДПК в связи с длительно существовавшей язвенной болезнью. Данный факт мы учли, и впоследствии пациентам с анамнезом язвенной болезни выполняли реконструкцию Roux-en-Y без серьезных осложнений. Следует

упомануть, что анамнез язвенной болезни часто встречается у пациентов с КДДС в связи со стенозом вертикального отдела ДПК. Из отдаленных осложнений наблюдалось лишь одно – разрыв аневризмы селезеночной артерии, случившийся у одного пациента через четыре года после панкреассохраняющей дуоденальной резекции. Дистальная панкреатэктомия вернула пациента к нормальной жизни. Все клинически незначимые осложнения (3) заключались в развитии панкреатических свищей класса А в ближайшем послеоперационном периоде, причиной которых, вероятнее всего, было прошивание неизменной паренхимы поджелудочной железы. Эндокринная и экзокринная панкреатическая недостаточность после операции не развилась ни у одного больного благодаря сохранению неизменной ортотопической железы.

После ПСРДПК у всех пациентов, кроме одного, было достигнуто длительное улучшение. Эффективность панкреассохраняющей дуоденэктомии как метода лечения изолированной формы КДДС, то есть чистой формы бороздчатого панкреатита, – важное подтверждение того, что патологический процесс локализован в ДПК, а не в поджелудочной железе или парадуоденальной области.

После ПДР или пПДР у 6 (13%) из 42 наших пациентов рецидивировал болевой синдром – частота, сопоставимая с результатами итальянских исследований (18,75%) [17].

По нашему опыту (см. табл. 1), а также опыту, накопленному итальянскими и французскими коллегами [4, 17], консервативная терапия (включая эндоскопическую) и дренирующие процедуры неэффективны в лечении поражения ткани поджелудочной железы при КДДС, хотя есть несколько сообщений о ближайших положительных результатах [7, 17, 23, 43, 44]. По нашему мнению, распространение процесса за пределы ДПК у больных КДДС служит показанием к ПДР или пПДР.

В то время, когда мы не знали причину КДДС и полагали, что киста в дуоденальной стенке образуется из головки поджелудочной железы, мы пробовали различные традиционные для хронического панкреатита хирургические методики, такие как продольная панкреатоэнтеростомия, панкреатоцистостомия и ДСРГПЖ. Мы думали, что при наличии КДДС и увеличении головки поджелудочной железы хронический панкреатит можно устранить с помощью ДСРГПЖ с продольным внутренним дренированием панкреатического протока или без дренирования [10]. Накопив к тому моменту опыт выполнения более

250 ДСРГПЖ, мы сделали 6 таких операций при КДДС с сопутствующим хроническим панкреатитом и поражением собственно поджелудочной железы с увеличением ее головки. У трех больных развились послеоперационные осложнения. Лишь у двух пациентов удалось полностью купировать болевой синдром – это происходило в тех случаях, когда полость, образованная в головке поджелудочной железы, соединялась с кистой дуоденальной стенки. Одному пациенту пришлось выполнить ПДР. Из-за высокой частоты осложнений и низкой эффективности (обусловленной, возможно, тем, что с помощью ДСРГПЖ надежного соединения вышеупомянутых полостей достичь не удавалось) мы перестали выполнять эту разновидность хирургического вмешательства при любых типах КДДС.

Следует упомянуть, что рентгенологическая семиотика КДДС весьма специфична, и по мере того, как мы учились ее интерпретировать, предоперационная диагностика становилась все более надежной [3, 28, 29, 45]. Восьмидесяти одному из 82 больных диагноз КДДС был поставлен до операции, и лишь один был оперирован в связи с «невозможностью исключить опухоль двенадцатиперстной кишки или головки поджелудочной железы». О той же «кривой обучения» у рентгенологов упоминают наши итальянские коллеги [16]. Важно помнить, что никогда нельзя исключить вероятность малигнизации эктопированной панкреатической ткани в стенке ДПК, хотя к настоящему времени описано лишь 15 таких случаев [30–32]. В нашей группе из 82 пациентов один больной из подгруппы консервативного лечения погиб от метастатического рака эктопированной поджелудочной железы, у другого пациента из подгруппы ПСРДПК развилась умеренно выраженная эпителиальная дисплазия эктопированной ткани поджелудочной железы (PanIN II) [26].

Чрезвычайно интересна ассоциация КДДС и анкилозирующего спондилита у трех больных из описанной нами группы, которая должна стать предметом дальнейшего изучения.

Заключение

Суммируя вышесказанное, подчеркнем: КДДС представляет собой отдельную форму хронического панкреатита. Ее особенность заключается в том, что при изолированной форме заболевания поражения нормально расположенной (основной части) поджелудочной железы нет, тогда как при прогрессировании заболевания она вовлекается в процесс. Эффективность ПСРДПК и снижение вероятности прогрессирования болезни от



изолированной формы к сегментарной, а затем к диффузному панкреатиту после применения данного метода позволяют сделать следующие выводы:

- ПСРДПК – оптимальный метод лечения изолированной формы КДДС;
- изолированная форма КДДС, или чистая форма бороздчатого панкреатита, – заболевание ДПК;
- ранняя диагностика КДДС позволяет сохранить поджелудочную железу;
- применение ПДР и пПДР для лечения изолированной формы КДДС является избыточным, так как они подразумевают резекцию непораженной головки поджелудочной железы;

- длительная консервативная терапия изолированной формы КДДС может приводить к развитию сегментарного и диффузного панкреатита, что лишает пациента шанса сохранить поджелудочную железу с помощью ПСРДПК;
- важно дифференцировать чистую и сегментарную формы бороздчатого панкреатита (изолированная форма КДДС), чтобы не путать читателей формулировками наподобие «типичные признаки или симптомы парадуоденального панкреатита (КДДС)» [46, 47]. Эти две формы заболевания проявляются по-разному, сопровождаются разными типичными признаками и, с учетом вышеприведенных данных, могут лечиться разными методами. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией настоящей статьи.

Благодарность

Авторы выражают признательность Маттиасу Лёру, Массимо Фалькони и Винсен Рэбо за прочтение и коррекцию рукописи, а также Вадиму Викторовичу Масленникову за иллюстрации.

Участие авторов

В.И. Егоров – идея, идеология, хирургия, набор, анализ и интерпретация данных; Р.В. Петров – хирургия, набор, анализ и интерпретация данных; А.Н. Ванькович – хирургия, набор, анализ и интерпретация данных; А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, А.В. Добряков, Н.А. Швеиц и Е.А. Попутчикова – патогистологическое исследование, набор, анализ и интерпретация данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Potet F, Duclert N. Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall. *Arch Fr Mal App Dig.* 1970;59(4):223–38. French.
- Fléjou JF, Potet F, Molas G, Bernardes P, Amouyal P, Fékété F. Cystic dystrophy of the gastric and duodenal wall developing in heterotopic pancreas: an unrecognized entity. *Gut.* 34(3):343–7. doi: 10.1136/gut.34.3.343.
- Vullierme MP, Vilgrain V, Fléjou JF, Zins M, O'Toole D, Ruszniewski P, Belghiti J, Menu Y. Cystic dystrophy of the duodenal wall in the heterotopic pancreas: radiopathological correlations. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24(4): 635–43. doi: 10.1097/00004728-200007000-00023.
- Jouannaud V, Coutarel P, Tossou H, Butel J, Vitte RL, Skinazi F, Blazquez M, Hagège H, Bories C, Rocher P, Belloula D, Latrive JP, Meurisse JJ, Eugène C, Dellion MP, Cadranet JF, Pariente A; Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux. Cystic dystrophy of the duodenal wall associated with chronic alcoholic pancreatitis. Clinical features, diagnostic procedures and therapeutic management in a retrospective multicenter series of 23 patients. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(4):580–6. doi: GCB-04-2006-30-4-0399-8320-101019-200517810.
- Rebours V, Lévy P, Vullierme MP, Couvelard A, O'Toole D, Aubert A, Palazzo L, Sauvanet A, Hammel P, Maire F, Ponsot P, Ruszniewski P. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):871–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01091.x.
- Egorov VI, Vankovich AN, Petrov RV, Starostina NS, Butkevich ATs, Sazhin AV, Stepanova EA. Pancreas-preserving approach to "paraduodenal pancreatitis" treatment: why, when, and how? Experience of treatment of 62 patients with duodenal dystrophy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:185265. doi: 10.1155/2014/185265.
- Pezzilli R, Santini D, Calculli L, Casadei R, Morselli-Labate AM, Imbrogno A, Fabbri D, Tafurelli G, Ricci C, Corinaldesi R. Cystic dystrophy of the duodenal wall is not always associated with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(39):4349–64. doi: 10.3748/wjg.v17.i39.4349.
- Stolte M, Weiss W, Volkholz H, Rösch W. A special form of segmental pancreatitis: "groove pancreatitis". *Hepatogastroenterology.* 1982;29(5):198–208.
- Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1991;10(3–4):173–82.
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2): 153–99. doi: 10.1177/2050640616684695.
- Issa Y, van Santvoort HC, Fockens P, Besselink MG, Bollen TL, Bruno MJ, Boermeester MA; Collaborators. Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study. *HPB (Oxford).* 2017;19(11):978–85. doi: 10.1016/j.hpb.2017.07.006.
- Suda K, Takase M, Shiono S, Yamasaki S, Nobukawa B, Kasamaki S, Arakawa A, Suzuki F. Duodenal wall cysts may be derived from a ductal component of ectopic pancreatic tissue. *Histopathology.* 2002;41(4):351–6. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01453.x.
- Bill K, Belber JP, Carson JW. Adenomyoma (pancreatic heterotopia) of the duodenum

- producing common bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 1982;28(3):182–4. doi: 10.1016/s0016-5107(82)73049-4.
14. Aoun N, Zafatayeff S, Smayra T, Haddad-Zebouni S, Tohmé C, Ghossain M. Adenomyoma of the ampullary region: imaging findings in four patients. *Abdom Imaging.* 2005;30(1):86–9. doi: 10.1007/s00261-004-0224-1.
15. Adsay NV, Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Semin Diagn Pathol.* 2004;21(4):247–54. doi: 10.1053/j.semdp.2005.07.005.
16. Casetti L, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Graziani R, Falconi M, Frulloni L, Crippa S, Zamboni G, Pederzoli P. "Paraduodenal" pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution. *World J Surg.* 2009;33(12):2664–9. doi: 10.1007/s00268-009-0238-5.
17. de Pretis N, Capuano F, Amodio A, Pellicciari M, Casetti L, Manfredi R, Zamboni G, Capelli P, Negrelli R, Campagnola P, Fuini A, Gabbriellini A, Bassi C, Frulloni L. Clinical and Morphological Features of Paraduodenal Pancreatitis: An Italian Experience With 120 Patients. *Pancreas.* 2017;46(4):489–95. doi: 10.1097/MPA.0000000000000781.
18. Izbicki JR, Knoefel WT, Müller-Höcker J, Mandelkowitz HK. Pancreatic hamartoma: a benign tumor of the pancreas. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8):1261–2.
19. Wu SS, Vargas HI, French SW. Pancreatic hamartoma with Langerhans cell histiocytosis in a draining lymph node. *Histopathology.* 1998;33(5):485–7. doi: 10.1046/j.1365-2559.1998.0491c.x.
20. McFaul CD, Vitone LJ, Campbell F, Azadeh B, Hughes ML, Garvey CJ, Ghaneh P, Neoptolemos JP. Pancreatic hamartoma. *Pancreatol.* 2004;4(6):533–7; discussion 537–8.
21. Rubay R, Bonnet D, Gohy P, Laka A, Deltour D. Cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall: medical and surgical treatment. *Acta Chir Belg.* 1999;99(2):87–91.
22. Bittar I, Cohen Solal JL, Cabanis P, Hagege H. Cystic dystrophy of an aberrant pancreas. Surgery after failure of medical therapy. *Presse Med.* 2000;29(20):1118–20. French.
23. Basili E, Allemand I, Ville E, Laugier R. Lanreotide acetate may cure cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25(12):1108–11. French. doi: GCB-12-2001-25-12-0399-8320-101019-ART10.
24. Egorov VI, Butkevich AC, Sazhin AV, Yashina NI, Bogdanov SN. Pancreas-preserving duodenal resections with bile and pancreatic duct re-plantation for duodenal dystrophy. Two case reports. *JOP.* 2010;11(5):446–52.
25. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg.* 2001;18(1):21–5. doi: 10.1159/000050092.
26. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure). *World J Surg.* 2003;27(11):1217–30. doi: 10.1007/s00268-003-7241-z.
27. Nakao A. Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(20):533–5.
28. Yu J, Fulcher AS, Turner MA, Halvorsen RA. Normal anatomy and disease processes of the pancreatoduodenal groove: imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(3):839–46. doi: 10.2214/ajr.183.3.1830839.
29. Graziani R, Tapparelli M, Malagò R, Girardi V, Frulloni L, Cavallini G, Pozzi Mucelli R. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP.* 2005;6(1 Suppl):73–88.
30. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez LV. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1251–61. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.043.
31. Stevens T, Lopez R, Adler DG, Al-Haddad MA, Conway J, Dewitt JM, Forsmark CE, Kahaleh M, Lee LS, Levy MJ, Mishra G, Piraka CR, Papachristou GI, Shah RJ, Topazian MD, Vargo JJ, Vela SA. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):519–26. doi: 10.1016/j.gie.2009.10.043.
32. Kalmin B, Hoffman B, Hawes R, Romagnuolo J. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: comparing interobserver reliability and intertest agreement. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(5):261–4. doi: 10.1155/2011/302382.
33. Fukino N, Oida T, Mimatsu K, Kuboi Y, Kida K. Adenocarcinoma arising from heterotopic pancreas at the third portion of the duodenum. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):4082–8. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.4082.
34. Betzler A, Mees ST, Pump J, Schölch S, Zimmermann C, Aust DE, Weitz J, Welsch T, Distler M. Clinical impact of duodenal pancreatic heterotopia – Is there a need for surgical treatment? *BMC Surg.* 2017;17(1):53. doi: 10.1186/s12893-017-0250-x.
35. Tison C, Regenet N, Meurette G, Mirallié E, Cassagnau E, Frampas E, Le Borgne J. Cystic dystrophy of the duodenal wall developing in heterotopic pancreas: report of 9 cases. *Pancreas.* 2007;34(1):152–6. doi: 10.1097/01.mpa.0000246669.61246.08.
36. Chung RS, Church JM, vanStolk R. Pancreas-sparing duodenectomy: indications, surgical technique, and results. *Surgery.* 1995;117(3):254–9. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80198-9.
37. Bloechle C, Izbicki JR, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Quality of life in chronic pancreatitis – results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas.* 1995;11(1):77–85. doi: 10.1097/00006676-199507000-00008.
38. Oza VM, Skeans JM, Muscarella P, Walker JP, Sklaw BC, Cronley KM, El-Dika S, Swanson B, Hinton A, Conwell DL, Krishna SG. Groove Pancreatitis, a Masquerading Yet Distinct Clinicopathological Entity: Analysis of Risk Factors and Differentiation. *Pancreas.* 2015;44(6):901–8. doi: 10.1097/MPA.0000000000000351.
39. Odgers PN. Some Observations on the Development of the Ventral Pancreas in Man. *J Anat.* 1930;65(Pt 1):1–7.
40. Hagai H. Configurational anatomy of the pancreas: its surgical relevance from ontogenetic and comparative-anatomical viewpoints. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10(1):48–56. doi: 10.1007/s10534-002-0796-6.
41. Wagner M, Vullierme MP, Rebours V, Ronot M, Ruzsniowski P, Vilgrain V. Cystic form of paraduodenal pancreatitis (cystic dystrophy in heterotopic pancreas (CDHP)): a potential link with minor papilla abnormalities? A study in a large series. *Eur Radiol.* 2016;26(1):199–205. doi: 10.1007/s00330-015-3799-8.
42. Arora A, Rajesh S, Mukund A, Patidar Y, Thapar S, Arora A, Bhatia V. Clinicoradiological appraisal of 'paraduodenal pancreatitis': Pancreatitis outside the pancreas! *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(3):303–14. doi: 10.4103/0971-3026.161467.
43. Kager LM, Lekkerkerker SJ, Arvanitakis M, Delhaye M, Fockens P, Boermeester MA, van Hooff JE, Besselink MG. Outcomes After Conservative, Endoscopic, and Surgical Treatment of Groove Pancreatitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(8):749–54. doi: 10.1097/MCG.0000000000000746.
44. de Parades V, Roulot D, Palazzo L, Chaussade S, Mingaud P, Rautureau J, Coste T. Treatment with octreotide of stenosing cystic dystrophy on heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20(6–7):601–4. French.
45. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(1):W29–39. doi: 10.2214/AJR.12.9956.
46. Kim JD, Han YS, Choi DL. Characteristic clinical and pathologic features for preoperative diagnosed groove pancreatitis. *J Korean Surg Soc.* 2011;80(5):342–7. doi: 10.4174/jkss.2011.80.5.342.
47. Goldaracena N, McCormack L. A typical feature of groove pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2012;14(7):487–8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00469.x.



Pancreas-preserving duodenal resections as a surgery of choice for the isolated form of cystic dystrophy of the duodenal wall (pure form of groove pancreatitis)

V.I. Egorov¹ • R.V. Petrov² • A.I. Schegolev³ • E.A. Dubova⁴ •
A.N. Vankovich⁵ • A.V. Dobriakov² • N.A. Schvetz² •
E.A. Poputchikova²

Background: Management of the isolated form of cystic dystrophy of the duodenal wall (CDDW), or pure form of groove pancreatitis, is controversial. Pancreatoduodenectomy is considered to be the most suitable procedure for CDDW. Pancreas-preserving procedures (PPDR) have been described as surgical options for the cases where only the duodenum has been involved. There are no studies comparing pancreas-preserving vs. pancreas-resecting procedures for this disease. **Aim:** To analyze the results and outcomes of PPDR and other treatment approaches to CDDW and to review the literature. **Materials and methods:** We performed a retrospective analysis of 82 patients with CDDW who received treatment from February 2004 to April 2019. We compared short-term and long-term results of treatment of 15 patients with isolated CDDW after PPDR and 42 patients with CDDW after pancreatoduodenectomy. **Results:** The preoperative diagnosis was correct in 81 of the cases (98.8%). The patients experienced abdominal pain (100%), weight loss (76%), vomiting (30%), and jaundice (18%). CT, MRI, and endoUS were the most useful diagnostic modalities. Twelve patients with CDDW took conservative treatment due to rejection of the operation. The other patients underwent cystoenterostomies (8), duodenum-preserving pancreatic head (DPPH) resections (6), pancreatoduodenectomy (42) and PPDR (15) with zero mortality. Full pain control was achieved after PPDR in 93%, after pancreatoduodenectomy in 83%, and after draining procedures in 18% of

the cases. Newly onset diabetes mellitus (7) and severe exocrine insufficiency (5) were common after pancreatoduodenectomy and never occurred after DPPH resections and PPDR. Weight gain was significantly higher after pancreatoduodenectomy and PPDR, compared to other treatment modalities. **Conclusion:** PPDR is the optimal surgical procedure for the isolated form of CDDW. Early detection of CDDW allows for preservation of the pancreas. The pure form of groove pancreatitis is a disease of the duodenum, and the Whipple procedure should be considered excessive for this disease.

Key words: paraduodenal pancreatitis, groove pancreatitis, cystic dystrophy of the duodenal wall, pancreas-preserving duodenectomy, pancreas-preserving duodenal resection, chronic pancreatitis, pure form of groove pancreatitis, pancreaticoduodenectomy

For citation: Egorov VI, Petrov RV, Schegolev AI, Dubova EA, Vankovich AN, Dobriakov AV, Schvetz NA, Poputchikova EA. Pancreas-preserving duodenal resections as a surgery of choice for the isolated form of cystic dystrophy of the duodenal wall (pure form of groove pancreatitis). *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):477–95. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-069.

Received 16 November 2019; revised 3 December 2019; accepted 4 December 2019; published online 16 December 2019

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Acknowledgement

The authors are grateful to Matthias Lohr, Massimo Falconi and Vincent Rabaud for writing and correction of the manuscript, as well as Vadim V. Maslennikov for the graphics.

Authors' contributions

V.I. Egorov, the idea, ideology, surgery, data collection, analysis and interpretation; R.V. Petrov – surgery, data collection, analysis and interpretation; A.N. Vankovich – surgery, data collection, analysis and interpretation; A.I. Schegolev, E.A. Dubova, A.N. Vankovich, A.V. Dobriakov, N.A. Schvetz, E.A. Poputchikova – pathohistological study, data collection, analysis and interpretation. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Vyacheslav I. Egorov – MD, PhD, Head of Oncology Service¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-7604>. Tel.: +7 (926) 735 95 11. E-mail: egorov12333@gmail.com

Roman V. Petrov – MD, PhD, Surgeon, Oncologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3872-7363>. Tel.: +7 (926) 154 03 03. E-mail: petrov-r-v@yandex.ru

Alexandr I. Shchyogolev – MD, PhD, Professor, Head of Department of Morbid Anatomy³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2111-1530>. Tel.: +7 (495) 531 44 44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Elena A. Dubova – MD, PhD, Pathologist, Department of Morbid Anatomy⁴
✉ 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 932 37 78

Andrey N. Vankovich – MD, PhD, Surgeon, Department of Hepatic and Pancreas Surgery⁵

Andrey V. Dobriakov – MD, PhD, Head of Department of Morbid Anatomy²

Natalia A. Schvetz – MD, PhD, Pathologist, Department of Morbid Anatomy²

Elena A. Poputchikova – MD, PhD, Pathologist, Department of Morbid Anatomy²

¹ Il'inskaya Hospital; 2–2 Rublevskoe predmest'e ul., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russian Federation

² Bakhrushin Brothers Moscow City Hospital; 7 Stromynka ul., Moscow, 107014, Russian Federation

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology; 4 Akademika Oparina ul., Moscow, 117997, Russian Federation

⁴ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; 23 Marshala Novikova ul., Moscow, 123098, Russian Federation

⁵ Moscow Clinical Scientific Center; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation



Оригинальная статья

Функциональный полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника

Пушкина А.В.¹ • Авалуева Е.Б.¹ • Бакулин И.Г.¹ • Топанова А.А.² • Мурзина А.А.¹ • Ситкин С.И.^{1,2,3} • Лапинский И.В.¹ • Сказываева Е.В.¹

Пушкина Анна Васильевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>

✉ 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47–24, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 303 50 00; доб. 86 56. E-mail: avaluева@mail.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Топанова Александра Александровна – канд. мед. наук, заместитель директора Института медицинского образования по воспитательной и социальной работе²

Мурзина Алла Александровна – науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории¹

Ситкин Станислав Игоревич – Dr. med., канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии²; вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Лапинский Игорь Вадимович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹

Актуальность. Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к многофакторным заболеваниям, генетический аспект которых находится в фокусе внимания исследователей.

Цель – изучить функциональный полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* при разных формах СРК. **Материал и методы.** Проведено поперечное (одномоментное) одноцентровое исследование. Основную группу составили 79 пациентов европеоидной расы с диагнозом СРК (установлен в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра), которых распределили на 2 подгруппы: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д, n=45) и СРК с преобладанием запоров (СРК-З, n=34). В контрольную группу вошли 59 пациентов европеоидной расы гастроэнтерологического профиля без СРК. Всем включенным в исследование пациентам проводился генетический анализ с целью оценки полиморфизма *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*. В основной группе также определяли уровень содержания серотонина в крови, проводили психологическое тестирование с оценкой реактивной и личностной тревожности с использованием опросника Спилбергера – Ханина, оценивали качество жизни с помощью опросников SF-36 и GSRS, выраженность астении с помощью шкалы астенического состояния, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале. **Результаты.** У пациентов с СРК-Д частота носительства мутантного аллеля *S* составила 77,8% (35 пациентов из 45), что оказалось статистически значимо выше, чем в группе СРК-З (p=0,002) и в контрольной группе (p=0,005). Между группой пациентов с СРК-З и контролем не получено статистически значимых различий (p=0,54) в частоте обнаружения гомозиготного генотипа по нормальному аллелю (*LL*) и гетеро- и гомозиготного генотипа с мутантным аллелем (*SL* и *SS*). В группе СРК-Д выявлено гендерное различие: гомозиготный генотип по мутантному аллелю (*SS*) *5-HTTLPR* статистически значимо чаще

определялся у женщин (p=0,0147); у пациентов с СРК-З и контрольной группы статистически значимых гендерных различий в распределении генотипа не было. Уровень серотонина в крови пациентов с СРК в зависимости от генотипа *5-HTTLPR* не различался (p=0,086) и был в пределах референсных значений, однако следует отметить тенденцию к снижению уровня серотонина у носителей *LL* по сравнению с носителями полиморфизмов *SS/SL*. Анализ гастроэнтерологического опросника GSRS показал статистически значимое (p=0,013) повышение суммарного балла констипационного синдрома у пациентов с гомозиготным *LL* полиморфизмом *5-HTTLPR* по сравнению с генотипом *SS/SL*. **Заключение.** Выявленные особенности могут быть обусловлены сниженной экспрессией гена *SLC6A4* у носителей мутантного аллеля в промоторе *5-HTTLPR* и как результат – замедленной скоростью поглощения серотонина, который оказывает стимулирующее влияние на желудочно-кишечный тракт. Полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* заслуживает дальнейшего изучения как потенциальный ген-кандидат в патофизиологии СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, серотонин, транспортер обратного захвата серотонина, полиморфизм, генотип, аллели, *SERT*, *5-HTTLPR*, *SLC6A4*

Для цитирования: Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Топанова АА, Мурзина АА, Ситкин СИ, Лапинский ИВ, Сказываева ЕВ. Функциональный полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):496–504. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-072.

Поступила 26.08.2019; доработана 28.11.2019; принята к публикации 03.12.2019; опубликована онлайн 16.12.2019

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2А, Российская Федерация

³ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация



Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), распространенность которого в мире оценивается в 11,2% [1]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, СРК характеризуется абдоминальной болью, связанной с дефекацией, изменением частоты и консистенции стула, возникающей не менее 1 раза в неделю на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [2].

СРК считается гетерогенным расстройством, в развитии которого рассматривается взаимосвязь следующих факторов: генетической предрасположенности [3, 4], изменений в нейроэндокринной системе, микробиоме [5–7], слабо выраженного (англ. low-grade) воспаления [8, 9], иммунной активации слизистой оболочки толстой кишки [10, 11], висцеральной гиперчувствительности [12–14], нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ [15], а также диетических [16, 17], экологических и психогенных факторов [18–20]. Ключевым механизмом в патофизиологии данного заболевания признаны нарушения двигательной, чувствительной, секреторной функции кишечника, реализующиеся по оси «головной мозг – кишечник» [21–22]. Регулирование измененной оси осуществляется посредством многочисленных нейроиммуноэндокринных медиаторов и гормонов. В частности, интерес вызывает роль серотонинергической системы, включающей в себя серотонин (5-гидрокситриптофан – 5-НТ), серотониновые рецепторы и транспортер обратного захвата серотонина (англ. SERotonin Transporter – SERT, или HydroxyTryptamine Transporter – 5-НТТ).

Серотонин представляет собой моноаминовый нейротрансмиттер и паракринную сигнальную молекулу. Его основная часть синтезируется в энтерохромаффинных клетках (ЭК) слизистой оболочки ЖКТ (около 90%). В меньшем количестве серотонин высвобождается в интрамуральных ганглиях ЖКТ, тучных клетках, базофилах, тромбоцитах, головном мозге. Гормон инициирует перистальтические, секреторные, сосудорасширяющие, вагусные и ноцицептивные рефлексы [23–27].

В исследованиях показано увеличение уровня серотонина в слизистой ЖКТ при кишечном воспалении, целиакии, избыточном бактериальном росте вследствие повышения количества ЭК на фоне активации иммунной системы и снижения активности его переносчика [28–32]. В ряде работ отмечено повышение уровня серотонина в плазме крови больных СРК с преобладанием диареи

(СРК-Д) и постинфекционным вариантом СРК и, наоборот, его снижение у больных СРК с преобладанием запора (СРК-З) [33–35]. Однако следует помнить, что уровень серотонина зависит от множества факторов: регуляции синтеза и секреции гормона, многообразия клеток-мишеней, многочисленных рецепторов к серотонину [26].

Особое значение имеет инактивация высвобожденного 5-НТ, где ведущая роль принадлежит транспортеру обратного захвата серотонина – 5-НТТ. Локализованный на пресинаптической мембране серотонинергических нейронов, он выступает регулятором серотонинергической нейротрансмиттера в синапсе [36].

Интерес к переносчикам нейромедиаторов поддерживается широким применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, эффект которых связан с ингибированием 5-НТТ, что усиливает его действие на мишени как в центральной нервной системе, так и в ЖКТ [26].

5-НТТ кодируется геном *SLC6A4* (англ. solute carrier family 6 member 4), расположенным на 17-й хромосоме в области q11.1-q12. А. Neils и соавт. идентифицировали полиморфизм в промоторной области гена, кодирующего 5-НТТ, называемый *5-HTTLPR* (англ. HTT gene-linked promoter region) [37]. *5-HTTLPR* представлен длинным (*L*) и коротким (*S*) аллелями, различающимися наличием/отсутствием участка из 44 нуклеотидных оснований. Данный полиморфизм (полиморфизм типа «вставка/отсутствие вставки») является функциональным: присутствие длинного аллеля обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем, а наличие короткого аллеля локуса *5-HTTLPR* связано со снижением обратного захвата серотонина, что пролонгирует длительность действия освобожденного серотонина [36–39].

Значение полиморфизма *5-HTTLPR* в патофизиологии СРК активно обсуждается [40–43]. S. Fukudo и соавт. обнаружили у носителей гомозиготного генотипа по короткому аллелю *SS* повышенную висцеральную чувствительность в ответ на колоректальное растяжение в результате усиления церебрального кровотока в участках мозга, ответственных за эмоциональную сферу [44]. M. Camilleri и соавт. установили значимую взаимосвязь между наличием генотипа *L/S* и повышенной висцеральной чувствительностью у пациентов с СРК, а при наличии генотипа *SS* отметили отсутствие симптомов СРК [45]. У носителей

генотипа *LL* и *L/S* повышен риск развития СРК-3, что подтверждено в работе Y.J. Choi и соавт. [46]. Вместе с тем в исследованиях, проведенных в популяциях Юго-Восточного Ирана, Северной Индии, фенотип СРК-3 значительно чаще встречался у пациентов с генотипами *SS* и *L/S* гена *SLC6A4* по сравнению с СРК-Д и смешанной формой СРК [47, 48]. В ряде работ обнаружена ассоциация между *SS* генотипом полиморфизма гена *SERT* и СРК-Д, которую объясняли пониженной скоростью поглощения серотонина и тем самым более продолжительной стимуляцией серотонина, приводящей к нейронной сенсibilизации, усилению двигательной функции [49–51]. Несколько метаанализов посвящено обзору исследований по изучению транспортера обратного захвата серотонина в качестве потенциального гена-кандидата в формировании СРК. В последнем из них, проведенном Z.F. Zhang и соавт. в 2014 г. [52], отмечен наибольший риск развития СРК-3 у людей с генотипом *LL* в Восточной Азии и отсутствие корреляции полиморфизма *SERT* с другими клиническими вариантами СРК. Авторы связывают противоречивость результатов исследований относительно выявленных генетических ассоциаций с разным дизайном самих исследований, малым объемом выборки, популяционной и этнической гетерогенностью участников, а также с трудностями в определении подтипов СРК и различиями в подходах к формированию групп больных СРК в зависимости от фенотипа. Обращает на себя внимание опыт изучения функционального полиморфизма *SERT* в исследованиях генетических ассоциаций в сфере психиатрии для различных сложных поведенческих признаков и расстройств, таких как биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия [53, 54]. По данным ряда исследований, подтвержденных масштабным метаанализом, установлено: носительство короткого аллеля (*S*) ассоциировано с формированием черт тревожного ряда и симптомов депрессии, особенно в ответ на неблагоприятные средовые воздействия в детстве, повышенной чувствительностью к стрессу [55, 56].

Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным изучить возможную ассоциацию функционального полиморфизма 5-НТТ с предрасположенностью к СРК, что и послужило целью нашей работы.

Материал и методы

Проведено поперечное (одномоментное) исследование, в котором приняли участие пациенты, находившиеся в период с 2017 по 2018 год

на лечении в гастроэнтерологическом отделении клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Основную группу исследования составили 79 пациентов с диагнозом СРК, установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра. В зависимости от клинического варианта СРК были сформированы 2 подгруппы: СРК-Д – 45 пациентов (25 женщин и 20 мужчин, средний возраст $43,7 \pm 13,6$ года) и СРК-3 – 34 пациента (29 женщин и 5 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 16,5$ года). В контрольную группу вошли 59 пациентов гастроэнтерологического профиля, у которых не было выявлено СРК (30 женщин и 29 мужчин, средний возраст $46,6 \pm 15,3$ года).

В исследование не включали пациентов неевропеоидной расы, старше 80 лет, с тяжелой коморбидной патологией, недееспособных; критериями исключения были органические заболевания ЖКТ (онкологические заболевания, язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулярная болезнь толстой кишки).

Всем включенным в исследование пациентам проводился генетический анализ с целью оценки полиморфизма 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*.

Пациентам основной группы также выполняли следующие виды обследований: количественное определение серотонина в крови методом иммуноферментного анализа, психологическое тестирование с оценкой реактивной и личностной тревожности с использованием опросника Спилберга – Ханина, оценку качества жизни с помощью опросников SF-36 и GSRs, выраженности астении с помощью шкалы астенического состояния (ШАС), интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Генетические исследования проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (заведующая лабораторией канд. мед. наук, доцент К.А. Загородникова). Полиморфизм гена транспортера серотонина определяли в образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов крови с помощью наборов «ГС-Генетика» («ДНК-технология»). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с помощью двухпраймерной системы (праймеры синтезированы в НПФ «Бигль»). Использовали праймеры: прямой 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3' и обратный 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3'.

Реакционная смесь для ПЦР состояла из следующих компонентов: деионизированная вода 5,2 мкл, буфер 10-кратный («СибЭнзим») 1,0 мкл, dNTP (5 мМ) 1,0 мкл, праймеры по 4 пМ,



Таблица 1. Распределение частот генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника и у пациентов без синдрома раздраженного кишечника, абс. (%)

Аллель	СРК-Д (n=45)	СРК-3 (n=34)	Контроль (n=59)
	1	2	3
LL*	10 (22,2)	19 (55,9)	29 (49,2)
SL + SS*	35 (77,8)	15 (44,1)	30 (51,8)
SL	27 (60,0)	10 (29,4)	19 (32,2)
SS	8 (17,8)	5 (14,7)	11 (18,6)

СРК-Д – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, СРК-3 – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров

* Статистическая значимость различий при сравнении носителей LL-полиморфизма с носителями полиморфизмов SL и SS: $p_{1-2}=0,002$, $p_{2-3}=0,54$, $p_{1-3}=0,005$

Тaq-полимераза («СибЭнзим») 1 ед. Для амплификации специфических фрагментов в реакционную смесь добавляли ≈ 100 нг (2–3 мкл) ДНК и использовали следующий температурный режим ПЦР на термоциклере: 1) 5 мин $T=95^\circ\text{C}$ – 1 цикл; 2) 30 с $T=94^\circ\text{C}$, 30 с $T=56^\circ\text{C}$, 45 с $T=72^\circ\text{C}$ – 40 циклов; 3) 5 мин $T=72^\circ\text{C}$ – 1 цикл.

Наличие полиморфизма, обусловливающего выпадение 44 п.о., визуализируется в проходящем ультрафиолетовом свете как фрагменты ПЦР разной длины: 529 («L» аллель) и 485 («S» аллель) п.о. (рисунок).

По полиморфизму 5-HTTLPR гена SLC6A4 определяли следующие генотипы: гомозиготный генотип по нормальному («длинному») аллелю (LL), гомозиготный генотип по мутантному («короткому») аллелю (SS) и гетерозиготный генотип (L/S).

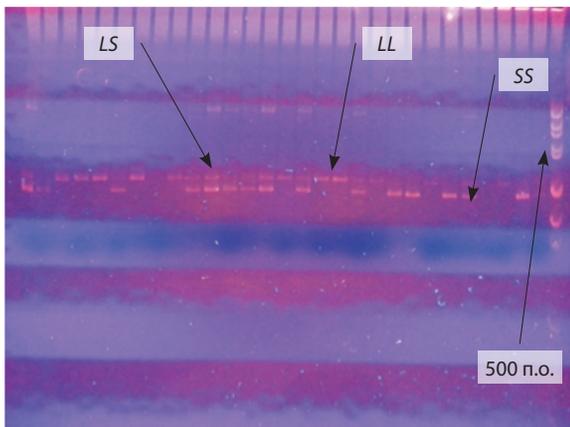
Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено локальным этическим

комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 15 от 19.11.2013). Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, а также на обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна – Уитни, сравнение трех и более групп по количественным шкалам – на основе непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Статистическая значимость различий для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Количественные показатели представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным генетического анализа в группе СРК-Д выявлено носительство мутантного аллеля S у 35 (77,8%) пациентов. При этом в этой группе отмечена большая частота гетерозиготного генотипа (SL) 5-HTTLPR по сравнению с пациентами из группы СРК-3 ($p=0,002$) и пациентами без СРК ($p=0,005$). Не обнаружено статистически значимых межгрупповых различий у пациентов с СРК-3 и без СРК ($p=0,54$) в частотах выявления гомозиготного генотипа по нормальному аллелю (LL) и гетеро- и гомозиготного генотипа с мутантным аллелем (SL и SS) (табл. 1).



Аллели 5-HTTLPR (SS, LS и LL) гена SLC6A4 (гена транспортера обратного захвата серотонина)

**Таблица 2.** Гендерное распределение частот полиморфных вариантов *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника и у пациентов без синдрома раздраженного кишечника, абс. (%)

Группа	Пол	<i>SL</i>	<i>SS</i>	<i>LL</i>	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		1	2	3			
Контроль	Женский	8 (42,1)	6 (54,5)	16 (55,2)	0,5104	0,3759	0,9716
	Мужской	11 (57,9)	5 (45,5)	13 (44,8)			
СРК-Д	Женский	15 (55,6)	7 (87,5)	3 (30,0)	0,1005	0,1672	0,0147
	Мужской	12 (44,4)	1 (12,5)	7 (70,0)			
СРК-З	Женский	8 (80,0)	5 (100,0)	16 (84,2)	0,2827	0,7754	0,3422
	Мужской	2 (20,0)	0	3 (15,8)			

СРК-Д – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, СРК-З – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров

Таблица 3. Показатели тестирования при различных генотипах по полиморфному маркеру *5-HTTLPR* у пациентов с синдромом раздраженного кишечника ($M \pm SD$)

Диагностический тест	Показатель	<i>SL + SS</i> (n = 50)	<i>LL</i> (n = 29)	Значение <i>p</i>
Опросник Спилберга – Ханина, баллы	Реактивная тревожность	49,4 ± 7,1	49,0 ± 7,7	0,4059
	Личностная тревожность	51,2 ± 10,1	53,4 ± 9,7	0,3270
Шкала астенического состояния, баллы	Астения	60,2 ± 16,5	55,5 ± 12,5	0,2294
Опросник SF-36, баллы	GH (общее состояние здоровья)	44,0 ± 13,0	44,2 ± 16,5	0,3430
	PF (физическое функционирование)	64,7 ± 26,1	79,5 ± 19,5	0,0073
	RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	34,5 ± 36,6	45,7 ± 42,3	0,2426
	RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	28,3 ± 34,7	40,4 ± 42,2	0,2864
	SF (социальное функционирование)	50,8 ± 9,9	50,7 ± 10,3	0,9436
	BP (интенсивность боли)	49,8 ± 20,0	52,0 ± 25,1	0,6643
	MH (психическое здоровье)	51,7 ± 17,9	53,1 ± 18,7	0,9024
Опросник GSRS, баллы	Абдоминальная боль	5,9 ± 3,0	5,3 ± 2,5	0,4872
	Рефлюкс-синдром	7,2 ± 3,6	7,6 ± 5,4	0,6225
	Диарейный синдром	9,6 ± 4,3	8,2 ± 4,7	0,1631
	Диспепсический синдром	14,0 ± 5,6	16,4 ± 5,4	0,0625
	Синдром запоров	7,2 ± 5,4	11,0 ± 6,4	0,0130
	Шкала суммарного значения	43,7 ± 15,6	48,4 ± 17,4	0,3254
Визуальная аналоговая шкала, см		4,9 ± 1,7	5,0 ± 1,9	0,8433



Ранее другими исследователями установлено, что распределение генотипа гена *SERT* по гендерному признаку различается у пациентов в зависимости от формы СРК. Так, А. Уео и соавт. выявили наличие сильной генотипической связи между гомозиготным генотипом *SS 5-HTTLPR* и фенотипом СРК-Д у женщин [49]. В нашем исследовании при анализе гендерного распределения генотипов по полиморфизму *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* гомозиготный генотип по мутантному аллелю *SS* также статистически значимо чаще встречался у женщин с СРК-Д ($p=0,0147$), но не у пациентов с СРК-3 и в контрольной группе (табл. 2).

Уровень серотонина в крови пациентов с СРК не различался в зависимости от генотипа ($p=0,086$) и определялся в пределах референсных значений. Отсутствие значимых отличий можно объяснить тем, что высвобождение серотонина и его метаболизм – сложный процесс, происходящий не только в органах ЖКТ. Вместе с тем следует отметить тенденцию к снижению уровня серотонина у пациентов в группе с генотипом *LL 5-HTTLPR* по сравнению с пациентами с генотипом *SS* и *SL* ($110,1 \pm 43,3$ против $134,9 \pm 30,7$ нг/мл, $p=0,0867$). Предположительно, это может быть следствием сниженного обратного захвата серотонина у носителей генотипа с присутствием мутантного аллеля (*SS/SL*) по сравнению с гомозиготным генотипом *LL 5-HTTLPR*.

В нашем исследовании не обнаружено различий по показателям шкал реактивной и личностной тревожности, астении, интенсивности боли в зависимости от генотипа *SERT*. Однако у большинства пациентов, включенных в исследование, регистрировали высокую или умеренную тревожность и слабо выраженную астению (табл. 3).

Что касается оценки качества жизни с помощью опросника SF-36, отмечено снижение баллов по всем шкалам психического и физического

компонентов здоровья и статистически значимое снижение показателя PF (физическая активность) у носителей «короткого» *S* аллеля в генотипе по сравнению с носителями полиморфизма *LL* ($p=0,007$).

При анализе данных гастроэнтерологического опросника GSRS интересным оказалось статистически значимое ($p=0,013$) повышение суммарного балла констипационного синдрома у пациентов с гомозиготным *LL* полиморфизмом *5-HTTLPR*, частота которого выше в группе СРК-3 по сравнению с таковой при СРК-Д.

Заключение

В нашем исследовании мы выявили, что у пациентов с СРК-Д статистически значимо чаще встречается полиморфизм *5-HTT* с присутствием короткого аллеля *S* в его промоторной области. По-видимому, у пациентов с СРК-Д – носителей аллеля *S* имеет место снижение транскрипции *SLC6A4*, ослабление экспрессии белка *SERT* в промоторе *5-HTTLPR* и в связи с этим замедление скорости поглощения серотонина и его более продолжительное стимулирующее влияние на моторную активность ЖКТ.

У носителей гомозиготного генотипа *LL 5-HTTLPR* мы отметили повышенный риск развития СРК с преобладанием запоров и тенденцию к снижению уровня серотонина в крови по сравнению с носителями короткого аллеля *S*.

СРК представляет собой многофакторное функциональное расстройство, возникающее в результате сложного взаимодействия генов, окружающей среды и психосоциальных факторов. Во всем мире ведется непрерывный поиск генов-кандидатов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к данной патологии, разрабатываются ген-специфические лекарственные средства. Функциональный полиморфизм *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* у пациентов с СРК заслуживает дальнейшего изучения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.В. Пушкина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Б. Авалуева – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи;

И.Г. Бакулин – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; А.А. Топанова – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста статьи; А.А. Мурзина – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; С.И. Ситкин – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; И.В. Лапинский – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи; Е.В. Сказываева – формирование групп пациентов, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712–21.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
3. Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut.* 2015;64(2):215–21. doi: 10.1136/gut.jnl-2013-305705.
4. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L, Bengtson MB, Friedman E, Nikčević G, Demetriou CA, Mulak A, Santos J, Niesler B. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(2):77–87. doi: 10.1038/nrgastro.2015.206.
5. Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Mamer DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered colonic bacterial fermentation as a potential pathophysiological factor in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1339–46. doi: 10.1038/ajg.2015.220.
6. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105–25. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14105.
7. Ситкин СИ. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;(3):43–52. [Sitkin SI. Inflammation, microbiota, visceral hypersensitivity – the new and "old" therapeutic targets at irritable bowel syndrome. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2014;(3):43–52. Russian.]
8. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuro-immune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(3):163–73. doi: 10.1038/nrgastro.2010.4.
9. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56(2):203–9. doi: 10.1136/gut.2006.100594.
10. O'Malley D. Immunomodulation of enteric neural function in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7362–6. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7362.
11. Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Эллиниди ВН, Данилова ИА, Бакулин ИГ, Ситкин СИ, Лалинский ИВ, Сказываева ЕВ. Изучение некоторых показателей локального иммунного статуса пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;136(12):43–8. [Pushkina AV, Avalueva EB, Ellinidi VN, Danilova IA, Bakulin IG, Sitkin SI, Lapinsky IV, Skazyvaeva EV. Evaluation of some indicators of local immune status in patients with irritable bowel syndrome. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2016;136(12):43–8. Russian.]
12. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(1):72–8. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283414065.
13. Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2011;140(2):407–11.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.12.014.
14. Hamaguchi T, Kano M, Rikimaru H, Kanazawa M, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Brain activity during distention of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(3):299–309. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00498.x.
15. Ткаченко ЕИ, Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Жигалова ТН, Сказываева ЕВ, Миргородская ЕВ, Петренко ВВ. Интестинальная двигательная активность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2008;(4):7–10. [Tkachenko EI, Avalueva EB, Sitkin SI, Zhigalova TN, Skazyvaeva EV, Mirgorodskaya EV, Petrenko VV. Intestinal motor activity in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2008;(4):7–10. Russian.]
16. Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, Philippou E, Iraqi FA, Clarke G, Spiller RC, Penders J. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):278–87. doi: 10.1038/ajg.2014.427.
17. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1158–74.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.005.
18. Lackner JM, Gudleski GD, Thakur ER, Stewart TJ, Iacobucci GJ, Spiegel BM. The impact of physical complaints, social environment, and psychological functioning on IBS patients' health perceptions: looking beyond GI symptom severity. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):224–33. doi: 10.1038/ajg.2013.410.
19. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2456–69. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2456.
20. Горчакова НМ, Одинцова ВВ. Доминирующие психические состояния у пациентов разных клинических групп. Профилактическая и клиническая медицина. 2015;(1):104–9. [Gorchakova NM, Odintsova VV. Dominant mental states in patients of different clinical groups. *Preventive and Clinical Medicine.* 2015;(1):104–9. Russian.]
21. Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol.* 2012;3:127. doi: 10.3389/fphar.2012.00127.
22. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the microbiota-gut-brain axis in visceral pain: relevance to irritable bowel syndrome. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(2):102–17. doi: 10.1111/cns.12490.
23. Osadchuk AM, Osadchuk MA, Balashov AV, Kvetnoĭ IM. [The role of diffuse endocrine system and colonocytes cellular renovation in formation of clinical variants of irritable colon syndrome in young persons]. *Klin Med (Mosk).* 2008;86(3):33–7. Russian.
24. Crowell MD. The role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care.* 2001;7(8 Suppl):S252–60.
25. Garvin B, Wiley JW. The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(4):363–8. doi: 10.1007/s11894-008-0070-3.
26. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 7:3–14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02180.x.
27. Hansen MB. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol Res.* 2003;52(1):1–30.
28. Wang H, Steeds J, Motomura Y, Deng Y, Verma-Gandhu M, El-Sharkawy RT, McLaughlin JT, Grecis RK, Khan WI. CD4⁺ T cell-mediated immunological control of enterochromaffin cell hyperplasia and 5-hydroxytryptamine production in enteric infection. *Gut.* 2007;56(7):949–57. doi: 10.1136/gut.2006.103226.
29. Ghia JE, Li N, Wang H, Collins M, Deng Y, El-Sharkawy RT, Côté F, Mallet J, Khan WI. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1649–60. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.041.



30. Motomura Y, Ghia JE, Wang H, Akiho H, El-Sharkawy RT, Collins M, Wan Y, McLaughlin JT, Khan WI. Enterochromaffin cell and 5-hydroxytryptamine responses to the same infectious agent differ in Th1 and Th2 dominant environments. *Gut*. 2008;57(4):475–81. doi: 10.1136/gut.2007.129296.
31. Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology*. 2008;55(6):1072–80. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.016.
32. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1657–64. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.013.
33. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52(5):663–70. doi: 10.1136/gut.52.5.663.
34. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(4):349–57. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00726-8.
35. Zou BC, Dong L, Wang Y, Wang SH, Cao MB. Expression and role of 5-HT7 receptor in brain and intestine in rats with irritable bowel syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(23):2069–74.
36. Копытов АВ, Обьедков ВГ, Голоенко ИМ. Роль генетического полиморфизма транспортера серотонина 5-HTTLPR в прогрессивности алкоголизма у мужчин молодого возраста (в белорусской популяции). *Медицинский журнал*. 2012;(1):118–23. [Kopytov AV, Obyedkov VG, Goloenko IM. The role of genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR in the progression of alcoholism in males of young age (in Belarusian population). *Medical Journal*. 2012;(1):118–23. Russian.]
37. Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621–4. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x.
38. Lesch KP, Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry*. 1998;44(3):179–92. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00121-8.
39. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet*. 2002;114(2):230–4. doi: 10.1002/ajmg.10187.
40. Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):45–67. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.011.
41. Fukudo S, Hongo M. On the organ choice in psychosomatic disorders. Irritable bowel syndrome: a disorder of abnormal brain-gut interactions. *Japanese Journal of Psychosomatic Medicine*. 1999;39:159–66.
42. Wang YM, Chang Y, Chang YY, Cheng J, Li J, Wang T, Zhang QY, Liang DC, Sun B, Wang BM. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):560–5, e254–5. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01902.x.
43. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, Tesler DJ, Saito YA, Bernard CE, Enders FT, Ek WE, Schmidt PT, Dlugosz A, Lindberg G, Karling P, Ohlsson B, Gazouli M, Nardone G, Cuomo R, Usai-Satta P, Galeazzi F, Neri M, Portincasa P, Bellini M, Barbara G, Camilleri M, Locke GR, Talley NJ, D'Amato M, Ackerman MJ, Farrugia G. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1659–68. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.054.
44. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*. 2009;47(3):946–51. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.083.
45. Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, McKinzie S, Burton D, Baxter K, Ryks M, Zinsmeister AR. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(2):G219–25. doi: 10.1152/ajpgi.90202.2008.
46. Choi YJ, Hwang SW, Kim N, Park JH, Oh JC, Lee DH. Association between SLC6A4 serotonin transporter gene linked polymorphic region and ADRA2A -1291C>G and irritable bowel syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(3):388–99. doi: 10.5056/jnm14020.
47. Mohammadi M, Tahmasebi Abdar H, Molaei HR, Hajghani H, Baneshi MR, Hayatbakhsh MM. Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Polymorphism and mucosal serotonin levels in Southeastern Iranian patients with irritable bowel syndrome. *Middle East J Dig Dis*. 2017;9(1):26–32. doi: 10.15171/mejdd.2016.48.
48. Sikander A, Rana SV, Sinha SK, Prasad KK, Arora SK, Sharma SK, Singh K. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(10):957–61. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181b37e8c.
49. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut*. 2004;53(10):1452–8. doi: 10.1136/gut.2003.035451.
50. Park JM, Choi MG, Park JA, Oh JH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi KY, Chung IS. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(11):995–1000. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x.
51. Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(1):31–8.
52. Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, Yang D, Zhao G, Zhang L. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:23. doi: 10.1186/1471-230X-14-23.
53. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527–31. doi: 10.1126/science.274.5292.1527.
54. Bellivier F, Leroux M, Henry C, Rayah F, Rouillon F, Laplanche JL, Leboyer M. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett*. 2002;334(1):17–20. doi: 10.1016/s0304-3940(02)01029-7.
55. McGuffin P, Alsabban S, Uher R. The truth about genetic variation in the serotonin transporter gene and response to stress and medication. *Br J Psychiatry*. 2011;198(6):424–7. doi: 10.1192/bjp.bp.110.085225.
56. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):444–54. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189.



Functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter *SLC6A4* gene in various clinical variants of irritable bowel syndrome

A.V. Pushkina¹ • E.B. Avalueva¹ • I.G. Bakulin¹ • A.A. Topanova² • A.A. Murzina¹ • S.I. Sitkin^{1,2,3} • I.V. Lapinsky¹ • E.V. Skazyvaeva¹

Rationale: Irritable bowel syndrome (IBS) is a multifactorial disease, the genetic aspect of which is being actively studied. **Aim:** To investigate functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter (*SERT*) *SLC6A4* gene of various clinical variants of IBS. **Materials and methods:** We performed a cross-sectional single center study in 79 Caucasian patients with IBS (according to the Rome criteria IV). The patients were divided into two groups: group 1, IBS with diarrhea (IBS-D, n=45) and group 2, IBS with constipation (IBS-C, n=34). The control group included 59 Caucasian patients with gastrointestinal disorders without IBS. Polymorphism *5-HTTLPR* of the *SLC6A4* gene was assessed in all subjects. In group 1 patients, blood serotonin levels were measured and psychological tests were performed, including Spielberger's State / Trait Anxiety Inventory, quality of life by SF36 and GSRS, Asthenia scale, VAS scores for pain intensity. **Results:** Thirty-five of 45 (77.8%) patients with IBS-D carried the mutant *S* allele, which was significantly more frequent than in the IBS-C group ($p=0.002$) and in the control group ($p=0.005$). There were no statistically significant differences ($p=0.54$) in the frequency of detection of the homozygous *LL* genotype (normal allele) and the hetero- and homozygous mutant alleles (*SL* and *SS*) genotype between the IBS-C and control patients. In the IBS-D group, a gender difference for the mutant *SS* allele of *5-HTTLPR* was found, with significantly higher frequency in female patients ($p=0.0147$). No significant gender differences in the genotype distribution between the patients with IBS-C and the control group were found. There were also no differences in

blood serotonin levels in the IBS patients with various *5-HTTLPR* types ($p=0.086$); they were all in the reference range. However, there was a trend towards lower serotonin levels in the *LL* genotype carriers compared to those with the *SS/SL* polymorphisms. The Gastroenterological inventory *GSRS* demonstrated significantly higher total score for the constipation syndrome in the patients with homozygous *LL 5-HTTLPR* polymorphism, compared to that in the patients with the *SS/SL* genotype ($p=0.013$). **Conclusion:** The results may be related to lower expression of the *SLC6A4* gene in the carriers of the mutant allele in the *5-HTTLPR* promoter and subsequent decreased rate of serotonin uptake, with resulting stimulation of the gastrointestinal tract. The *SERT* polymorphism of the *SLC6A4* gene is worth further investigation as a potential candidate gene in the IBS pathophysiology.

Key words: irritable bowel syndrome, serotonin, serotonin reuptake transporter, polymorphism, genotype, alleles, *5-HTTLPR*, *SLC6A4*

For citation: Pushkina AV, Avalueva EB, Bakulin IG, Topanova AA, Murzina AA, Sitkin SI, Lapinsky IV, Skazyvaeva EV. Functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter *SLC6A4* gene in various clinical variants of irritable bowel syndrome. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(6):496–504. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-072.

Received 26 August 2019; revised 28 November 2019; accepted 3 December 2019; published online 16 December 2019

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Pushkina, the study concept and design, data collection, management, and analysis, text writing; E.B. Avalueva, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; I.G. Bakulin, the study results analysis and interpretation, editing of the manuscript; A.A. Topanova, the study design, analysis and interpretation of the study results, text editing; A.A. Murzina, data collection, management, and analysis, text writing; S.I. Sitkin, analysis and interpretation of the study results, editing of the manuscript; I.V. Lapinsky, data collection, management and statistical analysis, text writing; E.V. Skazyvaeva, patient groups formation, analysis and interpretation of the study results, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Anna V. Pushkina – Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹

Elena B. Avalueva – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>

✉ 47–24 Piskarevsky prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 303 50 00; add. 86 56. E-mail: avalueva@mail.ru

Igor G. Bakulin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Aleksandra A. Topanova – MD, PhD, Deputy Director of the Institute of Medical Education²

Alla A. Murzina – Research Fellow, Central Research Laboratory¹

Stanislav I. Sitkin – Dr. med., PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Head of Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics²; Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Igor V. Lapinsky – Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹

Ekaterina V. Skazyvaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

²Almazov National Medical Research Centre; 2A Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³State Research Institute of Highly Pure Biopreparations; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation



Оригинальная статья

Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика

Макарчук П.А.¹ • Бриткина О.С.¹ • Белоусова Е.А.¹

Макарчук Павел Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 623 51 11.
E-mail: pashka_m79@mail.ru

Бриткина Ольга Сергеевна – мл. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии¹

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>

Обоснование. Традиционное лечение легкого и среднетяжелого язвенного колита (ЯК) включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) для перорального и ректального введения, а при их неэффективности рекомендуются системные глюкокортикостероиды. Большим недостатком системных стероидов при их высокой эффективности считаются тяжелые побочные эффекты и развитие гормонозависимости, что требует отмены препарата. Основные цели лечения ЯК – достижение клинической и эндоскопической ремиссии, отказ от стероидной терапии. Появление нового топического стероида для лечения ЯК – таблетированного мультиматричного (ММХ) будесонида (препарат Кортимент) позволяет расширить лечебный арсенал, в ряде случаев отказаться от применения системных препаратов, избежать их побочных эффектов и добиться необходимых целей лечения. **Цель** – оценить эффективность топического стероида будесонида ММХ для индукции ремиссии при ЯК в реальной клинической практике. **Материал и методы.** Проведен анализ 122 специально разработанных карт, заполненных в период с сентября 2018 по март 2019 г. в лечебных учреждениях Московской, Воронежской и Липецкой областей, Краснодарского и Красноярского края. В карты были внесены деперсонифицированные данные пациентов с ЯК, получавших будесонид ММХ (препарат Кортимент). Учитывались результаты лечения при разной тяжести и протяженности ЯК и в зависимости от назначения будесонида

ММХ в виде монотерапии или в комбинации с ректальным введением препаратов 5-АСК. Критерием оценки эффективности терапии было достижение клинко-эндоскопической ремиссии. **Результаты.** Общая эффективность по достижению положительной динамики клинических параметров (улучшение/ремиссия) через 4 недели лечения составила в целом 95% (118 больных), клиническая ремиссия была индуцирована у 42,6% (52 пациента). Положительная эндоскопическая динамика в тот же срок (улучшение/ремиссия) отмечена у 93% (60 больных), а эндоскопическая ремиссия достигнута в 24,1% (21 пациент) случаев. **Заключение.** Применение будесонида ММХ позволяет быстро достичь клинического улучшения или клинической ремиссии у большинства пациентов с легким и среднетяжелым ЯК преимущественно с левосторонним поражением.

Ключевые слова: язвенный колит, индукция ремиссии, топические стероиды, будесонид ММХ

Для цитирования: Макарчук ПА, Бриткина ОС, Белоусова ЕА. Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):505–10. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-064.

Поступила 21.10.2019; доработана 01.11.2019; принята к публикации 05.11.2019; опубликована онлайн 05.12.2019

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

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки на разном протяжении. ЯК отличает диффузный характер воспаления в пределах пораженного участка толстой

кишки и обязательное вовлечение в патологический процесс прямой кишки [1, 2].

Согласно Монреальской классификации и существующим клиническим рекомендациям, основными характеристиками ЯК считаются характер течения (форма) заболевания (острая,

рецидивирующая, непрерывная), протяженность воспалительного процесса в толстой кишке (проктит, левосторонний колит, тотальный колит), тяжесть течения заболевания (легкая, средняя, тяжелая) [1, 3].

Цели лечения ЯК в настоящее время определены стратегией "Treat-to-target" (T2T), что означает «лечение до достижения цели» [4, 5]. Эта концепция направлена на достижение долгосрочного эффекта лечения, снижение риска осложнений и инвалидизации у пациентов с хроническими заболеваниями. В соответствии со стратегией T2T при ЯК, главной целью лечения должно быть достижение клинико-эндоскопической ремиссии. Клиническая ремиссия оценивается пациентом по критерию PRO (англ. patient-reported outcome) и выражается отсутствием крови в стуле и нормализацией стула. Эндоскопическая ремиссия оценивается по эндоскопическому индексу Мейо, где «0 баллов» – оптимальная цель, «1 балл» – минимальная необходимая цель терапии. Значимой целью является отказ от глюкокортикостероидов (ГКС) и поддержание клинико-эндоскопической ремиссии без них.

Выбор терапии ЯК определяется рядом параметров: протяженностью воспалительного процесса, тяжестью заболевания, частотой рецидивирования, эффективностью предыдущей терапии, безопасностью и доказанной эффективностью выбранных средств, риском развития осложнений.

Лекарственные препараты, зарегистрированные в России для лечения ЯК, включают в настоящее время четыре группы: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), ГКС, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты и «малые молекулы» –ингибиторы янус-киназы.

Препараты 5-АСК (сульфасалазин и месалазин) используются в лечении легких и среднетяжелых форм ЯК разной протяженности для индукции и поддержания ремиссии перорально или ректально. Системные ГКС – препараты первой линии при тяжелом ЯК, но назначаются также при среднетяжелом и даже легком течении в случаях неэффективности месалазина. Однако их применение сопровождается широким спектром тяжелых, часто необратимых побочных эффектов, поэтому всегда негативно воспринимается пациентами [6]. Одна из главных целей стратегии T2T – избежать назначения системных ГКС [4].

Появление новых технологий позволило создать препарат будесонид ММХ – топический ГКС с мультиматричной оболочкой. Технология

ММХ обеспечивает равномерное пролонгированное распределение препарата по всей длине толстой кишки, способствуя достаточной лечебной концентрации препарата во всех отделах. Благодаря своей структуре препарат почти не всасывается из кишки, что позволяет избежать побочных эффектов, свойственных системным ГКС, и определяет преимущества топического стероида. Кроме того, технология ММХ защищает активные субстанции от кислотной среды и ферментов верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7]. Будесонид ММХ (препарат Кортимент) зарегистрирован для лечения легких и среднетяжелых форм ЯК любой протяженности, но малоэффективен при тяжелом ЯК. Рекомендуемая доза – 9 мг/сут в течение 8–10 недель с последующим снижением дозы с приемом через день в течение 2–3 недель.

Цель исследования – оценить эффективность топического стероида препарата будесонида ММХ для индукции ремиссии при ЯК в реальной клинической практике.

Материал и методы

Для оценки эффективности препарата были разработаны специальные карты для заполнения врачами, в которые вносились деперсонифицированные данные о пациентах с ЯК, получающих будесонид ММХ (препарат Кортимент). В карту были включены вопросы о демографических характеристиках больных, протяженности и тяжести течения ЯК, показаниях к назначению будесонида ММХ и схемах лечения, включая будесонид ММХ и другие препараты. В период с сентября 2018 по март 2019 г. были заполнены и проанализированы 122 такие карты из разных лечебных учреждений Московской, Воронежской и Липецкой областей, Краснодарского и Красноярского края. Оценка эффективности проводилась через 4 недели от начала приема препарата. Критериями эффективности в соответствии со стратегией T2T были достижение клинического ответа или ремиссии по критерию PRO и эндоскопическое улучшение / ремиссия [4].

Характеристика пациентов. В анализ были включены данные по 122 пациентам, соотношение мужчин и женщин составило 67:55, средний возраст – $33,4 \pm 10,3$ года. У 62 больных был тотальный ЯК, у 60 – левосторонний. В исследуемой группе преобладали пациенты со среднетяжелой формой ЯК – 103 человека, тяжелая форма была отмечена у 7 и легкая – у 12 пациентов.

Основным показанием к назначению будесонида ММХ в 51% случаев (63 больных) послужила



Общая эффективность будесонида ММХ при язвенном колите

Количество пациентов, абс. (%)	Эффективность терапии		
	улучшение	ремиссия	без эффекта
Клиническая динамика (n = 122)	64 (52,5)	52 (42,6)	6 (4,9)
Эндоскопическая динамика (n = 87)	60 (69)	21 (24,1)	6 (6,9)

неэффективность применяемых ранее препаратов 5-АСК. У 19% (23 больных) при назначении системных ГКС быстро развились побочные эффекты, в связи с чем они были заменены на будесонид ММХ. Как средство первой линии терапии ЯК будесонид ММХ был назначен 2% (3 пациентам). Следует отметить, что в 21% случаев (26 больных) будесонид ММХ назначался при неэффективности системных ГКС, в 5% (6 случаев) – при неэффективности иммуносупрессоров, что не является показаниями для назначения препарата.

В качестве монотерапии будесонид ММХ был назначен 28% (34 пациентам), остальные 72% (88 больных) получали данный препарат в комбинации с ректальными формами 5-АСК согласно существующим клиническим рекомендациям [1, 2].

Будесонид ММХ (Кортимент) назначали по 9 мг в сутки в соответствии с инструкцией по применению препарата.

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 и стандартного отклонения. Качественные переменные характеризовались абсолютной и относительной (%) частотой. Сравнение качественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты

На фоне терапии будесонидом ММХ через 4 недели более чем у половины (64 больных) было отмечено клиническое улучшение, проявляющееся уменьшением количества крови в стуле и снижением его частоты. Клинической ремиссии достигли 52 больных, у 6 пациентов терапия будесонидом ММХ была неэффективна (таблица).

Эндоскопический контроль воспалительных изменений через 4 недели проводили 87 пациентам. Из них у подавляющего большинства (60 пациентов) было отмечено эндоскопическое

улучшение, у 21 эндоскопическая ремиссия и у 6 пациентов – отсутствие положительной динамики.

Рассматривалась взаимосвязь между эффективностью терапии и тяжестью ЯК. Лишь один из 7 пациентов с тяжелым ЯК ответил на лечение будесонидом ММХ через 4 недели, у остальных терапия была неэффективна. Среди пациентов с легкой формой заболевания клинической ремиссии достигло большинство (84%, 10 больных), а при среднетяжелом ЯК – 41% (42 больных), различия были статистически значимы (рис. 1).

Была проанализирована зависимость эффективности будесонида ММХ от протяженности ЯК. Так, при левостороннем ЯК все больные (60 человек) достигли положительной динамики в отношении клинических симптомов, причем 63% из них (38 больных) достигли клинической ремиссии. Среди больных тотальным ЯК около 10% (6 больных) не ответили на лечение, клиническая ремиссия отмечена в статистически менее значимом проценте случаев, чем при левостороннем колите (рис. 2).

Не было выявлено статистически значимой разницы в эффективности будесонида ММХ в зависимости от терапии в моно- или комбинированном режиме. Клинической ремиссии достигли 15 (44%) пациентов на монотерапии и 37 (42%) пациентов на комбинированной терапии ($p > 0,05$).

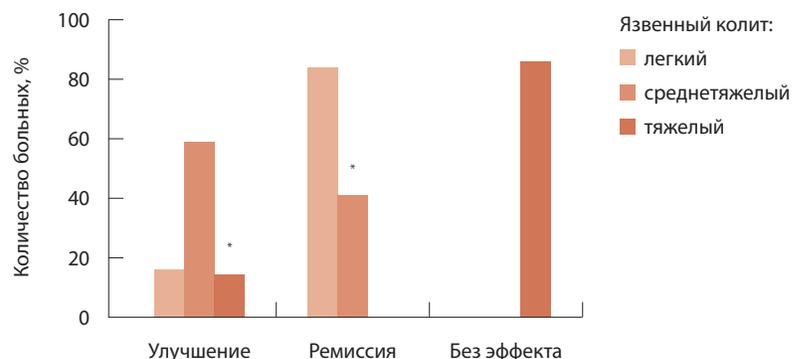


Рис. 1. Эффективность будесонида ММХ в зависимости от тяжести язвенного колита; * $p < 0,05$

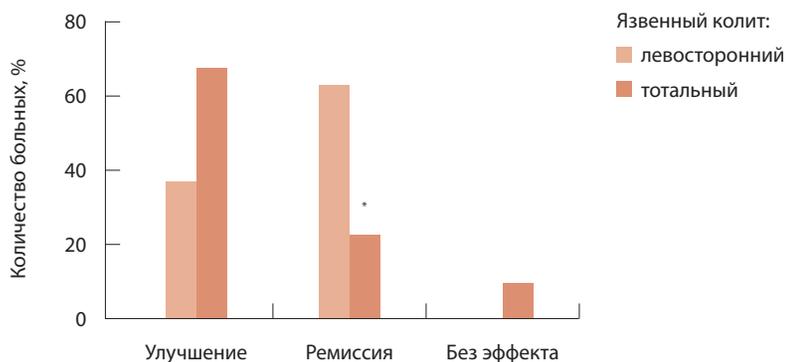


Рис. 2. Эффективность будесонида MMX в зависимости от протяженности язвенного колита; * $p < 0,05$

Переносимость препарата у всех пациентов была хорошей, нежелательных явлений не было зарегистрировано ни в одном случае.

Обсуждение

Наше исследование продемонстрировало высокую эффективность будесонида MMX для индукции ремиссии при легком и среднетяжелом течении ЯК, то есть как раз при тех показаниях, для которых препарат зарегистрирован. Общая эффективность по достижению положительной динамики клинических параметров (улучшение / ремиссия) через 4 недели лечения составила в целом 95%, клиническая ремиссия составила 42,6% пациентов. Положительная эндоскопическая динамика (улучшение / ремиссия) в тот же срок составила 93%, эндоскопическая ремиссия была достигнута у 24,1%. Учитывая небольшой срок наблюдения – всего 4 недели – эти результаты можно оценить как очень хорошие. Обращает на себя внимание, что частота клинической ремиссии через 4 недели была вдвое выше частоты эндоскопической ремиссии: 42,6 и 24,1% соответственно. Это объясняется тем, что эндоскопическая ремиссия, как правило, значительно отстает от клинической. Следует отметить, что 6 больных, у которых прием будесонида MMX был неэффективен, – это пациенты с тяжелым тотальным ЯК с развитием гормонозависимости и отсутствием ответа на иммуносупрессоры. Таким пациентам назначение будесонида MMX не показано, в подобных случаях следует рассматривать назначение генно-инженерных биологических препаратов. Таким образом, 6 больным была назначена менее эффективная терапия, чем они получали до этого, что объясняет отсутствие у них эффекта от приема будесонида MMX.

Опубликовано лишь небольшое количество работ по будесониду MMX, поэтому наши результаты трудно было сравнить с другими. Существуют три публикации с результатами базовых исследований CORE I и CORE II [8–10], один кокрановский обзор [11] и одна недавняя статья с результатами реальной клинической практики [12]. В базовых исследованиях оценивали эффективность индукции ремиссии ЯК будесонидом MMX на 8-й неделе приема. Клинико-эндоскопическая ремиссия в данном исследовании была достигнута в 17,7% случаев, в то время как в нашей работе на 4-й неделе – в 24,1% случаев ($p < 0,05$). В исследованиях CORE I и CORE II клиническое улучшение на 8-й неделе было отмечено у 37%, а эндоскопическое – у 41,8% больных. В нашем исследовании эти показатели на 4-й неделе составили 52,5 и 69% соответственно. Сравнить эти данные было бы некорректно из-за абсолютно разного дизайна исследований, но хотелось бы обратить внимание на общую тенденцию. Наши данные подтверждают вывод базовых исследований об эффективности, безопасности и хорошей переносимости будесонида MMX для индукции ремиссии при легком и среднетяжелом ЯК. В кокрановском обзоре [11] делается общий вывод об эффективности перорального будесонида MMX в суточной дозе 9 мг для индукции ремиссии при активном ЯК, особенно у пациентов с левосторонним поражением при наличии или в отсутствие одновременной 5-АСК терапии, что полностью соответствует нашим результатам. Вместе с тем авторы обзора обращают внимание на то, что уровень доказательности недостаточный и требуются дополнительные исследования в этой области. Наиболее интересно сравнить наши результаты с данными последнего многоцентрового наблюдательного проспективного когортного исследования будесонида MMX в реальной клинической практике, которое было проведено в странах Европы, Израиле и Канаде и включало 326 пациентов с легким и среднетяжелым ЯК [12]. Первичной конечной точкой этой работы было достижение положительной клинической динамики по клиническому индексу активности ЯК, что было достигнуто у 60% пациентов, причем полное исчезновение симптомов (нормализация стула и исчезновение крови) отмечено у 45% больных (в нашем исследовании – у 42,6%). Примечательно, что срок до наблюдаемого улучшения составил в среднем 30 (28–36) дней, что соответствует нашему сроку наблюдения. Эндоскопическую ремиссию в этом исследовании не оценивали.



Заключение

Таким образом, по результатам нашей работы можно констатировать следующее:

- применение будесонида ММХ (препарат Кортимент) позволяет быстро достичь клинической ремиссии почти у 43% пациентов, а клинического улучшения – более чем у половины больных с легким и среднетяжелым ЯК преимущественно с левосторонним поражением;
- улучшение наблюдается уже через 4 недели лечения будесонидом ММХ;
- эндоскопическая ремиссия через 4 недели отмечена у половины пациентов, достигших в эти сроки клинической ремиссии;
- дополнительное ректальное применение препаратов 5-АСК не повышает эффективность лечения будесонидом ММХ;
- практические врачи недостаточно ориентированы в показаниях к назначению будесонида ММХ и его месте в терапии ЯК, так как назначают препарат при тяжелом, гормонозависимом течении заболевания или при неэффективности иммуносупрессоров ☺

Дополнительная информация

Конфликт интересов

П.А. Макачук получал вознаграждения за лекции и консультации от компаний UCSB, Abbvie, «НоваМедика». Е.А. Белоусова получила вознаграждения за лекции и консультации от компаний Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Pfizer, UCSB, MSD, Abbvie, Takeda, «НоваМедика». О.С. Бриткина заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

П.А. Макачук – разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; О.С. Бриткина – анализ результатов, статистическая обработка данных, написание первоначального текста, редактирование текста; Е.А. Белоусова – разработка, концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Белоусова ЕА, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Костенко НВ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Москалев АИ, Низов АА, Николаева НН, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Румянцев ВГ, Тимербулатов ВМ, Тertychny 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;25(1):48–65. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Achkasov SI, Baranovsky AYu, Belousova YeA, Golovenko OV, Grigor'yev YeG, Kostenko NV, Lapina TL, Maev IV, Moskalev AI, Nizov AA, Nikolayeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova YeA, Rummyantsev 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;25(1): 48–65. Russian.]
2. 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.
3. 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. doi: 10.1155/2005/269076.
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoh 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.
5. Ungaro R, Colombel JF, Lisoos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. Am J Gastroenterol. 2019;114(6):874–83. doi: 10.14309/ajg.000000000000183.
6. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001;121(2):255–60. doi: 10.1053/gast.2001.26279.
7. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci. 2016;61(2):358–70. doi: 10.1007/s10620-015-3897-0.
8. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultier T, Bagin R, Huang M, Yeung P, Ballard ED 2nd. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. Gastroenterology. 2012;143(5): 1218–26.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.003.
9. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, Alexeeva O, D'Haens G, Gibson PR, Moro L, Jones R,



Ballard ED, Masure J, Rossini M, Sandborn WJ. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63(3):433–41. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.

10. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, Bagin R, Huang M, David Ballard E, Masure J, Travis S. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate

ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(5):409–18. doi: 10.1111/apt.13076.

11. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007698. doi: 10.1002/14651858. CD007698.pub3.

12. Danese S, Hart A, Dignass A, Fiorino G, Louis E, Bonovas S, D'Haens G, Dotan I, Rogler G, Paridaens K, Peyrin-Biroulet L. A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX[®] (Cortiment[®]MMX[®]) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(9):1171–82. doi: 10.1177/2050640619864848.

Budesonide MMX in the treatment of ulcerative colitis: real world clinical practice

P.A. Makarchuk¹ • O.S. Britkina¹ • E.A. Belousova¹

Rationale: Mild and moderate ulcerative colitis (UC) is conventionally treated with oral and rectal 5-aminosalicylic acid (5-ASA) formulations and, if ineffective, with systemic glucocorticosteroids. A huge disadvantage of systemic steroids is that with highly efficacy they have severe side effects and the development of hormone-dependency requiring their withdrawal. The main goal of UC treatment is to achieve clinical and endoscopic remission, and possibility to stop steroids. The introduction of multimatrix (MMX) budesonide (Cortiment[®]), a new topical steroid for UC treatment, widens the therapeutic armamentarium and allows in some cases to refrain from systemic agents, avoiding their side effects and achieving the necessary treatment goals. **Aim:** To evaluate the efficacy of topical steroid budesonide MMX for remission induction of UC in the real clinical practice. **Materials and methods:** We have analyzed 122 specially designed case report forms filled in from September 2018 to March 2019 in healthcare centers of Moscow, Voronezh, Lipetsk, Krasnodar, and Krasnoyarsk Regions of Russian Federation. The case report forms included anonymized data on the UC patients treated with budesonide MMX. The results of treatment were analyzed for various severity and extension of UC and depending on budesonide

MMX monotherapy or combined therapy with rectal 5-ASA formulations. Treatment was considered effective if clinical and endoscopic remission was achieved. **Results:** Total efficacy in terms of improvement of clinical parameters (improvement/remission) after 4 weeks of treatment was 95% (118 patients), with clinical remission induced in 42.6% (52 patients). Positive changes over time in the endoscopic findings (improvement/remission) within the same time period were observed in 93% (60 patients), with endoscopic remission in 24.1% (21 patients). **Conclusion:** Budesonide MMX allows for a rapid clinical improvement and/or clinical remission in the majority of the patients with mild and moderate UC of predominantly left-sided location.

Key words: ulcerative colitis, remission induction, topical steroids, budesonide MMX

For citation: Makarchuk PA, Britkina OS, Belousova EA. Budesonide MMX in the treatment of ulcerative colitis: real world clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):505–10. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-064.

Received 21 October 2019; revised 1 November 2019; accepted 5 November 2019; published 5 December 2019

Conflict of interests

P.A. Makarchuk has received lecture and consultancy fees from UCB, AbbVie, NovaMedica. E.A. Belousova has received lecture and consultancy fees from Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Pfizer, UCB, MSD, AbbVie, Takeda, NovaMedica. O.S. Britkina declares no conflict of interests.

Authors' contributions

P.A. Makarchuk, the study design, data collection, management and analysis, text writing and editing; O.S. Britkina, analysis of the results, statistics, initial text writing, text editing; E.A. Belousova, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Pavel A. Makarchuk – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Gastroenterology¹
✉ 61/2-9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 623 51 11.
E-mail: pashka_m79@mail.ru

O'ga S. Britkina – Junior Research Fellow, Department of Gastroenterology¹

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>

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



Оригинальная статья

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области

Долгушина А.И.¹ • Хусаинова Г.М.¹ • Василенко А.Г.² • Кононец В.А.²

Обоснование. Эпидемиологические данные о заболеваемости язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) в России ограничены. **Цель** – изучить структуру и клинические особенности течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у больных, проживающих в Челябинской области. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с ВЗК, проживающих в городе Челябинске и Челябинской области, за период 2016–2019 гг. **Результаты.** База данных включает 693 пациента: 582 (84%) с ЯК и 111 (16%) с БК. При ЯК соотношение женщин и мужчин составило 1,16:1, при БК – 1,7:1. Средний возраст пациентов с ЯК – 46,3±15,8 года, с БК – 45,79±18,1 года. В городе проживает 631 (90%) пациент с ВЗК, число сельских жителей значительно меньше – 62 (10%) ($p < 0,001$). Инвалидность по основному заболеванию имеют 11,9% больных с ЯК и 23,4% – с БК. Средний возраст дебюта болезни – 39,3±15,03 и 38,7±17,8 года соответственно. Время

установления диагноза ЯК в среднем занимает 6,1±4,0 месяца, БК – 7,6±5,5 месяца ($p = 0,045$). У 56 (9,6%) пациентов с ЯК диагностирован проктит, у 301 (51,7%) – левосторонний колит и у 225 (38,7%) тотальный колит. Терминальный илеит выявлен у 34 (30,6%) больных БК, колит – у 25 (22,6%), поражение толстой и тонкой кишки – у 52 (46,8%) пациентов, у 3 (3%) пациентов отмечено сочетанное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Острое течение ЯК имели 25 (4,3%) пациентов, хроническое непрерывное – 52 (8,9%), хроническое рецидивирующее – 505 (86,8%). Внекишечные проявления встречались у 135 (19,5%) пациентов с ВЗК. Генно-инженерная биологическая терапия назначена 77 (11%) пациентам. **Заключение.** Эпидемиологические тенденции ВЗК, выявленные нами на основании анализа данных по г. Челябинску и Челябинской области, соответствуют таковым, полученным по результатам исследований в других регионах Российской

Федерации: дебют ВЗК приходится на средний возраст, время установления диагноза при БК выше, чем при ЯК. С большей частотой у больных с ЯК диагностирован тотальный колит, при БК выявлено сочетанное поражение толстой и тонкой кишки. У 90% пациентов с ВЗК на момент включения в базу данных зарегистрировано обострение легкой и средней степени тяжести.

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

Для цитирования: Долгушина АИ, Хусаинова ГМ, Василенко АГ, Кононец ВА. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):511–7. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-066.

Поступила 15.09.2019; доработана 14.11.2019; принята к публикации 18.11.2019; опубликована онлайн 22.11.2019

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) обретают характер глобальной проблемы здравоохранения современного мира. Эпидемиологические данные о частоте ВЗК варьируют в широких пределах, но с уверенностью можно говорить о росте заболеваемости [1, 2]. По данным систематического обзора N.A. Molodecky и соавт., в Европе (1930–2008) заболеваемость язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) в среднем составляла 24,3 и 12,7 на 100 000 человеко-лет, в Северной Америке (1920–2004) – 19,2 и 20,2 на 100 000 человеко-лет, в Азии и на Среднем Востоке (1950–2008) – 6,3 и 5,0 на 100 000 человеко-лет соответственно. Самые высокие значения распространенности ВЗК, зарегистрированные в Европе, достигают

показателей 505 на 100 000 человек при ЯК и 322 на 100 000 человек при БК, в Северной Америке – 249 на 100 000 человек при ЯК и 319 на 100 000 человек при БК [3]. В Канаде в 2008 г. приблизительно 0,5% населения страдали ВЗК, в 2018 г. – 0,7%, к 2030 г. прогнозируется увеличение до 1,0% [3, 4]. ВЗК – проблема индустриально развитых стран, поэтому ожидается рост заболеваемости в быстроразвивающихся странах Азии, Южной Америки и Ближнего Востока. Кроме того, новые промышленные страны имеют население, превышающее 1 млрд. Эти большие популяции с учетом роста урбанизации в какой-то момент могут обогнать западные страны по заболеваемости ВЗК [5]. Финансовые затраты на госпитализацию, хирургическое и амбулаторное лечение, в том

числе применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), у пациентов с ВЗК весьма существенные, их ежегодный объем только в США оценивается в сумму более 2,2 млрд долл. [6, 7]. Особое значение имеет увеличение показателей заболеваемости среди молодых трудоспособных граждан. За последние годы в экономически развитых странах регистрируется рост выявления рака толстой кишки у пациентов с ЯК, что может быть связано с более ранним началом ВЗК [8]. Если в общей группе больных ЯК риск развития рака в 9 раз превышает популяционный показатель, то при тотальном поражении толстой кишки он выше в 13 раз, при левостороннем ЯК – в 5 раз [9].

Данные об особенностях ВЗК в Российской Федерации (РФ) получены в двух крупных эпидемиологических исследованиях – ESCAре и ESCAре-2. Исследования проводились по сходному дизайну с интервалом в 3 года. В ESCAре (2010–2011) участвовали 20 гастроэнтерологических центров из 17 регионов РФ, в ESCAре-2 (2013–2014) – 8 центров из 7 регионов. В исследование ESCAре были включены 1797 больных (1254 с ЯК и 543 с БК), в ESCAре-2 – 1000 больных (667 с ЯК и 333 с БК). В обоих исследованиях отмечен ряд закономерностей, совпадающих с мировыми тенденциями: гендерно-возрастной 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 [10].

Цель – изучить структуру и клинические особенности течения ВЗК у больных, проживающих в Челябинской области.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных, куда с 2016 г. включаются пациенты с ВЗК, проживающие в городе Челябинске и Челябинской области и находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении. Все пациенты подписали информированное согласие на включение их данных в базу с последующим использованием в научных целях при условии депersonализации.

Диагностика ЯК и БК проведена согласно соответствующим критериям Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных ЯК и БК

Долгушина Анастасия Ильинична – д-р мед. наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>. E-mail: dolgushinaai@yandex.ru

Хусаинова Гузель Мидхатовна – ассистент кафедры госпитальной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112> ✉ 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Российская Федерация. Тел.: +7 (963) 472 98 03. E-mail: husainovagm@yandex.ru

Василенко Александр Георгиевич – заведующий гастроэнтерологическим отделением²

Кононец Валерия Александровна – врач-гастроэнтеролог²

[11, 12]. Для описания протяженности поражения применялась Монреальская классификация [11, 12]. ЯК разделялся на проктит, левосторонний колит, тотальный колит, БК – на терминальный илеит, колит, илеоколит, также в зависимости от присутствия указывалось поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Тяжесть ВЗК определялась для ЯК по классификации Truelove – Witts, для БК – по индексу активности (CDAI) [11, 12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22 (IBM Corp., США). Количественные данные приведены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения количественных значений в двух независимых группах использовался критерий Манна – Уитни. Для описания качественных показателей рассчитывали частоты и доли (в %), двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) [13]. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В период с 2016 по январь 2019 г. в базе данных зарегистрировано 693 пациента. Соотношение ЯК (582 пациента) и БК (111 пациентов) составляло 5,2:1. В конце 2018 г. распространенность ВЗК в Челябинской области соответствовала показателю 26 на 100 000 взрослого населения, в том числе ЯК – 22 на 100 000 взрослого населения и БК – 4 на 100 000 взрослого населения. При анализе возрастного-полового состава отмечено следующее соотношение женщин и мужчин: при ЯК – 1,16:1 (313 женщин и 269 мужчин), при БК – 1,7:1 (70 женщин и 41 мужчина). Средний возраст пациентов с ЯК и БК на момент включения в базу данных был сопоставим и составил $46,3 \pm 15,8$ и $45,79 \pm 18,1$ года соответственно (табл. 1).

Полученные нами данные свидетельствуют о характерном для ВЗК преобладании ЯК и БК среди городского населения. Так, в городе проживает 631 (90%) пациент с ВЗК, число сельских жителей – 62 (10%) ($p < 0,001$). Анализ занятости пациентов с ВЗК показывает, что трудоустроены 379 (54,7%) больных. Инвалидность по основному заболеванию имели 11,9% больных ЯК и 23,4% пациентов с БК.

Возраст дебюта болезни среди пациентов с ЯК составил $39,3 \pm 15,03$ года, при БК – $38,7 \pm 17,8$ года (рис. 1). Таким образом, начало ВЗК в большинстве случаев приходится на возраст 40 лет, что в целом соответствует эпидемиологическим данным в других регионах РФ [10]. Средний срок установления

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; 454076, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, Российская Федерация



Таблица 1. Возрастно-гендерная и социально-демографическая характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника, проживающих в Челябинской области

Характеристика	ЯК (n=582)	БК (n=111)	Всего (n=693)
Возраст, годы*	46,3 ± 15,8	45,79 ± 18,1	45,9 ± 10,2
Мужчины, абс. (%); 95% ДИ	269 (46,2); 42,0–50,4	41 (36,9); 27,0–46,8	312 (45); 41,2–48,8
Женщины, абс. (%); 95% ДИ	313 (53,8); 49,6–58,0	70 (63,1); 53,2–72,9	381 (55); 51,2–58,8
Средний возраст установления диагноза, годы*	39,3 ± 15,0	38,7 ± 17,8	39,0 ± 8,14
Время от появления первых симптомов ВЗК до установления диагноза, месяцы*	6,1 ± 4,0	7,6 ± 5,5 [†]	6,8 ± 4,9
Город, абс. (%); 95% ДИ	533 (91,4); 89,0–93,8	97 (87,9); 81,0–94,9	631 (90); 87,6–92,4
Село, абс. (%); 95% ДИ	49 (8,6); 6,2–11,0	14 (12,1); 5,2–19,0	62 (10); 7,6–12,4
Работающие, абс. (%); 95% ДИ	323 (55,5); 51,3–59,7	56 (50,5); 40,3–60,7	379 (54,7); 50,9–58,5
Безработные, абс. (%); 95% ДИ	143 (24,6); 20,9–28,3	26 (23,4); 14,6–32,2	169 (24,4); 21,1–27,7
Пенсионеры, абс. (%); 95% ДИ	107 (18,4); 15,1–21,7	23 (20,7); 12,3–29,1	130 (18,8); 15,7–21,9
Учащиеся, абс. (%); 95% ДИ	9 (1,5); 0,3–2,7	6 (5,4); 0,3–10,5	15 (2,1); 0,9–3,3
Имеющие инвалидность, абс. (%); 95% ДИ:	71 (11,9); 9,1–14,7	166 (23,4); 14,6–32,2	237 (34,2); 30,5–37,9
I группа	2 (2,8); 1,3–4,3	4 (0,6); 0–2,9	6 (2,5); 1,2–3,8
II группа	17 (24); 20,4–27,6	37 (5,4); 0,3–10,5	54 (22,8); 19,5–26,1
III группа	52 (73,2); 69,4–77,0	125 (18); 10,0–26,0	177 (74,7); 71,3–78,1

БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЯК – язвенный колит, 95% ДИ – двусторонний 95% доверительный интервал

*Данные представлены как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD)

[†]p = 0,045 при сравнении между группами ЯК и БК

диагноза для БК выше, чем для ЯК: $7,6 \pm 5,5$ против $6,1 \pm 4,0$ месяца ($p = 0,045$), но эти показатели несколько ниже данных, полученных в других исследованиях в российской популяции [10]. Вместе с тем в Челябинской области у 74 (12,7%, 95% ДИ 9,8–15,6) пациентов с ЯК и у 16 (14,4%, 95% ДИ 7,0–21,8) пациентов с БК время установления диагноза превышало год, что указывает на необходимость дальнейшего совершенствования лечебно-диагностической помощи данной категории больных. В клинической картине у большинства

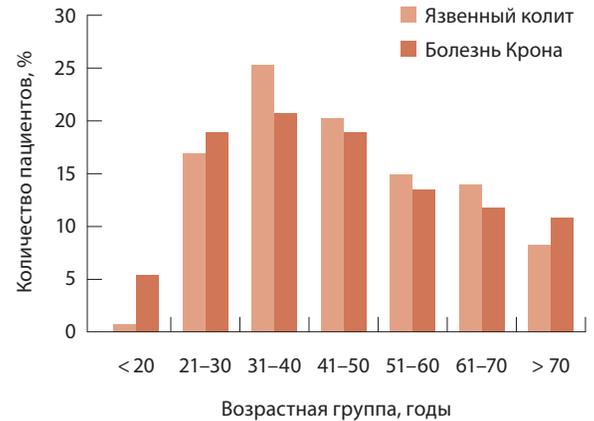


Рис. 1. Возраст дебюта воспалительных заболеваний кишечника

пациентов наиболее ранним симптомом в дебюте болезни была боль в животе: у 437 больных ЯК (75,1%, 95% ДИ 71,4–78,8) и 74 пациентов с БК (66,7%, 95% ДИ 57,0–76,4), которая сопровождалась учащением стула у 365 (62,7%, 95% ДИ 58,6–66,8) пациентов с ЯК и у 58 (52,3%, 95% ДИ 42,1–62,5) пациентов с БК. Анемия в начале заболевания выявлена у каждого пятого пациента с ВЗК: у 102 (17,5%, 95% ДИ 14,2–20,8) и 25 (22,5%, 95% ДИ 13,8–31,2) соответственно.

Характеризуя протяженность поражения кишечника при ЯК, следует отметить, что у 225 (38,7%, 95% ДИ 34,6–42,8) пациентов диагностирован тотальный колит, у 301 (51,7%, 95% ДИ 47,5–55,9) – левосторонний колит и у 56 (9,6%, 95% ДИ 7,0–12,2) – проктит. Таким образом, преобладают формы с распространенным характером воспаления, что совпадает с данными, полученными при исследованиях в других регионах [10, 14, 15].

На момент включения в базу данных острое течение ЯК отмечено у 25 (4,3%, 95% ДИ 2,5–6,1) пациентов, хроническое непрерывное течение – у 52 (8,9%, 95% ДИ 6,4–11,4) и хроническое рецидивирующее течение, для которого характерны периоды ремиссии более 6 месяцев, у 505 (86,8%, 95% ДИ 83,9–89,7) больных.

При БК терминальный илеит выявлен в 34 (30,6%, 95% ДИ 21,1–40,1) случаях, колит – в 25 (22,6%, 95% ДИ 13,9–31,3), сочетанное поражение толстой и тонкой кишки – в 52 (46,8%, 95% ДИ 36,6–57,0), в том числе у трех пациентов – сочетанное поражение верхних отделов ЖКТ (рис. 2). Поражение аноректальной зоны присутствовало у 12 (10,8%, 95% ДИ 4,1–17,5) больных. Острое течение БК диагностировано у 4 (3,6%, 95% ДИ 0–7,9) пациентов, хроническое непрерывное течение отмечено у 14 (12,6%, 95% ДИ 5,5–19,7), у остальных

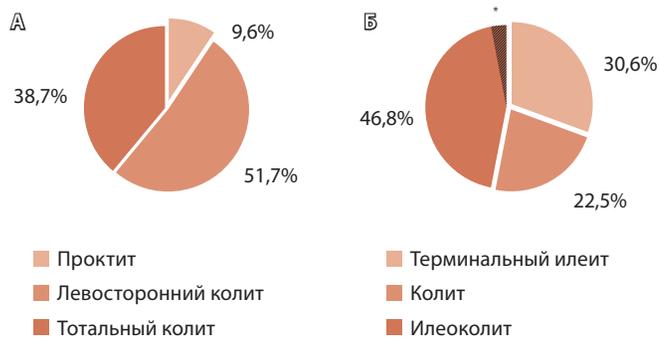


Рис. 2. Распределение больных с язвенным колитом (А, n=582) и болезнью Крона (Б, n=111) по протяженности поражения кишечника; * у 3 пациентов с илеоколитом имеется сочетанное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Рис. 3. Распределение больных с язвенным колитом (А, n=582) и болезнью Крона (Б, n=111) по тяжести течения заболевания

93 (83,8%, 95% ДИ 76,1–91,5) больных наблюдалось хроническое рецидивирующее течение.

При ЯК атака легкой степени тяжести зарегистрирована у 332 (57%, 95% ДИ 52,8–61,2) пациентов, среднетяжелой степени – у 196 (33%, 95% ДИ 29,0–37,0), тяжелой степени – у 56 (10%, 95% ДИ 7,4–12,6); при БК легкая атака была у 67 (61%, 95% ДИ 51,0–71,0), среднетяжелая – у 30 (27%, 95% ДИ 17,9–36,1), тяжелая атака – у 12 (12%, 95% ДИ 5,1–18,9) пациентов (рис. 3). В целом, по полученным нами данным, более половины пациентов имеют обострение легкой степени, что не соответствует результатам других эпидемиологических исследований [14, 15]. Вероятно, это связано с тем, что в наше исследование включались преимущественно пациенты, находившиеся на амбулаторном лечении и явившиеся на плановый осмотр.

Внекишечные проявления встречались у 135 (19,5%, 95% ДИ 16,4–22,6) пациентов с ВЗК, из них 118 пациентов с ЯК и 17 – с БК (табл. 2). Чаще регистрировали периферические артропатии и артралгии. Воспалительная боль в спине по ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, 2009) выявлена у 19,3% (95% ДИ 16,2–22,4) пациентов с ВЗК. В последние годы значительный интерес вызывает изучение единых патогенетических особенностей развития спондилоартритов и ВЗК [16]. По данным метаанализа, проведенного в 2016 г. и включившего 71 исследование, у пациентов с ВЗК распространенность спондилоартрита составила 13%, сакроилеита – 10%, периферического артрита – 13%, анкилозирующий спондилит отмечен у 3% пациентов [17]. В нашем исследовании сакроилеит встречался у 21 (15,6%, 95% ДИ 12,8–18,4) больного ВЗК, диагноз анкилозирующего спондилита подтвержден у 1 пациента (см. табл. 2).

Согласно международным и российским рекомендациям, базисными средствами для лечения ВЗК являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры и ГИБТ. Согласно нашим данным, большая часть пациентов получала местные и пероральные формы 5-АСК: 80,8% (95% ДИ 77,7–83,9) и 84,8% (95% ДИ 82–87,6) соответственно. Цитостатические препараты назначены 87 (12,6%, 95% ДИ 10,0–15,2) пациентам, в большинстве случаев применялся азатиоприн. ГКС, назначаемые

Таблица 2. Частота внекишечных проявлений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Челябинской области

Характеристика, абс., (%); 95% ДИ	ЯК (n = 582)	БК (n = 111)	Всего (n = 693)
Все внекишечные проявления	118 (20,3); 16,9–23,7	17 (15,3); 7,7–22,9	135 (19,5); 16,4–22,6
Артропатии	49 (41,5); 31,8–51,2	13 (64,7); 36,2–93,2	62 (45,9); 36,8–55,0
Воспалительная боль в спине	24 (20,3); 12,2–28,4	2 (11,8); 0–32,9	26 (19,3); 11,9–26,7
Изолированный сакроилеит	20 (16,9); 9,3–24,5	1 (5,9); 0–22,9	21 (15,6); 8,8–22,4
Анкилозирующий спондилит	1 (0,2); 0–1,8	-	1 (0,7); 0–2,8
Первичный склерозирующий холангит	6 (1); 0–3,6	-	6 (0,9); 0–3,2
Узловатая эритема	5 (4,2); 0–8,6	-	5 (3,7); 0–7,6
Конъюнктивит	8 (6,8); 1,4–12,1	-	8 (5,9); 1,2–10,6
Увеит	5 (4,2); 0–8,6	-	5 (3,7); 0–7,6

БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, 95% ДИ – двусторонний 95% доверительный интервал



согласно современным рекомендациям в период обострения, на момент включения в базу данных принимали 44 (6,3%, 95% ДИ 4,3–8,3) больных ВЗК. Гормонозависимость диагностирована у 29 (4,9%, 95% ДИ 3,0–6,8) пациентов с ЯК и 8 (7,2%, 95% ДИ 1,5–15,9) с БК. Гормонорезистентность выявлена у 15 (2,6%, 95% ДИ 1,1–4,1) пациентов с ЯК и у 1 (2,9%, 95% ДИ 0–6,9) больного БК. Препараты ГИБТ назначены 77 (11%, 95% ДИ 8,5–13,5) пациентам с ВЗК, проживающим в г. Челябинске и Челябинской области. По данным на январь 2019 г. среди лиц, получавших ГИБТ, инфликсимаб был назначен 43 пациентам, адалимумаб – 18, цертолизумаба пэгол – 11, голимумаб – 4, ведолизумаб – 1.

Заключение

Эпидемиологические тенденции ВЗК в Челябинской области соответствуют таковым, выявленным на основании результатов исследований

в других регионах РФ. Дебют ВЗК приходится на средний возраст, с наибольшей частотой – на возрастную группу 31–40 лет, преобладает городское население. Время установления диагноза выше при БК, чем при ЯК. У 38,7% (95% ДИ 34,6–42,8) пациентов с ЯК диагностирован тотальный колит, в 46,8% (95% ДИ 36,6–57,0) случаев БК отмечено сочетанное поражение толстой и тонкой кишки, у 90% (95% ДИ 87,6–92,3) пациентов с ВЗК на момент включения в базу данных зарегистрировано обострение легкой и средней степени тяжести. У каждого пятого пациента с ЯК и БК встречаются внекишечные проявления, преобладает поражение опорно-двигательного аппарата. Для оптимизации диспансерного наблюдения и организации эффективной медицинской помощи пациентам с ЯК и БК в Челябинской области необходимо пополнение и последующий анализ базы данных больных ВЗК. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.И. Долгушина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Г.М. Хусаинова – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; А.Г. Василенко и В.А. Кононец – анализ результатов исследования, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

- Bek S, Nielsen JV, Bojesen AB, Franke A, Bank S, Vogel U, Andersen V. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(6): 554–67. doi: 10.1111/apt.13736.
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
- 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.
- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(12):720–7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Deardon R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezaie A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1345–53.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.002.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2009;136(2):376–86. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.015.
- Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci.* 2013;58(2): 519–25. doi: 10.1007/s10620-012-2371-5.
- M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33–47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
- Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut.* 1990;31(7): 800–6. doi: 10.1136/gut.31.7.800.
- Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеев СА, Барановский АЮ, Валуицких 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.
- Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеев СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ,

- Болихов КВ, Валуишких 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.
12. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуишких 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 ЕВ, 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.
13. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312 с.
14. Бодрягина ЕС, Абдулганиева ДИ, Одинцова АХ. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан. *Лечащий врач*. 2013;(7):21–6.
15. Койнова ИА, Белобородова ЕВ, Бурковская ВА. Клиническое течение воспалительных заболеваний кишечника у пациентов Томского региона. *Лечащий врач*. 2018;(8): 20–3.
16. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2162–76. doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2162.
17. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5): 631–42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.

References

1. Bek S, Nielsen JV, Bojesen AB, Franke A, Bank S, Vogel U, Andersen V. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6): 554–67. doi: 10.1111/apt.13736.
2. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942–51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
3. 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.
4. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720–7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
5. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Dearnold R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezaie A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345–53. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.002.
6. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(2):376–86. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.015.
7. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2): 519–25. doi: 10.1007/s10620-012-2371-5.
8. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
9. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*. 1990;31(7): 800–6. doi: 10.1136/gut.31.7.800.
10. Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AY, Valuiskikh EY, 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 YE, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EY, 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. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
11. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AY, Bolikhov KV, Valuiskikh EY, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigorev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EV, Frolov SA, Chashkova EY, 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.
12. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AY, Bolikhov KV, Valuiskikh EY, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin 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 EV, Frolov SA, Chashkova EY, 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.
13. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. Moscow: Media-Sfera; 2002. 312 p. Russian.
14. Bodryagina ES, Abdulganieva DI, Odintsova AKh. The clinico-epidemiological indices of intestine inflammatory diseases in the republic



of Tatarstan. *Lechaschii Vrach Journal*. 2013;(7): 21–6. Russian.

15. Koinova IA, Beloborodova EV, Burkovskaya VA. Clinical course of inflammatory bowel diseases in patients of the Tomsk region. *Lechaschii Vrach Journal*. 2018;(8):20–3. Russian.

16. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2162–76. doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2162.

17. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5): 631–42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.

Prevalence of inflammatory bowel disease in the Chelyabinsk Region

A.I. Dolgushina¹ • G.M. Khusainova¹ • A.G. Vasilenko² • V.A. Kononets²

Background: Epidemiological data on the prevalence of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in Russia are limited. **Aim:** To evaluate the proportions and clinical particulars of inflammatory bowel diseases (IBD) in patients living in the Chelyabinsk Region. **Materials and methods:** We performed a retrospective analysis of a database of IBD patients residing in the city of Chelyabinsk and the Chelyabinsk Region for the period from 2016 to 2019. **Results:** The database includes 693 patients, among them 582 (84%) with UC and 111 (16%) with CD. With UC, the ratio of women (313 people) to men (269 people) was 1.16:1, while with CD (70 women and 41 men) it was 1.7:1. The mean age of UC patients was 46.3 ± 15.8 years, of those with CD 45.79 ± 18.1 years. 631 (90%) IBD patients live in the city, the number of rural residents was significantly lower (62, or 10%) ($p < 0.001$). Disability caused by the underlying disease was 11.9% of the patients with UC and 23.4% of the CD patients. The mean age of the disease manifestation was 39.3 ± 15.03 years (UC) and 38.7 ± 17.8 years (CD). The time to diagnosis of UC was 6.1 ± 4.0 months and of CD 7.6 ± 5.5 months ($p = 0.045$). Proctitis was diagnosed in 56 patients with UC (9.6%), left-sided colitis in 301 (51.7%), and total colitis in 225 (38.7%). Terminal ileitis was detected in 34 (30.6%) CD patients, colitis in 25 (22.6%), mixed colon and small intestine involvement in 52 (46.8%), and combined involvement of the upper gastrointestinal tract in 3 (3%) patients. The course

of UC was acute in 25 (4.3%) patients, chronic continuous in 52 (8.9%), and chronic recurrent in 505 (86.8%). Extraintestinal manifestations were observed in 135 (19.5%) patients with IBD. Genetically engineered biological therapy was prescribed to 77 (11%) patients. **Conclusion:** The epidemiological trends for IBD, which we have identified through the analysis of the database for the city of Chelyabinsk and the Chelyabinsk Region, are consistent with the results of studies in other regions of the Russian Federation: IBD manifests in the middle age, the time to diagnosis of CD is longer for that of UC. Total colitis is most frequent in UC, whereas in CD mixed colon and small intestine involvement is most prevalent. Ninety percent (90%) of IBD patients at the time of the database entry had a mild or moderate exacerbation of their disease.

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

For citation: Dolgushina AI, Khusainova GM, Vasilenko AG, Kononets VA. Prevalence of inflammatory bowel disease in the Chelyabinsk Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):511–7. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-066.

Received 15 September 2019; revised 14 November 2019; accepted 18 November 2019; published online 22 November 2019

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.I. Dolgushina, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; G.M. Khusainova, analysis of the study results, text writing, statistical analysis, editing of the manuscript; A.G. Vasilenko and V.A. Kononets, analysis of the study results, text writing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Anastasia I. Dolgushina – MD, PhD, Head of the Chair of Hospital Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>.
E-mail: dolgushinaai@yandex.ru

Guzel M. Khusainova – Assistant of the Chair of Hospital Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

✉ 64 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation. Tel.: +7 (963) 472 98 03.
E-mail: husainovagm@yandex.ru

Aleksandr G. Vasilenko – MD, Head of the Department of Gastroenterology²

Valeria A. Kononets – MD, Gastroenterologist²

¹South-Ural State Medical University; 64 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, 454076, Russian Federation



Оригинальная статья

Клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом

Ильченко Л.Ю.^{1,2} • Гаврилина Н.С.^{1,2} • Никитин И.Г.^{1,2,3}

Обоснование. Одним из предикторов неблагоприятного прогноза хронического панкреатита (ХП) служит наличие трофологической недостаточности (ТН). В нашем предыдущем исследовании распространенность ТН у больных с ХП составила 92%, индекс массы тела (ИМТ) ≤ 19 кг/м² был отмечен лишь у 15,5%. **Цель** – выделить клинические варианты трофологического статуса (ТС) у пациентов с ХП. **Материал и методы.** Проанализированы данные первого этапа открытого проспективного рандомизированного исследования. Обследованы 148 пациентов (80 мужчин) с ХП разной этиологии в возрасте от 22 до 82 лет (средний возраст 51,8 ± 13,2 года). В соответствии с классификацией TIGAR-O сформированы две группы: хронического алкогольного панкреатита (ХАП) – 71 пациент (57 мужчин и 14 женщин; средний возраст 46,3 ± 11,2 года), хронического обструктивного панкреатита (ХОП) – 77 пациентов (29 мужчин и 48 женщин; средний возраст 56,81 ± 3 года). Экзокринную функцию поджелудочной железы оценивали по уровню фекальной эластазы-1. ТС определяли по классификации В.М. Луфта на основании сравнения различных антропометрических показателей, а также ряда лабораторных параметров (содержания гемоглобина, общего белка, альбуминов, лимфоцитов и др.). Проведен корреляционный

анализ, включающий антропометрические, лабораторные показатели и вредные привычки (хроническую алкогольную интоксикацию, табакокурение). **Результаты.** В группе ХАП курящие пациенты встречались в 2,5 раза чаще, чем в группе ХОП ($p < 0,001$). У курящих пациентов ИМТ был ниже, чем у некурящих ($p = 0,002$), как и содержание преальбумина ($p = 0,04$). Установлена связь между количеством выкуриваемых сигарет и величиной употребляемого алкоголя ($r = 0,55$), индексом курения и толщиной кожно-жировой складки над трицепсом ($r = -0,4$), выраженностью хронической алкогольной интоксикации и степенью ТН ($r = -0,5$), длительностью алкоголизации и толщиной кожно-жировой складки над трицепсом ($r = -0,4$), уровнем гемоглобина и степенью ТН ($r = 0,5$), уровнем гемоглобина и окружностью плеча ($r = 0,47$), уровнем холестерина и окружностью плеча ($r = 0,37$), уровнем липопротеинов низкой плотности и окружностью плеча ($r = 0,41$). Выделены 4 основных клинических варианта ТС: ТН различной степени тяжести (66%), избыточная масса тела/ожирение без ТН (3%), саркопеническое ожирение с признаками ТН (26%), эйтрофия (5%). У пациентов с ТН, но без саркопении этиология ХП не влияла на частоту развития ТН. При этом среди пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы

и ТН гипоальбуминемия выявлена в 54% (80/98) случаев, что указывает на риск развития саркопении. Вариант с саркопеническим ожирением и ТН преобладает при ХОП (24 против 14 пациентов с ХАП) у людей более старшего возраста (56,8 против 46,3 года соответственно, $p < 0,001$). **Заключение.** Табакокурение, хроническая алкогольная интоксикация, снижение гемоглобина ассоциированы (отрицательная корреляция) с развитием ТН у пациентов с ХП. Наиболее частые клинические варианты ТС у больных ХП – наличие ТН различной степени тяжести, а также ТН в сочетании с саркопеническим ожирением.

Ключевые слова: хронический панкреатит, трофологическая недостаточность, саркопеническое ожирение, фекальная эластаза-1

Для цитирования: Ильченко ЛЮ, Гаврилина НС, Никитин ИГ. Клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):518–24. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-065.

Поступила 03.06.2019; доработана 05.11.2019; принята к публикации 08.11.2019; опубликована онлайн 22.11.2019

Хронический панкреатит (ХП) – распространенное заболевание с прогрессирующим течением, негативно влияющее на качество и прогноз жизни пациентов. К основным этиологическим факторам, вызывающим ХП, относятся злоупотребление алкоголем и билиарная патология. Так, частота алкогольного панкреатита составляет от 40

до 80%, а ХП, ассоциированного с желчнокаменной болезнью, – от 30 до 50% [1].

Одним из предикторов неблагоприятного прогноза ХП признано наличие трофологической недостаточности (ТН). При этом симптомокомплексе, обусловленном недостаточным поступлением нутриентов или их усвоением, изменяется компонентный состав тела, прежде



всего снижается нежировая масса тела, наблюдается нарушение функций и утяжеляется течение болезни [1–3]. Доля пациентов с пониженной массой тела варьирует от 8 до 39% [4, 5]. Показано, что у 20–50% госпитализированных больных ХП имеется риск развития ТН, что повышает частоту осложнений, ухудшает прогноз заболевания и увеличивает сроки госпитализации [6, 7]. Существенным фактором риска развития ТН у больных ХП становится экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭН ПЖ).

Для диагностики ТН используются антропометрические, лабораторные, инструментальные методы, а также специфические опросники: NRS 2002 (The Nutrition Risk Screening 2002 – Скрининг пищевого риска) [6] и MUST (Malnutrition Universal Screening Tool – Универсальный скрининговый метод оценки недостаточности питания) [8], рекомендованные ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – Европейское общество клинического питания и метаболизма) [9].

Комитет ESPEN предложил для использования в клинической практике следующую классификацию ТН у взрослых пациентов:

- ТН, ассоциированная с голоданием или недоеданием (например, неврогенная анорексия);
- ТН, обусловленная хроническим заболеванием (например, ХП);
- недостаточность питания urgentных состояний (например, сепсис, ХП с тяжелыми осложнениями, сочетанные травмы, при которых необходимо пребывание в отделении интенсивной терапии) [10, 11].

По мнению экспертов, критериями скрининга ТН служат значение индекса массы тела (ИМТ) < 18,5 (кг/м²), сочетание пониженного ИМТ с потерей веса либо снижение нежировой массы тела (fat free mass index – FFMI) [9].

Проблеме белково-энергетической недостаточности и ее влиянию на течение ХП посвящен также один из разделов Панъевропейских рекомендаций [1].

Все вышеуказанное определило актуальность нашего исследования, целью которого было выделение клинических вариантов трофологического статуса (ТС) у пациентов с ХП.

Материал и методы

Данное исследование стало продолжением нашей более ранней работы по изучению частоты ТН у больных ХП. Дизайн открытого проспективного сравнительного рандомизированного исследования детально описан в статье [12].

Ильченко Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета^{1,2}
✉ 115516, г. Москва, ул. Бакинская, 26, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 925 66 25. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Гаврилина Наталья Сергеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета^{1,2}

Никитин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета^{1,2}; руководитель³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Для реализации поставленной цели в настоящей работе были использованы данные по пациентам, включенным в предыдущее исследование: 148 больных ХП разной этиологии (80 мужчин и 68 женщин) в возрасте от 22 до 82 лет (средний возраст 51,8 ± 13,2 года).

Диагноз ХП был установлен на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, результатов лабораторно-инструментальных методов обследования: амилаземии, липаземии, амилазурии, а также данных ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости. По уровню фекальной эластазы-1 оценивали наличие ЭН ПЖ.

В работе использована этиологическая классификация ХП TIGAR-O [13]. В соответствии с ней пациенты были распределены в две группы: хронического алкогольного панкреатита (ХАП) – 71 пациент (57 мужчин и 14 женщин, средний возраст 46,3 ± 11,2 года), хронического обструктивного панкреатита (ХОП) – 77 человек (29 мужчин и 48 женщин; средний возраст 56,81 ± 3 года).

Трофологический статус оценивали по классификации В.М. Луфта [14]. Определяли различные антропометрические показатели, включая толщину кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) и окружность плеча (ОП). Из лабораторных тестов были исследованы уровни гемоглобина, лимфоцитов крови, общего белка, альбумина. Определяли также содержание холестерина, липопротеидов низкой плотности и уровень С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, все пациенты были анкетированы по опросникам NRS 2002 [6] и MUST [8].

Наличие и длительность хронической алкогольной интоксикации определяли с помощью анкеты «постинтоксикационного алкогольного синдрома» и модифицированной «Сетки LeGo» [15].

Протокол обследования пациентов был утвержден локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 157 от 19 сентября 2016 г.).

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ Excel 10.0 и Statistica 13.0. Для каждой серии результатов вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних величин показателей с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента; для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся тест Манна – Уитни, по качественным признакам – тест χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ Спирмена использовали для выявления взаимосвязей между

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» ДЗМ; 115516, г. Москва, ул. Бакинская, 26, Российская Федерация

³ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3, Российская Федерация

полученными показателями. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В ранее проведенном нами исследовании [12], частота ТН была выявлена у 92% пациентов с ХП (136 человек). В группе больных с ХАП в сравнении с пациентами с ХОП ТН была более выражена (16 и 18 баллов соответственно, $p < 0,001$). В обеих группах преобладала ТН легкой ($n = 108$; 73%) и средней степени ($n = 26$; 17,6%); тяжелая ТН установлена лишь у пациентов с ХАП ($n = 2$; 1,4%). Кроме того, отмечена более выраженная белково-энергетическая недостаточность в этой группе больных ($p < 0,001$) [12].

Повторно анализируя эту группу пациентов, мы обратили внимание на отсутствие взаимосвязи между наличием ТН и ИМТ, снижение которого ≤ 19 кг/м² было отмечено лишь у 15,5% ($n = 23$) пациентов с ТН.

Применение только ИМТ для оценки ТС представляется спорным, поскольку при этом не учитывается состояние пациента, объем мышечной ткани, а также показатели обмена [16]. Известно, что ИМТ при наличии ТН может быть как нормальным, так и повышенным [17, 18]. Так, среди наших пациентов с ТН ожирение было выявлено в 17 (11,5%) случаях. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, выполненного Н.Н. Rasmussen и соавт., в котором признаки ТН были выявлены в 28% случаев, при этом увеличение энерготрат в покое обнаружено у 20% пациентов с ХП, имевших ИМТ < 20 [19].

По мнению экспертов, более существенным клиническим маркером недостаточности питания служит степень потери массы тела за последние 6 месяцев [20].

Мы также проанализировали наличие вредных привычек (табакокурение, злоупотребление алкоголем) и их возможное влияние на развитие ТН у пациентов с ХП. Половина обследованных пациентов курили. Это были преимущественно мужчины трудоспособного возраста ($p < 0,001$). В группе ХАП курящие пациенты встречались в 2,5 раза чаще ($p < 0,001$). Количество выкуриваемых сигарет оценивалось по индексу курения. У 13% пациентов его значение составило < 5 пачка/лет, у 20% – от 5 до 11 пачка/лет, у 12% – > 12 пачка/лет. У курящих пациентов ИМТ был статистически значимо ниже, чем у некурящих (24,1 против 28,7 кг/м², $p = 0,002$), как и содержание преальбумина ($p = 0,04$), что свидетельствует о белково-энергетической недостаточности.

Таким образом, в нашем исследовании курение было ассоциировано со снижением ИМТ и гипоальбуминемией, то есть с признаками ТН.

В ряде исследований установлено, что качество жизни у курящих пациентов значительно ниже по сравнению с некурящими [20, 21]. Табакокурение – прямой фактор риска развития острого панкреатита и ХП и ассоциировано с развитием сосудистой кальцификации, ЭН ПЖ, псевдокистами [16, 22]. Действительно, почти треть наших пациентов с ХАП имели в анамнезе различные оперативные пособия на ПЖ в связи с осложненным течением ХП.

Все пациенты с ХАП систематически употребляли алкоголь в токсичных дозах: страдали привычным пьянством или хроническим алкоголизмом. Под токсичной дозой принято считать употребление более 30 г этанола в сутки для мужчин и более 20 – для женщин [23]. Больные из группы ХАП в основном предпочитали крепкие спиртные напитки (водка), пациенты молодого возраста употребляли большее количество алкогольсодержащих напитков по сравнению с пациентами старшего возраста ($r = -0,5$). Установлена прямая связь между количеством выкуриваемых сигарет и величиной употребляемого алкоголя ($r = 0,55$), что негативно сказывается на течении ХП.

При корреляционном анализе выявлены наиболее значимые взаимосвязи между следующими параметрами:

- индексом курения и толщиной КЖСТ ($r = -0,4$);
- выраженностью хронической алкогольной интоксикации и степенью ТН ($r = -0,5$);
- длительностью алкоголизации и толщиной КЖСТ ($r = -0,4$);
- уровнем гемоглобина и степенью ТН ($r = 0,5$);
- уровнем гемоглобина и ОП ($r = 0,47$);
- уровнем холестерина и ОП ($r = 0,37$);
- уровнем липопротеинов низкой плотности и ОП ($r = 0,41$).

На основании проведенного комплексного обследования и полученных результатов были выделены 4 группы пациентов с ХП – клинические варианты ТС:

- нормальный ТС (эйтрофия);
- наличие избыточной массы тела/ожирения без ТН;
- ТН различной степени тяжести;
- сочетание ТН и ожирения/ избыточной массы тела (саркопеническое ожирение).

Группа пациентов с ХП и нормальными показателями ТС была малочисленной ($n = 7$; 5%) и состояла из 3 больных ХАП и 4 – ХОП. Средний



возраст пациентов с ХАП составил 45 лет, с ХОП – 50 лет, то есть пациенты с эйтрофией были несколько младше, чем больные с нарушением ТС.

В группу больных ХП с наличием ожирения (или повышенного питания) без ТН вошли всего 5 (3%) человек. Средний возраст составил 48,8 года. У 1 пациента имелось нарушение толерантности к глюкозе, у 3 – гипертоническая болезнь.

Самая многочисленная группа оказалась с ТН ($n=98$; 66%). При этом этиология ХП не влияла на частоту развития ТН, однако ее степень была более выражена у больных ХАП.

Эти пациенты имеют также риск развития вторичной саркопении. В последние годы много внимания уделяется как самой проблеме вторичной саркопении, так и ассоциированным с ней состояниям, в развитии которых имеет значение дефицит определенных веществ (и при сниженном, и при нормальном ИМТ). Согласно классификации Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых (European Working Group on Sarcopenia in Older People) [24], выделяют следующие формы вторичной саркопении: саркопению, связанную с ограничением физической нагрузки (длительный постельный режим); саркопению, ассоциированную с тяжелыми хроническими заболеваниями; саркопению, обусловленную дефицитом питания.

В исследовании R. Shintakuya и соавт. [25] было установлено наличие связи между саркопенией и выраженностью ЭН ПЖ, а у мужчин обнаружена также ассоциация между выраженностью ЭН ПЖ и снижением содержания альбумина. Среди обследованных нами пациентов с ЭН ПЖ и ТН гипоальбуминемия была выявлена в 80/98 (54%) случаях, поэтому мы полагаем, что такие пациенты имеют повышенный риск развития вторичной саркопении.

Группа пациентов с саркопеническим ожирением ($n=38$; 26%) оказалась наиболее сложной для трактовки. В популяции это состояние, характеризующееся избыточным развитием жировой ткани, сочетающимся со снижением мышечной массы, наблюдается, как правило, в старшей возрастной группе. Однако при ХП такие изменения встречаются у пациентов в более молодом возрасте [26]. В нашем исследовании пациенты с ожирением / повышенной массой тела и признаками ТН преобладали в группе ХОП (24 против 14 пациентов с ХАП). Кроме того, возраст пациентов с ХОП был выше, чем у пациентов с ХАП (56,8 и 46,3 года соответственно, $p < 0,001$).

Полагают, что жировая инфильтрация мышц чаще встречается у пациентов с гиподинамией и сахарным диабетом [27]. Фактором риска развития как саркопении, так и саркопенического ожирения является также женский пол. Это обусловлено тем, что женщины имеют меньшую мышечную массу, более выраженную жировую ткань, что прежде всего связано с меньшей физической активностью. Данное положение согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании: женщины преобладали в группе ХОП (48 против 14 пациенток с ХАП; $p < 0,001$).

Немаловажное значение в развитии саркопении / саркопенического ожирения отводится витамину D. Показано, что дефицит витамина D связан с потерей мышечной массы и силы [28, 29]. Выявлена связь между ожирением и дефицитом витамина D [30]. Исследования уровня витамина D у больных ХП также обнаружили его дефицит у 33–87% пациентов [31, 32]. По данным корейского исследования саркопенического ожирения установлено, что инсулинорезистентность и уровень витамина D независимо ассоциируются с саркопеническим ожирением у мужчин, тогда как инсулинорезистентность и повышение уровня высокочувствительного СРБ являются значимыми факторами развития саркопенического ожирения у женщин [33].

В нашем исследовании количество больных с повышенным уровнем СРБ превышало число обследованных с нормальными значениями этого показателя, что обусловлено, по-видимому, активностью воспаления в ткани поджелудочной железы. Среднее значение СРБ составило 19,6 мг/л. Данные наблюдения могут служить дальнейшей предпосылкой для изучения значения СРБ и витамина D в развитии саркопении / саркопенического ожирения у больных не только с ХП, но и другими хроническими заболеваниями.

Саркопеническое ожирение ассоциируется с сердечно-сосудистым риском, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, развитием метаболического синдрома и остеопороза.

Одним из факторов сердечно-сосудистого риска является гиперхолестеринемия, которая в нашем исследовании была выявлена у 19 из 24 пациентов с ХОП. Кроме того, среди обследованных нами 38 больных ХП с саркопеническим ожирением у 16 (42%) обнаружены сочетания с различными заболеваниями: у 2 был сахарный диабет 2-го типа, у 10 – гипертоническая болезнь, у 4 – сочетание гипертонической болезни

и сахарного диабета и у 1 – сочетание сахарного диабета и ишемической болезни сердца. Вышесказанное указывает на то, что пациенты, страдающие ХОП, представляют собой группу риска по развитию саркопенического ожирения и должны наблюдаться с целью его своевременного выявления, а данная проблема интересна для дальнейшего изучения.

Таким образом, при первичном обращении пациента с диагнозом «хронический панкреатит» врачу необходимо оценивать риск развития ТН и состояние экзокринной функции ПЖ. В отсутствие риска развития ТН по результатам опросников NRS-2002 / MUST следует повторять анкетирование каждые 3 месяца. Если имеется риск развития ТН, необходимо провести клинико-лабораторную и инструментальную оценку ТС.

При наличии риска ТН, нормальном ТС и сохранной экзокринной функции ПЖ следует оказывать консультативную помощь, направленную на нормализацию образа жизни и питания. Пациентам с наличием ТН и сохранной экзокринной функцией ПЖ необходимо дать рекомендации по медикаментозной коррекции ТН с последующим контролем показателей ТС не реже 1 раза в месяц.

При наличии ТН и сниженной экзокринной функции ПЖ показано дополнительное включение в лечение высокодозовой ферментозаместительной терапии (> 100 000 ЕД/сут).

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Löhner JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Dreth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/JEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2): 153–99. doi: 10.1177/2050640616684695.
2. Schindler K, Pernicka E, Laviano A, Howard P, Schütz T, Bauer P, Grecu I, Jonkers C, Kondrup J, Ljungqvist O, Mouhieddine M, Pichard C, Singer P, Schneider S, Schuh C, Hiesmayr M; NutritionDay Audit Team. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patients findings from the 2007–2008 cross-sectional nutritionDay survey. *Clin Nutr.* 2010;29(5):552–9. doi: 10.1016/j.clnu.2010.04.001.
3. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, Irtun O, MacFie J; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr.* 2009;28(4):428–35. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.003.
4. Tinju J, Reshmi S, Rajesh G, Balakrishnan V. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in south Indian patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol.* 2010;31(4):285–90.
5. Regunath H, Shivakumar BM, Kurien A, Satyamoorthy K, Pai CG. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30(2): 78–83. doi: 10.1007/s12664-011-0093-9.

Заключение

Нами установлено, что частота ТН у больных ХП составляет 92%. Табакокурение, хроническая алкогольная интоксикация, снижение гемоглобина ассоциированы (отрицательная корреляция) с развитием ТН у пациентов с ХП, что требует оказания консультативно-медицинской помощи, модификации образа жизни.

Мы предложили четыре основных клинических варианта ТС: ТН различной степени тяжести, избыточная масса тела/ожирение без ТН, саркопеническое ожирение и эйтрофия. Вариант с ожирением/повышенной массой тела и признаками ТН (саркопеническое ожирение) преобладает при ХОП у людей более старшего возраста (старше 55 лет). Вместе с тем следует особо подчеркнуть: ТС – более емкое понятие, не ограничивающееся представленными клиническими вариантами. ТС представляет собой совокупность метаболических процессов организма, обусловленных генотипом, полом и возрастом человека, что обеспечивает адекватное функционирование с целью поддержания гомеостаза и широких адаптационных резервов, зависимых от фактического питания и условий жизни, а также от возможных заболеваний. В 2015 г. Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) предложило критерии диагностики ТН [9]. У пациентов с ХП следует оценивать ТС по данным антропометрических, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. ©

Участие авторов

Л.Ю. Ильченко – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста; Н.С. Гаврилина – сбор материала, статистическая обработка данных; И.Г. Никитин – дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



6. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, Liberda M; EuroOOPS study group. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr.* 2008;27(3):340–9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.03.012.
7. Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(4):362–70. doi: 10.1177/0884533610373772.
8. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr.* 2004;92(5):799–808. doi: 10.1079/bjn20041258.
9. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335–40. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
10. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D; International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(2):156–9. doi: 10.1177/0148607110361910.
11. Jensen GL. Inflammation: an expanding universe. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(1):1–2. doi: 10.1177/011542650802300101.
12. Гаврилина НС, Ильченко ЛЮ, Седова ГА, Федоров ИГ, Никитин ИГ. Коррекция трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом. *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(1):70–80. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80. [Gavriliina NS, Ilchenko LY, Sedova GA, Fedorov IG, Nikitin IG. Correction of malnutrition in patients with chronic pancreatitis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(1):70–80. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80.]
13. Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(6):e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027.
14. Луфт ВМ, Костюченко АЛ. Клиническое питание в интенсивной медицине. СПб.; 2002. 173 с. [Luft VM, Kostyuchenko AL. Clinical nutrition in intensive medicine. Saint Petersburg; 2002. 173 p. Russian.]
15. Огурцов ПП, Нужный ВП. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. *Клиническая фармакология и терапия.* 2001;10(1):34–9. [Ogurtsov PP, Nuzhnyy VP. Express-diagnostics (screening) of chronic alcohol intoxication in patients with somatic profile. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapeutics]. 2001;10(1):34–9. Russian.]
16. Rebours V, Vullierme MP, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruzsniwski P, Lévy P. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas.* 2012;41(8):1219–24. doi: 10.1097/MPA.0b013e31825de97d.
17. Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg.* 2007;205(1):52–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.077.
18. Beger H.G. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery.* 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2008. 1088 p.
19. Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7267–75. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7267.
20. Wassef W, DeWitt J, McGreevy K, Wilcox M, Whitcomb D, Yadav D, Amann S, Mishra G, Alkaade S, Romagnuolo J, Stevens T, Vargo J, Gardner T, Singh V, Park W, Hartigan C, Barton B, Bova C. Pancreatitis Quality of Life Instrument: A Psychometric Evaluation. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1177–86. doi: 10.1038/ajg.2016.225.
21. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain.* 2008;9(4):360–72. doi: 10.1016/j.jpain.2007.11.014.
22. Greer JB, Thrower E, Yadav D. Epidemiologic and Mechanistic Associations Between Smoking and Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(3):332–46. doi: 10.1007/s11938-015-0056-9.
23. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
24. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
25. Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, Kondo N, Nakagawa N, Urabe K, Okano K, Awai K, Higaki T, Sueda T. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatol.* 2017;17(1):70–5. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.005.
26. Гаврилина НС, Ильченко ЛЮ, Федоров ИГ, Никитин ИГ. Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом (клинический случай). *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(6):475–9. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-475-479. [Gavriliina NS, Ilchenko LY, Fedorov IG, Nikitin IG. Combination of obesity and malnutrition at a patient with chronic alcoholic pancreatitis (case report). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(6):475–9. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-475-479.]
27. Безденежных АВ, Сумин АН. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. *Клиническая медицина.* 2012;90(10):16–23. [Bezdenezhnykh AV, Sumin AN. Sarcopenia: prevalence, detection, clinical significance. *Clinical Medicine.* 2012;90(10):16–23. Russian.]
28. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):628–33. doi: 10.1097/MCO.0b013e318331c707.
29. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Degens H, El Hajj Fuleihan G, Josse R, Lips P, Morales Torres J, Rizzoli R, Yoshimura N, Wahl DA, Cooper C, Dawson-Hughes B; IOF CSA Nutrition Working Group. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1555–66. doi: 10.1007/s00198-012-2236-y.
30. Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(17–18):409–15. doi: 10.1007/s10354-011-0910-x.
31. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Pooley JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13(3):238–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
32. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(3):348–54. doi: 10.1177/0884533614528361.
33. Kim TN, Park MS, Lim KI, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Choi H, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):525–32. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04433.x.



Clinical types of nutritional status in patients with chronic pancreatitis

L.Yu. Ilchenko^{1,2} • N.S. Gavrilina^{1,2} • I.G. Nikitin^{1,2,3}

Background: Malnutrition is among the predictors of unfavorable outcome of chronic pancreatitis (CP). Our previous study has shown that the malnutrition prevalence in CP patients was 92%; body mass index (BMI) ≤ 19 kg/m² was found only in 15.5%. **Aim:** To identify clinical variants of nutrition status in CP patients. **Materials and methods:** We have analyzed the data from the first step of an open-label randomized prospective study on 148 patients (80 male) with CP of various etiologies, aged from 22 to 82 years (mean age, 51.8 ± 13.2 years). According to TIGAR-O, the patients were allocated into two groups: the first group with chronic alcoholic pancreatitis (CAP) included 71 patients (57 male and 14 female, mean age 46.3 ± 11.2 years), the second one with chronic obstructive pancreatitis (COP) consisted of 77 patients (29 male and 48 female; mean age 56.81 ± 3 years). Exocrine pancreatic function was assessed by fecal elastase 1 levels. Nutritional status was determined by V.M. Luft classification based on comparison of various anthropometrical parameters, as well as on some laboratory parameters (hemoglobin, total protein, albumin levels, lymphocyte counts, etc.). The anthropometrical and laboratory parameters, as well as smoking and alcohol overconsumption were included into the correlational analysis. **Results:** In the CAP group, the number of smoking patients was 2.5-fold higher than that in the COP group ($p < 0.001$). The smokers had a lower BMI ($p = 0.002$) and lower pre-albumin levels ($p = 0.04$), compared to the non-smokers. There were associations between: the number of cigarettes per day and the daily amount of alcohol ($r = 0.55$), the smoking index and thickness of the skin/fat fold over the triceps muscle of the arm ($r = -0.4$), severity of chronic alcohol abuse and malnutrition grade ($r = -0.5$), duration of excess alcohol consumption and

thickness of the skin/fat fold over the triceps ($r = -0.4$), hemoglobin levels and malnutrition grade ($r = 0.5$), hemoglobin level and shoulder circumference ($r = 0.47$), blood cholesterol level and shoulder circumference ($r = 0.37$), low density lipoprotein level and shoulder circumference ($r = 0.41$). Four basic clinical types of nutrition status could be identified: malnutrition of various grades (66%), overweight/obesity without malnutrition (3%), sarcopenic obesity with some malnutrition (26%), euthrophic type (5%). In the patients with malnutrition without sarcopenia, the etiology of CP had no effect on the prevalence of malnutrition. Low albumin levels were found in 54% (80/98) of the patients with pancreatic exocrine insufficiency and malnutrition, indicating a risk of sarcopenia. Sarcopenic obesity with malnutrition was most prevalent in COP (24 vs. 14 patients with CAP) and at higher age (56.8 vs. 46.3 years, respectively, $p < 0.001$). **Conclusion:** Smoking, chronic alcohol abuse, low hemoglobin levels are associated (negative correlation) with the development of malnutrition in CP patients. The most prevalent clinical types of nutrition status in CP patients are characterized by various degrees of malnutrition, as well as by malnutrition with sarcopenic obesity.

Key words: chronic pancreatitis, malnutrition, sarcopenic obesity, fecal elastase-1

For citation: Ilchenko LYu, Gavrilina NS, Nikitin IG. Clinical types of nutritional status in patients with chronic pancreatitis. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(6):518–24. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-065.

Received 3 June 2019; revised 5 November 2019; accepted 8 November 2019; published online 22 November 2019

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

L.Yu. Ilchenko, the study concept and design, analysis of the results obtained, text writing; N.S. Gavrilina, data collection and statistical analysis; I.G. Nikitin, the study design, analysis of the results, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Lyudmila Yu. Ilchenko – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2^{1,2}

✉ 26 Bakinskaya ul., Moscow, 115516, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 925 66 25.
E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Natal'ya S. Gavrilina – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy No. 2^{1,2}

Igor G. Nikitin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy No. 2^{1,2}; Head³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

¹Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation

²Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov; 26 Bakinskaya ul., Moscow, 115516, Russian Federation

³Centre of Medical Rehabilitation»; 3 Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation



Обзор

Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы

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

Обоснование. Достаточно давно ведется дискуссия о том, как связаны между собой хронический панкреатит (ХП) и сахарный диабет (СД). В случае развития у одного пациента следует ли их рассматривать как два независимых заболевания или одно из них – закономерное следствие другого? Если верно последнее, каковы механизмы развития СД при ХП? В существующих консенсусах специалистов-панкреатологов этому вопросу уделено недостаточно внимания, а основные положения имеют невысокий уровень доказательности. В Российский консенсус по диагностике и лечению ХП, принятый в 2016 г., положения о СД не включены. В разрабатываемых отечественных рекомендациях и согласительных документах необходимо предусмотреть выделение панкреатогенного СД как самостоятельного СД «другого типа» с учетом механизмов его развития и клинических особенностей. **Цель** – охарактеризовать состояние проблемы панкреатогенного СД, показать отличия этого типа диабета от СД 1-го и 2-го типов с патогенетических и клинических позиций. **Методы.** Для раскрытия темы в обзоре использованы данные метаанализов, систематических обзоров и основные положения существующих клинических рекомендаций и консенсусов, представленные в PubMed и E-library. **Результаты.** По разным данным, СД 3с типа, или латентное нарушение толерантности к глюкозе при ХП, развивается у 25–80% больных ХП. У больных

острым панкреатитом снижение толерантности к глюкозе выявляется в 40–60%, а после острого панкреатита гипергликемия отмечается у 15–18%. При СД 1-го и 2-го типов часто развивается экскреторная недостаточность поджелудочной железы, хотя данные о ее частоте крайне противоречивы, что свидетельствует о недостаточной изученности проблемы. Для СД 3с типа характерна манифестация на поздних стадиях ХП, сочетание с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы, лабильность течения со склонностью к гипогликемии, отсутствие кетоацидоза. Группу наиболее высокого риска составляют пациенты с длительным течением ХП, с предшествующей частичной резекцией поджелудочной железы и больные с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита, преимущественно алкогольного генеза. Вопрос об оптимальном и рациональном медикаментозном лечении панкреатогенного СД пока остается спорным, поскольку доказательная база длительной эффективности и безопасности для разных сахароснижающих препаратов при данной патологии отсутствует и соглашения в этой области не достигнуты. Общие рекомендации по лечению, представленные в ряде международных консенсусов, сводятся к осторожному назначению инсулина. **Заключение.** Панкреатогенный СД отличается от СД 1-го и 2-го типов по ряду параметров: механизмам развития гипергликемии, гормональному профилю, клиническим

особенностям, подходам к лечению. Причиной эндокринной недостаточности поджелудочной железы при ХП выступает вторичное воспалительное поражение панкреатического островкового аппарата. Объяснение особенностям СД 3с следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях внешнесекреторного и внутрисекреторного аппарата поджелудочной железы. Сегодня большинство положений по панкреатогенному СД основаны на эмпирическом подходе и носят скорее декларативный характер, так как глубокие механизмы патогенеза этого типа диабета и тем более патогенетического лечения недостаточно изучены. Тем не менее все больные ХП или другой патологией поджелудочной железы должны быть обследованы на наличие панкреатогенного СД.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, панкреатогенный сахарный диабет

Для цитирования: Ломакина ЕЮ, Таратина ОВ, Белоусова ЕА. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):525–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-075.

Поступила 11.11.2019; доработана 04.12.2019; принята к публикации 05.12.2019; опубликована онлайн 16.12.2019

Сахарный диабет (СД) и нарушение толерантности к глюкозе достаточно часто встречаются при заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ): острым и хроническом панкреатите (ХП), раке ПЖ, хирургических вмешательствах на ПЖ, муковисцидозе (кистозном фиброзе). Однако до последнего времени нет четкого понимания этой проблемы, включая механизмы развития, классификацию, диагностику и лечебные подходы. Дискуссия на тему о том,

как связаны между собой ХП и СД, ведется достаточно давно [1–8], но в существующих консенсусах этому вопросу уделено небольшое внимание, а сформулированные положения имеют недостаточно высокий уровень доказательности [1–5]. На практике этот тип диабета расценивается и лечится как СД 2-го типа, хотя механизмы его развития иные. Наиболее типичная рекомендация в существующей литературе звучит следующим образом: «На ранних стадиях СД при ХП может



контролироваться диетой и пероральными сахароснижающими препаратами, в тяжелых случаях необходима инсулинотерапия».

В случае развития ХП и СД у одного пациента следует ли их рассматривать как два независимых заболевания или одно из них – закономерное следствие другого, – этим вопросом продолжают задаваться исследователи. Объяснение следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях экскреторного и инкреторного аппарата ПЖ [6–13]. В этой связи целью настоящего обзора стал анализ современного состояния проблемы панкреатогенного СД, выявление отличий этого типа диабета от СД 1-го и 2-го типов с патогенетических и клинических позиций.

Методы

Для раскрытия темы использованы данные мета-анализов, систематических обзоров и основных положений существующих клинических рекомендаций и консенсусов из баз данных PubMed и E-library. Поиск источников проводился по ключевым словам: “chronic pancreatitis”, “diabetes”, “pancreatogenic diabetes” / «хронический панкреатит», «сахарный диабет», «панкреатогенный сахарный диабет».

Результаты

Анатомо-физиологические взаимодействия в поджелудочной железе

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была показана тесная связь эндокринной и экзокринной частей ПЖ [6, 7, 11, 12, 14, 15]. Островки Лангерганса составляют лишь 1–3% массы паренхимы железы. Но они расположены среди ацинусов, не окружены капсулой и через них проходит более 15% панкреатического кровотока, который направлен от островков к экзокринной ткани (инсулоацинарная портальная система ПЖ) [16]. Прекапиллярные артериолы, первыми достигающие островков, распадаются на капилляры, которые образуют внутриостровковые клубочки, а затем выходят из панкреатических островков уже как эфферентные капилляры, снабжающие кровью экзокринную ткань [11, 14, 16]. Помимо островков Лангерганса эндокринная часть ПЖ представлена отдельными эндокринными клетками и небольшими ростками эндокринной ткани, расположенными в ацинарной части паренхимы и в эпителии протоков [14]. В итоге концентрация гормонов ПЖ в ее внешнесекреторной ткани значительно выше, чем в общем кровотоке, что обеспечивает паракринную и эндокринную регуляцию ацинарной секреции. Направление кровотока в капиллярной внутриостровковой сети

Ломакина Екатерина Юрьевна – мл. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 525 93 97. E-mail: kate-den@bk.ru

Таратина Олеся Валериевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6112-6609>. E-mail: taratina.o@gmail.com

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

имеет постоянный вектор от инсулинсекретирующих клеток к глюкагонсекретирующим и далее к соматостатинсекретирующим клеткам [14]. Наконец, имеются достоверные данные о связи островков и протоков в ПЖ взрослого человека. В частности, при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток [14].

Гормоны существенно влияют на внешнесекреторную часть ПЖ, хотя данные экспериментов *in vivo* противоречивы. Согласно некоторым из них, инсулин усиливает экзокринную панкреатическую секрецию (базальную и холецистокинин- и ацетилхолин-индуцированную) *in vivo* у крыс [17–22], а при экспериментальном индуцированном диабете у овец восстанавливает сниженную внешнюю секрецию до нормального уровня [23], а также (в высоких дозах) повышает базальную секрецию амилазы [18, 19] и усиливает транскрипцию гена амилазы [24]. Однако в других работах инсулин не оказывал никакого влияния на сниженную базальную панкреатическую секрецию у диабетических кроликов [25] либо увеличивал объем выделяемого сока ПЖ у крыс только при введении в максимальной дозе, тогда как физиологические дозы инсулина не оказывали никакого эффекта [26]. В ряде исследований в ответ на введение инсулина не было отмечено изменения базальной секреции амилазы [17, 26], липазы [18, 26] и трипсина [19, 26]. Можно сказать, сегодня принята точка зрения, согласно которой инсулин и панкреатический полипептид оказывают трофическое действие на внешнесекреторную часть ПЖ, стимулируя синтез белков, рост и дифференцировку ацинарных клеток через рецептор инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF-1) [27, 28], кроме того, инсулин стимулирует синтез и секрецию амилазы и других панкреатических ферментов [29].

Наиболее выраженное трофическое и стимулирующее влияние инсулин оказывает на ацинарные клетки, расположенные близко к островкам (перинсулярные ацинусы) – так называемый гало-феномен [11, 29]. Эти клетки имеют больший размер, чем другие, содержат большее количество зимогенных гранул [11, 29]. У больных с полностью утраченной функцией бета-клеток гистопатологические изменения в экзокринной части ПЖ более выражены, чем у пациентов с остаточной секрецией инсулина [11, 28].

Эффекты введения глюкагона на внешнюю панкреатическую секрецию у экспериментальных животных и человека также варьируют в зависимости от изучаемого вида и условий эксперимента.

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



Описано ингибирующее действие глюкагона на стимулированную холецистокинином и другими секреторагами экскреторную функцию ПЖ *in vivo* у крыс [30], собак [31] и людей [32], а также постпрандиально у человека [33]. При длительном введении глюкагона наблюдалась потеря ацинусами крыс до 90% зимогенных гранул при атрофии экзокринной части ПЖ [14]. Другие авторы сообщают об отсутствии влияния глюкагона на базальную внешнюю секрецию у крыс [34], кроликов [35], собак [36] и человека [33], а также на стимулированную секрецию у человека [37]. Опубликованы работы, в которых глюкагон увеличивал постпрандиальную внешнюю секрецию у крыс [38] и собак [26]. В более поздней работе введение глюкагона крысам снижало ферментативную активность амилазы, липазы и трипсина в соке ПЖ, но не оказывало влияния на объем секретлируемого сока [26].

Соматостатин является отрицательным регулятором функции пищеварительной системы, в том числе экзокринной функции ПЖ: он подавляет как базальную (до 50% от исходного уровня), так и стимулированную панкреатическую секрецию [39, 40]. Предполагается, что соматостатин оказывает прямой угнетающий эффект на ПЖ и опосредованный через снижение выработки холецистокинина [39]. В модели стрептозотоцин-индуцированного мочеизнурения у крыс уровень соматостатина повышен, экзокринная функция ПЖ снижена [41].

В целом сегодня считается, что глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид ингибируют внешнюю секрецию ПЖ [11–14, 27, 41]. Однако подавляющее большинство исследований по влиянию этих гормонов на экзокринную функцию ПЖ были выполнены только на животных моделях, а об их эффектах *in vivo* у человека сведений мало. К тому же базальная и стимулированная секреция этих островковых гормонов различаются при СД 1-го и 2-го типов [42].

Таким образом, взаимодействие между островками и ацинусами значимое и двунаправленное: эндокринная ткань участвует в регуляции панкреатической секреции, а ацинарная часть обеспечивает функционирование островкового аппарата за счет кровотока.

Панкреатогенный сахарный диабет

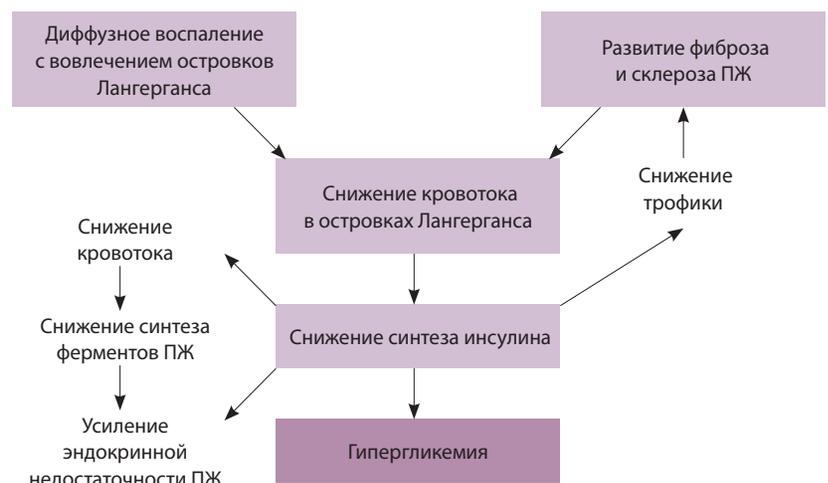
Нарушение толерантности к глюкозе и СД – довольно частая проблема при заболеваниях ПЖ и после оперативных вмешательств на ней [5, 43]. Причиной эндокринной недостаточности ПЖ при ХП служит вторичное поражение панкреатического островкового аппарата (рисунок) [41, 44].

В соответствии с существующей классификацией Всемирной организации здравоохранения [45, 46], существует несколько типов СД:

- СД 1-го типа, к которому относят иммуноопосредованный и идиопатический СД, сопровождающиеся деструкцией β -клеток и, как правило, развитием абсолютной недостаточности инсулина;
- СД 2-го типа, при котором может преобладать либо инсулинорезистентность, а недостаточность инсулина носить относительный характер, либо дефект секреции инсулина с резистентностью к инсулину или без нее;
- гестационный диабет;
- другие специфические типы СД. В эту рубрику включают различные генетические дефекты, эндокринопатии, лекарственные, токсические и инфекционные формы диабета, а также диабет, развившийся вследствие заболеваний экзокринной части ПЖ (СД тип 3с) [5, 6, 8, 10, 11, 13, 44, 47–50].

Сахарный диабет 3с типа может быть следствием острого и хронического панкреатита, травм, опухолей, резекции ПЖ, гемохроматоза либо муковисцидоза. Этот термин был введен в 2014 г. Американской диабетической ассоциацией (ADA) [51] и принят в том числе Российским панкреатологическим клубом в консенсусе 2017 г. [5].

Снижение толерантности к глюкозе выявляется у 40–60% больных острым панкреатитом, и приблизительно у 15–18% пациентов после острого панкреатита отмечается гипергликемия, которая самопроизвольно разрешается через 4–6 месяцев [11]. Преходящая гипергликемия развивается также при обострении ХП, что связано с отеком ПЖ



Механизмы развития сахарного диабета при хроническом панкреатите; ПЖ – поджелудочная железа



и ингибирующим влиянием трипсина (его содержание в крови при остром панкреатите и обострении ХП повышается) на продукцию инсулина. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови обычно нормализуется [11]. Согласно D. Andersen и соавт. [52], клинические и лабораторные характеристики СД 3с типа отчасти сходны с СД 1-го типа (часто развиваются гипогликемические состояния, периферическая и печеночная чувствительность к инсулину нормальная или снижена), отчасти – с СД 2-го типа (редко развивается кетоацидоз). Уровень инсулина при СД 3с типа может быть как в пределах нормы, так и низким, уровень глюкагона – тоже «нормальным» или низким (при 1- и 2-м типах он нормальный или повышен), характерны низкие уровни панкреатического полипептида и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (GIP); уровень глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) может варьировать.

Истинную заболеваемость и распространенность вторичного СД оценить сложно. Вместе с тем недавний крупный обзор работ, посвященных этой теме, предполагает, что в западной популяции среди всех случаев сахарного диабета тип 3с составляет от 5 до 10% [53]. Так, в немецком ретроспективном исследовании, включавшем 1868 пациентов, СД 3с типа составил 9,2% [54], при этом более чем в половине случаев данную патологию неверно классифицируют [2]. Хронический панкреатит – наиболее частая причина СД 3с типа, приблизительно 78,5% случаев СД 3с развивается при ХП [54]. Оценочно при ХП «панкреатогенный» СД или латентное нарушение толерантности к глюкозе возникают у 25–80% больных [10, 54, 55], при этом устойчивое нарушение углеводного обмена отмечено в среднем через 5 лет от начала основного заболевания, а в последующем наблюдается линейная зависимость частоты развития СД при ХП от времени [11]. Однако следует отметить, что в ряде исследований диагноз СД 3с типа не доказан какими-то специальными признаками, а устанавливался только по сочетанию с ХП.

При ХП протоковое и тканевое давление в ПЖ повышается, что ведет к нарушению панкреатической микроциркуляции и тканевой гипоксии, которая, предположительно, способствует активации звездчатых клеток ПЖ, их пролиферации и стимулирует секрецию ими коллагена 1-го типа, что приводит к фиброзу ПЖ [56]. Это способствует постепенному и прогрессирующему ухудшению функции не только ацинарной, внешнесекреторной части, но и всего эндокринного аппарата ПЖ, то есть не только β -клеток, но и других гормонпродуцирующих, в том числе α -клеток. При

СД 1-го типа изолированно поражаются β -клетки и снижается выработка только инсулина. Это коренное отличие панкреатогенного СД от СД 1-го типа определяет разницу клинической картины и данных лабораторных тестов при этих заболеваниях. У больных СД 3с типа часто сохраняется остаточная продукция инсулина, вследствие чего реже возникают кетоацидоз и гиперосмолярные состояния, но поражение глюкагон-продуцирующих α -клеток и дефицит глюкагона приводят к относительному гиперинсулинизму и частым эпизодам гипогликемий [2, 41]. Подчеркнем: высокая концентрация глюкозы также стимулирует формирование фиброза в ПЖ через активацию ее звездчатых клеток, что может замкнуть порочный круг [57] (см. рисунок).

В патогенезе СД при ХП обсуждается роль конституционально обусловленной периферической инсулинорезистентности, которая значительно чаще встречается у людей с ожирением и гиперлипидемией. Показано, что чем выше степень ожирения, тем выше риск развития различных осложнений ХП, включая нарушение толерантности к углеводам и СД [11]. Гипотеза об этиологической роли аутоантител, формирующихся при ХП, в развитии панкреатогенного СД не нашла своего подтверждения. В панъевропейских клинических рекомендациях (HaPanEU) по ХП [3] и в работе N. Ewald и соавт. [2] были предложены диагностические критерии СД 3с типа.

Большие критерии:

- установленный диагноз ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ;
- отсутствие аутоиммунных маркеров, ассоциированных с СД 1-го типа.

Малые критерии:

- отсутствие секреции панкреатического полипептида;
- нарушение секреции инкретиннов (например, GLP-1);
- отсутствие выраженной инсулинорезистентности (по данным индекса HOMA-IR – Homeostasis model assessment of insulin resistance);
- повреждение функции β -клеток (нарушено соотношение С-пептид/глюкоза либо по оценке HOMA-B – Homeostasis model assessment of beta-cell);
- низкое содержание в сыворотке крови липидов, жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

Для достоверного диагноза СД 3с типа необходимо наличие двух больших критериев, только сочетание СД и ХП недостаточно. Именно отсутствие второго критерия в ряде работ (исследование аутоиммунных маркеров, ассоциированных с СД



1-го типа) может поставить диагноз СД 3с типа под сомнение. Оценка изменения концентрации панкреатического полипептида в ответ на инсулин-индуцированную гипогликемию, инфузию секретина или пробный завтрак с различными нутриентами может помочь при дифференциальной диагностике СД 3с и раннего СД 1-го и 2-го типов [2], однако в настоящее время в России оценка малых критериев в работе практического врача, специализированных отделений невыполнима и даже в большинстве НИИ мало реальна.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете

Обсуждается и обратная зависимость: наличие экзокринной недостаточности ПЖ при установленном СД. Экзокринная недостаточность ПЖ по данным обоих функциональных тестов – прямого (секретин-панкреозиминового) и непрямого (концентрация фекальной эластазы) – выявляется у 50% пациентов с СД 1-го типа и 35% СД 2-го типа [58]. В большинстве исследований экзокринной функции ПЖ при СД регистрировали легкую или умеренную степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ, которая выражалась в относительном снижении продукции бикарбонатов и ферментов, а тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ со стеатореей встречается сравнительно редко [11]. Отмечалась обратная корреляция уровня фекальной эластазы с длительностью диабета и содержанием гликированного гемоглобина и прямая – с концентрацией С-пептида в смешанной популяции больных СД [59] и в группе больных СД 2-го типа [60]. При СД 2-го типа в 15–73% случаев нарушается синтез амилазы и трипсина и наблюдается обратная связь активности панкреатических ферментов с постпрандиальной гликемией [60]. В целом при СД 1-го типа базальная и стимулированная продукция протеолитических ферментов нарушается относительно чаще, а уровень фекальной эластазы-1 ниже, чем при СД 2-го типа, но при развитии периферической нейропатии (диабетической энтеропатии) и диареи у больных СД 2-го типа экзокринная недостаточность ПЖ была установлена у всех пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала всего лишь 40% от нормы [11]. Предполагается несколько механизмов развития экзокринной недостаточности ПЖ при диабете:

- дефицит инсулина, приводящий к снижению трофики ПЖ, способствует ее атрофии [13, 28, 41];
- дефицит инсулина уменьшает секрецию панкреатических ферментов, в частности,

наблюдается положительная корреляция между остаточной функцией бета-клеток и концентрацией фекальной эластазы-1 [42, 61];

- изменение инкреции или дисбаланс инсулина и других островковых гормонов (глюкагона, соматостатина, панкреатического полипептида) [42]; повышение уровня глюкагона было выявлено при СД как 1-го, так и 2-го типа, что может привести к атрофии ацинарного аппарата [11–14, 27, 41];
- аутоиммунные процессы, общие для СД и ХП: в нескольких небольших исследованиях в Японии было показано наличие антител к различным антигенам экзокринной части ПЖ при СД 1-го типа, например, антитела к панкреатическому цитокератину были выявлены у 39%, антитела к липазе – у 73,5% и антитела к лактоферрину или карбоангидразе – у 77% всех пациентов [62, 63];
- диабетическая ангиопатия, предположительно способствующая развитию панкреатического фиброза [13, 64];
- диабетическая нейропатия и нарушение энтеро-панкреатических рефлексов [1, 13, 64];
- мутации гена *HNF1B* при диабете зрелого типа у молодых (maturity onset diabetes of the young – MODY) 5-го типа и другие моногенные заболевания [64]. Ген *HNF1B*, в котором описано около 30 мутаций, кодирует гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор, вовлеченный в раннее развитие почки, ПЖ, печени, половых путей [65]. Связанные с *HNF1B* заболевания представляют собой комбинацию почечных (билатеральная ренальная кистозная гиподисплазия, почечные кисты, аномалии лоханки) и внепочечных проявлений. Экстраренальный фенотип включает СД (MODY5), экзокринную недостаточность ПЖ, атрофию ПЖ, изменения печеночных проб, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин, в отдельных случаях – незначительную умственную отсталость [65];
- одновременное повреждение экзокринной и эндокринной части ПЖ при вирусных инфекциях [64].

Лечение пациентов с сочетанной эндо- и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы

Диетические ограничения и лечение основного заболевания (ХП) у пациентов с панкреатогенным СД обязательны. Нередко стихание атаки ХП в сочетании с диетической коррекцией приводит к снижению гликемии без лекарственных



препаратов. Рекомендуется прием пищи небольшими порциями 5–6 раз в сутки, коррекция мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов [66–68].

Необходима заместительная ферментная терапия для компенсации экзокринной недостаточности ПЖ, развивающейся параллельно с СД 3с типа [67]. У пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ мальдигестия и последующая мальабсорбция питательных веществ ухудшают энтеральную секрецию инкретин (GLP-1 и GIP), которые важны для глюкозозависимой секреции инсулина. Заместительная ферментная терапия не только улучшает переваривание и всасывание нутриентов, но также повышает синтез инкретин и секрецию инсулина, что приводит к снижению гипергликемии [49, 67]. Надо, однако, помнить, что уменьшение симптомов мальабсорбции и мальдигестии улучшает усвоение нутриентов, в том числе глюкозы, что может усилить гипергликемию [44, 49, 68]. Эти два положения не являются противоречием, следует добиваться разумного баланса данных процессов подбором доз ферментных препаратов. Однозначных подходов к медикаментозному лечению СД 3-го типа в настоящее время нет. Однако в ряде консенсусов [44, 49, 68] даны рекомендации по лечению таких пациентов. С точки зрения патофизиологии панкреатогенного СД показано лечение небольшими дозами инсулина, так как имеется его абсолютный дефицит, обусловленный нарушением функции β -клеток [44, 49, 68]. Предписаны режимы и дозы, разработанные для СД 1-го типа [44, 69]. Вместе с тем лабильность СД, быстрый переход от гипергликемии к гипогликемии определяют необходимость проявлять крайнюю осторожность при лечении инсулином и осуществлять постоянный контроль уровня глюкозы в крови, в связи с чем таким пациентам рекомендуется установка инсулиновой помпы [49, 70].

Применение метформина и других пероральных сахароснижающих препаратов рекомендовано при невысокой гипергликемии на начальных стадиях СД 3с типа ($HbA1C \leq 8\%$) или в случае сопутствующей инсулинорезистентности [49, 67, 71]. Опубликованы данные, согласно которым терапия метформином ассоциирована со снижением риска рака ПЖ [10, 69, 71], что делает обоснованным назначение этого препарата при ХП.

В лечении СД 2-го типа используются инкретины, к которым относятся GLP-1 и GIP. При этом типе диабета отмечено снижение их эффектов. При ХП синтез инкретин может уменьшаться вследствие нарушения переваривания и всасывания нутриентов, что дополнительно приводит

к снижению уровня инсулина и усугубляет гипергликемию [2, 49, 67]. Установлено, что применение ферментных препаратов увеличивает синтез обоих инкретин. Это приводит к усилению постпрандиальной секреции инсулина. В настоящее время созданы два типа лекарственных препаратов, модулирующих эффекты GLP-1: ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), разрушающей инкретин, и пролонгированный DPP-4-резистентный аналог GLP-1. Данные препараты с успехом применяются при СД 2-го типа. Обсуждалась возможность их применения при панкреатогенном СД, поскольку эти препараты усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, что ведет к увеличению массы β -клеток и улучшению их функции без риска гипогликемии [67, 70]. Однако, как показали данные двух метаанализов, у больных СД 2-го типа назначение этих препаратов само по себе провоцирует развитие ХП [67, 69]. Именно поэтому от их применения рекомендовано воздержаться до получения убедительных данных об эффективности и безопасности при СД 3с типа [67, 69].

Заключение

Существование типа сахарного диабета 3с в достаточной степени умозрительно, диагностические критерии данного типа СД, в отличие от СД 1-го и 2-го типов, весьма условны. Лечение эмпирическое и доказательной базы для выбора того или иного метода не существует. В этой связи необходимы исследования механизмов развития панкреатогенного СД для разработки патогенетически обоснованных методов лечения.

Вместе с тем нельзя не признать, что тип 3с СД отличается от СД 1-го и 2-го типов по ряду параметров: механизмам развития гипергликемии, гормональному профилю, клиническим особенностям, подходам к лечению. Причиной эндокринной недостаточности ПЖ при ХП выступает вторичное воспалительное поражение панкреатического островкового аппарата. Объяснение особенностям СД 3с типа следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях внешнесекреторного и внутрисекреторного аппарата ПЖ. Согласно основным положениям существующих консенсусов все больные ХП или другой патологией ПЖ должны быть обязательно обследованы на наличие панкреатогенного СД, но группу наиболее высокого риска составляют пациенты с длительным течением ХП, с предшествующей частичной резекцией ПЖ и больные с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита, преимущественно алкогольного генеза. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Финансирование осуществлялось ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за счет средств, выделяемых для проведения научно-исследовательских работ.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.Ю. Ломакина – сбор и анализ литературы по базам данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи; О.В. Таратина – анализ результатов, написание и редактирование текста; Е.А. Белоусова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. el Newihi H, Dooley CP, Saad C, Staples J, Zeid A, Valenzuela JE. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1988;33(6):705–10. doi: 10.1007/bf01540434.
2. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7276–81. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
3. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2): 153–99. doi: 10.1177/2050640616684695.
4. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
5. Хатков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Восканян СЭ, Винокурова ЛВ, Гриневич ВБ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Израилов РЕ, Коробка ВЛ, Котив БН, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лядов ВК, Никольская КА, Осипенко МФ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС; Профессиональное медицинское общество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив*. 2018;(8):13–26. doi: 10.26442/terarkh201890813-26. [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alikhonov RB, Bakulin IG, Bakulina NV, Baranovskiy AY, Beloborodova EV, Belousova EA, Voskanyan SE, Vinokurova LV, Grinevich VB, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Izrailov RE, Korobka VL, Kotiv BN, Kokhanenko NY, Kucheryavyy YA, Livzan MA, Lyadov VK, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Pasechnikov VD, Plotnikova EY, Sablin OA, Simanenko VI, Tsivirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. [Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment]. *Ter Arkh*. 2018;90(8):13–26. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890813-26.]
6. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz S, Milnerowicz H. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine-endocrine interactions of the pancreas. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(3):243–59. doi: 10.1177/1479164118764062.
7. Blumenthal HT, Probststein JG, Berns AW. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch Surg*. 1963;87:844–50. doi: 10.1001/archsurg.1963.01310170130022.
8. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(1):3–8. doi: 10.1038/ejcn.2016.127.
9. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1324–32. doi: 10.1053/gast.2000.19286.
10. 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.
11. Губергриц НБ, Беляева НВ. Экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли. *Сучасна гастроентерологія*. 2006;30(4):18–30. [Gubergripts NB, Belyayeva NV. [Exocrine and endocrine functions of the pancreas: one step from duet to duel]. *Modern Gastroenterology*. 2006;30(4):18–30. Russian.]
12. Цымбалюк ВЮ, Кокуева ОВ, Новоселя НВ, Цымбалюк ИЮ, Серета СА. Состояние углеводного обмена и инкретинового статуса при патологии панкреатодуоденальной зоны. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(3–4):196–201. [Tsimbaljuk VJ, Novoselja NV, Tsimbaljuk IJ, Sereta SA. [Condition of the carbohydrate metabolism and the status of incretins at the pathology of pancreatoduodenal zone]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(3–4):196–201. Russian.]
13. Губергриц НБ, Фоменко ПГ, Колкина ВЯ. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009;19(5): 61–7. [Gubergripts NB, Fomenko PG, Kolkina VYA. [Exocrine pancreatic insufficiency at diabetes mellitus]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(5):61–7. Russian.]
14. Баранов СА, Нечаев ВМ. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган. *Медицинский совет*. 2017;(11):148–51. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-148-151. [Baranov SA, Nechaev VM. [Pancreas as a single functionally interrelated organ]. *Medical Council*. 2017;(11):148–51. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-148-151.]
15. Talukdar R, Sasikala M, Pavan Kumar P, Rao GV, Pradeep R, Reddy DN. T-helper cell-mediated islet inflammation contributes to β -cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45(3):434–42. doi: 10.1097/MPA.0000000000000479.
16. Murakami T, Hitomi S, Ohtsuka A, Taguchi T, Fujita T. Pancreatic insulo-acinar portal systems in humans, rats, and some other mammals: scanning electron microscopy of vascular casts. *Microsc Res Tech*. 1997;37(5–6):478–88. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<478::AID-JEMT10>3.0.CO;2-N.
17. Berg T, Johansen L, Brekke IB. Insulin potentiates cholecystokinin (CCK)-induced secretion of pancreatic kallikrein. *Acta Physiol Scand*. 1985;123(1):89–95. doi: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb07565.x.
18. Duan RD, Wicker C, Erlanson-Albertsson C. Effect of insulin administration on contents, se-



- cretion, and synthesis of pancreatic lipase and colipase in rats. *Pancreas*. 1991;6(5):595–602. doi: 10.1097/00006676-199109000-00014.
19. Sofranková A. Effect of exogenous and endogenous insulin on the secretory response of the pancreas to the octapeptide of cholecystokinin (CCK8) in normal rats. *Physiol Bohemoslov*. 1984;33(5):391–8.
20. Kanno T, Saito A. The potentiating influences of insulin on pancreozymin-induced hyperpolarization and amylase release in the pancreatic acinar cell. *J Physiol*. 1976;261(3):505–21. doi: 10.1113/jphysiol.1976.sp011571.
21. Singh J, Adegate E. Effects of islet hormones on nerve-mediated and acetylcholine-evoked secretory responses in the isolated pancreas of normal and diabetic rats. *Int J Mol Med*. 1998;1(3):627–34. doi: 10.3892/ijmm.1.3.627.
22. Dermott JM, Gooya JM, Asefa B, Weiler SR, Smith M, Keller JR. Inhibition of growth by p205: a nuclear protein and putative tumor suppressor expressed during myeloid cell differentiation. *Stem Cells*. 2004;22(5):832–48. doi: 10.1634/stemcells.22-5-832.
23. Pierzynowski SG, Podgurniak P, Mikołajczyk M, Szczesny W. Insulin and the parasympathetic dependence of pancreatic juice secretion in healthy and alloxan diabetic sheep. *Q J Exp Physiol*. 1986;71(3):401–7. doi: 10.1113/exp-physiol.1986.sp002998.
24. Yang YK, Zhu WY. [Effect of insulin on the function of pancreatic exocrine]. *Sheng Li Xue Bao*. 1995;47(3):238–44. Chinese.
25. Alvarez C, López MA. Effect of alloxan diabetes on exocrine pancreatic secretion in the anesthetized rabbit. *Int J Pancreatol*. 1989;5(3):229–38. doi: 10.1007/bf02924468.
26. Ferrer R, Medrano J, Diego M, Calpena R, Graells L, Moltó M, Pérez T, Pérez F, Salido G. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo. *Int J Pancreatol*. 2000;28(1):67–75. doi: 10.1385/IJGC:28:1:67.
27. Logsdon CD. Stimulation of pancreatic acinar cell growth by CCK, epidermal growth factor, and insulin in vitro. *Am J Physiol*. 1986;251(4 Pt 1):G487–94. doi: 10.1152/ajp-gi.1986.251.4.G487.
28. Williams JA, Goldfine ID. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes*. 1985;34(10):980–6. doi: 10.2337/diab.34.10.980.
29. Keller J, Layer P. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. In: Johnson CD, Imrie CW, editors. *Pancreatic disease. Basic science and clinical management*. Springer Verlag: London; 2004. p. 267–78. doi: 10.1007/978-1-85233-904-3_21.
30. Biedzinski TM, Bataille D, Devaux MA, Sarles H. The effect of oxyntomodulin (glucagon-37) and glucagon on exocrine pancreatic secretion in the conscious rat. *Peptides*. 1987;8(6):967–72. doi: 10.1016/0196-9781(87)90122-7.
31. Itoh H, Matsuyama T, Namba M, Watanabe N, Komatsu R, Kono N, Tarui S. Effect of glucagon-(1-21)-peptide on secretin-stimulated pancreatic exocrine secretion in anesthetized dogs. *Life Sci*. 1989;44(12):819–25. doi: 10.1016/0024-3205(89)90379-2.
32. Harada H, Kochi F, Hanafusa E, Kobayashi T, Oka H, Kimura I. Studies on the effect of glucagon on human pancreatic secretion by analysis of endoscopically obtained pure pancreatic juice. *Gastroenterol Jpn*. 1985;20(1):28–36. doi: 10.1007/bf02774671.
33. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. 1993;38(4):665–73. doi: 10.1007/bf01316798.
34. Adler G. Effect of glucagon on the secretory process in the rat exocrine pancreas. *Cell Tissue Res*. 1977;182(2):193–204. doi: 10.1007/bf00220588.
35. Jarett L, Lacy PE. Effect of glucagon on the acinar portion of the pancreas. *Endocrinology*. 1962;70:867–73. doi: 10.1210/endo-70-6-867.
36. Papp M, Fehér S, Varga B, Folly G. Humoral influences on local blood flow and external secretion of the resting dog pancreas. *Acta Med Acad Sci Hung*. 1977;34(4):185–8.
37. Dreiling DA, Janowitz HD, Haemmerli UP, Marshall D. The effect of glucagon on the exocrine pancreatic secretion of man. *J Mt Sinai Hosp N Y*. 1958;25(3):240–3.
38. Shaw HM, Heath TJ. The effect of glucagon on the formation of pancreatic juice and bile in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1973;51(1):1–5. doi: 10.1139/y73-001.
39. Emoto T, Miyata M, Izukura M, Yumiba T, Mizutani S, Sakamoto T, Matsuda H. Simultaneous observation of endocrine and exocrine functions of the pancreas responding to somatostatin in man. *Regul Pept*. 1997;68(1):1–8. doi: 10.1016/s0167-0115(96)00125-5.
40. von der Ohe M, Layer P, Wollny C, Ensink JW, Peeters TL, Beglinger C, Goebell H. Somatostatin 28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 1992;103(3):974–81. doi: 10.1016/0016-5085(92)90031-s.
41. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol*. 2009;9(4):351–9. doi: 10.1159/000181169.
42. Henderson JR. Why are the islets of Langerhans? *Lancet*. 1969;2(7618):469–70. doi: 10.1016/s0140-6736(69)90171-8.
43. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):203–6. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017.
44. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de-Las-Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez O, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, Martínez J. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol*. 2013;13(1):18–28. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.310.
45. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization; 1999 [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
46. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР, Артемова ЕВ, Бешлиева ДД, Бондаренко ОН, Волеводз НН, Григорян ОР, Гомова ИС, Джемиллова ЗН, Есаян РМ, Ибрагимова ЛИ, Калашников ВЮ, Кононенко ИВ, Лаптев ДН, Липатов ДВ, Мотовилин ОГ, Никонова ТВ, Роживанов РВ, Шестакова ЕА. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OY, Tokmakova AY, Shamkhalova MS, Jarek-Martynova IR, Artemova EV, Beshlieva DD, Bondarenko ON, Volevodz NN, Grigoryan OR, Gomova IS, Dzhemilova ZN, Esayan RM, Ibragimova LI, Kalashnikov VY, Kononenko IV, Laptev DN, Lipatov DV, Motovilin OG, Nikonova TV, Rozhivanov RV, Shestakova EA. [Standards of specialized diabetes care]. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1):1–144. Russian. doi: 10.14341/DM221S1.]
47. Gao W, Zhou Y, Li Q, Zhou Q, Tan L, Song Y, Zhao X, Yu M, Zheng S, Ye H, Zeng B, Lin Q, Zhou J, Liu Y, Huang H, Zhang H, Hu X, Li Z, Dai X, Chen R. Analysis of global gene expression profiles suggests a role of acute inflammation in type 3C diabetes mellitus caused by pancreatic ductal adenocarcinoma. *Diabetologia*. 2015;58(4):835–44. doi: 10.1007/s00125-014-3481-8.
48. Uc A, Andersen DK, Bellin MD, Bruce JJ, Drewes AM, Engelhardt JF, Forsmark CE, Lerch MM, Lowe ME, Neuschwander-Tetri BA, O'Keefe SJ, Palermo TM, Pasricha P, Saluja AK, Singh VK,



- Szigethy EM, Whitcomb DC, Yadav D, Conwell DL. Chronic Pancreatitis in the 21st Century – Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016;45(10):1365–75. doi: 10.1097/MPA.0000000000000713.
49. Martínez J, Abad-González Á, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de las Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez Ó, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, De-Madaria E; Club Español Pancreático (CEP). [Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis)]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):326–39. doi: 10.1016/j.gastrohep.2012.12.004. Spanish.
50. Губергриц НБ, Лукашевич ГМ, Голубова ОА, Беляева НВ, Загоренко ЮА. Панкреатогенный сахарный диабет. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007;17(6):11–6. [Gubergrits NB, Lukashovich GM, Golubova OA, Belyaeva YA, Zagorenko YuA. [Pancreatogenic diabetes mellitus]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(6):11–6. Russian.]
51. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81–90. doi: 10.2337/dc14-S081.
52. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese JL. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103–10. doi: 10.2337/db16-1477.
53. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2011;11(3):279–94. doi: 10.1159/000329188.
54. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–42. doi: 10.1002/dmrr.2260.
55. Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin JH, Li BR, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Hu LH, Li ZS. Risk Factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2011 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3251. doi: 10.1097/MD.00000000000003251.
56. Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiyama Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(6):G1175–81. doi: 10.1152/ajpgi.00339.2004.
57. Nomiyama Y, Tashiro M, Yamaguchi T, Watanabe S, Taguchi M, Asaumi H, Nakamura H, Otsuki M. High glucose activates rat pancreatic stellate cells through protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Pancreas*. 2007;34(3):364–72. doi: 10.1097/MPA.0b013e31802f0531.
58. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003;3(5):395–402. doi: 10.1159/000073655.
59. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009;14(3):118–22. doi: 10.1186/2047-783x-14-3-118.
60. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, Zsóri G, Stájer A, Palkó A, Wittmann T, Pálkás A, Czákó L. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatology*. 2014;14(5):356–60. doi: 10.1016/j.pan.2014.07.004.
61. Young AA, Cooper GJ, Carlo P, Rink TJ, Wang MW. Response to intravenous injections of amylin and glucagon in fasted, fed, and hypoglycemic rats. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 1):E943–50. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.6.E943.
62. Panicot L, Mas E, Thivolet C, Lombardo D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999;48(12):2316–23. doi: 10.2337/diabetes.48.12.2316.
63. Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Tanaka J, Uchida K, Nagashima K, Kurose T, Yamada Y, Chiba T, Seino Y. High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Pancreas*. 2003;27(1):26–30. doi: 10.1097/00006676-200307000-00004.
64. Chakraborty PP, Chowdhury S. A look inside the pancreas: the “Endocrine-Exocrine Crosstalk”. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;4(1):160. doi: 10.4172/2161-1017.1000160.
65. Воевода МИ, Иванова АА, Шахтшнейдер ЕВ, Овсянникова АК, Михайлова СВ, Астракова КС, Воевода СМ, Рымар ОД. Молекулярная генетика MODY. *Терапевтический архив*. 2016;(4):117–24. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124. [Voevoda MI, Ivanova AA, Shakhshneider EV, Ovsyannikova AK, Mikhailova SV, Astrakova KS, Voevoda SM, Ry-mar OD. [Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;(4):117–24. Russian. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124.]
66. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(1):66–87. [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB, Alekseyenko SA, Alekseyeva OP, Chikunova MV. [Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2013;23(1):66–87. Russian.]
67. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:311–5. doi: 10.2147/DMSO.S99701.
68. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, Uomo G, Andriulli A, Balzano G, Benini L, Calculli L, Campra D, Capurso G, Cavestro GM, De Angelis C, Ghez-zo L, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Ventrucci M, Zamboni G, Amodio A, Vantini I; Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Bassi C, Delle Fave G, Frulloni L, Vantini I, Falconi M, Frulloni L, Gabbriellini A, Graziani R, Pezzilli R, Capurso IV, Cavestro GM, De Angelis C, Falconi M, Gaia E, Ghez-zo L, Gabbriellini A, Graziani R, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Pezzilli R, Uomo G, Ventrucci M, Zamboni G, Vantini I, Magarini F, Albarello L, Alfieri S, Amodio A, Andriulli A, Anti M, Arcidiacono P, Baiocchi L, Balzano G, Benini L, Berretti D, Boraschi P, Buscarini E, Calculli L, Carroccio A, Campra D, Celebrano MR, Capurso G, Casadei R, Cavestro GM, Chilovi F, Conigliaro R, Dall'Oglio L, De Angelis C, De Boni M, De Pretis G, Di Priolo S, Di Sebastiano PL, Doglietto GB, Falconi M, Filauro M, Frieri G, Frulloni L, Fuini A, Gaia E, Ghez-zo L, Gabbriellini A, Graziani R, Loriga P, Macarri G, Manes G, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Massucco P, Milani S, Mutignani M, Pasquali C, Pederzoli P, Pezzilli R, Pietrangeli M, Rocca R, Russello D, Siquini W, Traina M, Uomo G, Veneroni L, Ventrucci M, Zilli M, Zamboni G. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 6:S381–406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
69. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):F9–26. doi: 10.1530/ERC-12-0105.
70. Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(5):400–6. doi: 10.1097/MOG.0000000000000199.
71. Gudipaty L, Rickels MR. Pancreatogenic (type 3c) diabetes. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.



Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature

E.Yu. Lomakina¹ • O.V. Taratina¹ • E.A. Belousova¹

Background: For a long time there has been a discussion about how chronic pancreatitis (CP) and diabetes mellitus (DM) are related to each other. If a patient has both conditions, should they be viewed as two separate disorders, or one of them is a plausible consequence of the other? If the latter is true, what are pathophysiological mechanisms of DM in CP? Current consensus documents by specialists in pancreatic diseases pay little attention to this issue, and their main statements have low level of evidence. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of CP (2016) contains no statements on DM. In the Russian guidelines and consensus documents to be developed, it is necessary to include provisions on the pancreatogenic DM as an independent “other type DM”, with consideration of its pathophysiological mechanisms and clinical particulars. **Aim:** To characterize the state-of-the-art in pancreatogenic DM, to demonstrate its differences from DM types 1 and 2 from pathogenetic and clinical perspectives. **Methods:** The review is based on the results of meta-analyses, systematic reviews and main provisions of the existing clinical guidelines and consensus documents available from PubMed and E-library. **Results:** According to various sources, Type 3c DM, or latent impaired glucose tolerance in CP, can eventually develop in 25 to 80% patients with CP. Impaired glucose tolerance is found in 40 to 60% of patients with acute pancreatitis, with persistent hyperglycemia after acute episode seen in 15 to 18% of the patients. Exocrine pancreatic insufficiency is commonly seen in Type 1 and Type 2 diabetic patients, although the data on its prevalence are highly contradictory indicating a lack of knowledge in the field. Type 3c DM is characterized by its manifestation at later stages of CP, concomitant excretory deficiency of the pancreas, brittle course with proneness to hypoglycemia and no ketoacidosis.

The highest risk group includes patients with longstanding CP, previous partial pancreatic resection and patients with early calcifying pancreatitis, mainly of the alcoholic origin. Optimal and rational medical treatment of pancreatogenic DM still remains disputable, while the evidence base of the efficacy and safety of various anti-diabetic agents in this disease is lacking, and no consensus on the issue has been yet reached. General treatment guidelines given in a number of international consensus documents are limited to cautious insulin administration. **Conclusion:** Pancreatogenic DM differs from Type 1 and Type 2 DM in a number of aspects, namely, mechanisms of hyperglycemia, hormonal profiles, clinical particulars and treatment approaches. Endocrine pancreatic insufficiency in CP is caused by secondary inflammatory injury of the pancreatic islets. The key to specifics of Type 3c DM lies in anatomical and physiological interplay of the exocrine and endocrine compartments of the pancreas. At presents, most provisions on pancreatogenic DM are empirical and seem to be rather declarative, because intrinsic mechanisms of this type of diabetes and moreover its pathogenetically based treatment have been poorly studied. Nevertheless, all patients with CP or other pancreatic diseases should be assessed for pancreatogenic DM.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus, pancreatogenic diabetes mellitus

For citation: Lomakina EYu, Taratina OV, Belousova EA. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(6):525–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-075.

Received 11 November 2019; revised 4 December 2019; accepted 5 December 2019; published 16 December 2019

Funding

The study was performed with financial support from MONIKI from the research budget.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

E.Yu. Lomakina, literature search and analysis, analysis and interpretation of the results, text writing; O.V. Taratina, analysis of the results, text writing and editing; E.A. Belousova, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Ekaterina Yu. Lomakina – MD, Junior Research Fellow, Department of Gastroenterology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 525 93 97.
E-mail: kate-den@bk.ru

Olesya V. Taratina – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6112-6609>. E-mail: taratina.o@gmail.com

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

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



Обзор

H. pylori как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики

Войнован И.Н.¹ • Эмбутниекс Ю.В.¹ • Мареева Д.В.¹ • Колбасников С.В.² • Бордин Д.С.^{1,2,3}

Войнован Ирина Николаевна – мл. науч. сотр. отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5584-8514>. E-mail: i.voynovan@mknc.ru

Эмбутниекс Юлия Викторовна – д-р мед. наук, заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>. E-mail: y.embutnieks@mknc.ru

Мареева Дарья Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог клиничко-диагностического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-8482>. E-mail: dmareeva@mail.ru

Колбасников Сергей Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-0457>. E-mail: kabinet208@mail.ru

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 образования²; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 304 95 51. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Россия относится к странам с высокой распространенностью инфекции *Helicobacter pylori* (HP), высокой заболеваемостью раком желудка и поздней его диагностикой. Ведущим устранимым фактором риска рака желудка признана инфекция HP, что определяет необходимость использования точных диагностических тестов для выявления и контроля эффективности эрадикации HP и применения эффективных схем лечения. В этой связи нашей целью был анализ последних согласительных документов, систематических обзоров и данных метаанализов, в которых отражена роль HP как фактора риска развития рака желудка, меры по снижению этого риска. В статье подробно рассмотрены возможности методов диагностики инфекции HP, приведены данные по их использованию в Российской Федерации и проанализирована эффективность схем эрадикации. Отмечено, что HP у всех инфицированных вызывает хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка и запускает каскад предраковых изменений (каскад Корреа). По мере развития атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии повышается риск развития рака желудка. Наиболее эффективна первичная профилактика рака желудка при проведении эрадикации до развития атрофического гастрита. В консенсусах

подчеркивается важность выявления инфекции HP на этой стадии хронического гастрита с использованием точных методов диагностики. В России для первичной диагностики HP применяются гистологический метод (37,7%), быстрый уреазный (29,2%) и серологический тесты (29,7%), для контроля эрадикации наиболее часто используют выявление антигена в стуле (31,3%), ¹³C-уреазный дыхательный тест (23,4%) и гистологический метод (23,3%). В качестве схемы первой линии в России рекомендована тройная терапия продолжительностью 14 дней, усиленная добавлением препаратов висмута.

Ключевые слова: рак желудка, предраковые изменения желудка, факторы риска, *Helicobacter pylori*, методы диагностики, эрадикация

Для цитирования: Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., Мареева Д.В., Колбасников С.В., Бордин Д.С. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики Альманах клинической медицины. 2019;47(6):535–47. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.

Поступила 19.08.2019; принята к публикации 02.10.2019; опубликована онлайн 22.10.2019

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

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

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

Ежегодно во всем мире диагностируется около миллиона случаев рака желудка. Этот вид рака занимает 5-е место среди наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований в мире и 3-е – среди причин смертности от них. Совокупный риск развития рака желудка с рождения до 74 лет составляет 1,87% у мужчин и 0,79% у женщин во всем мире [1, 2]. Заболеваемость раком желудка сильно варьируется в зависимости от региона. В развитых странах рак желудка в 2,2 раза чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин. В развивающихся странах это соотношение составляет 1,83. Самые высокие показатели заболеваемости в Восточной и Центральной Азии, Латинской Америке. Заболеваемость раком желудка в Японии, Китае и Корее почти в 10 раз выше, чем в Соединенных Штатах. Самый высокий показатель отмечен в Республике Корея: почти 60 случаев на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 25 на 100 тыс. среди женщин [2].

В Российской Федерации раку желудка принадлежит 4-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения и 6-е – у женщин. Ежегодно в Российской Федерации регистрируют около 36 тыс. новых случаев этого заболевания, и более 34 тыс. больных умирают от него. Удельный вес новообразований желудка в возрастной группе 30–59 лет у мужчин составляет 7,4%, в возрастной группе 60 и выше – 7,8% у мужчин и 5,8% у женщин [3].

***Helicobacter pylori* как причина развития рака желудка**

Наиболее важным фактором риска развития некардиального рака желудка признана бактерия *Helicobacter pylori* (*HP*). В 1994 г. экспертная группа IARC (Международное агентство по изучению рака) отнесла *HP* к канцерогенам 1-го типа. Эрадикация этой инфекции считается наиболее перспективной стратегией по снижению риска развития рака желудка. Канцерогенезу способствует взаимодействие генетических факторов человека и инфекции *HP*. При этом подавляющее большинство случаев рака желудка возникает спорадически без видимой наследственной предрасположенности [4]. Только в 1–3% случаев рак желудка возникает в результате наследственных синдромов, таких как наследственный диффузный рак желудка, семейный аденоматозный полипоз и синдром Пейтца – Егерса [5, 6].

Инфекция *HP* широко распространена во всем мире. В крупном метаанализе показано,

что распространенность *HP* остается высокой в большинстве развивающихся стран и связана с социально-экономическим статусом и уровнем гигиены [7]. В развитых странах отмечено снижение распространенности *HP*, что объясняется повышением уровня жизни [7, 8]. С уменьшением распространенности *HP* произошло значимое снижение заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью в Западной Европе, США и Японии [9]. В России распространенность *HP* авторы метаанализа оценили на уровне 78,5% [7], что, вероятно, сопряжено с использованием устаревших и ограниченных данных. По результатам нашего исследования, проведенного в 2016–2018 гг. во всех федеральных округах Российской Федерации с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста (¹³C-УДТ), распространенность *HP* составила 42,5% [10]. Частота выявления *HP* у медицинских работников в России находится на уровне 54,9–59% [11, 12].

HP вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Устранение *HP* приводит к излечению гастрита и служит основой профилактики этих осложнений [13, 14]. Вместе с тем в ряде популяций, например, в Индии, Африке с постоянно высоким уровнем инфицирования *HP*, не наблюдается высокой заболеваемости раком желудка, тогда как в Восточной Азии распространенность *HP* ниже, а заболеваемость раком желудка высокая, что может быть обусловлено как разнообразием факторов вирулентности *HP*, так и генетическими особенностями человека [15].

Эпидемиологические исследования показывают, что рак желудка развивается у 2–3% инфицированных *HP* [16]. При этом причиной развития рака желудка некардиального типа в 89% случаев выступает *HP* [17]. Показано, что *HP* увеличивает риск развития рака желудка в 5,9 раза [2]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в Японии, со средним периодом наблюдения в течение 7,8 года рак желудка развился у 2,9% (36 из 1246) среди инфицированных *HP* против 0% (0 из 280) неинфицированных. По результатам другого проспективного когортного исследования на Тайване, рак желудка развился у 1,1% (7 из 618) инфицированных *HP* по сравнению с 0% (0 из 607) среди неинфицированных, при этом средний период наблюдения был 6,3 года [4].

Рак желудка на основании гистологической классификации по Лаурену делится на два



основных морфологических подтипа: кишечный и диффузный. Эти подтипы имеют разные молекулярные профили и пути развития. Рак желудка кишечного типа обычно возникает вследствие каскада предраковых изменений желудка (каскад Корреа), включающего атрофический гастрит, кишечную метаплазию и дисплазию, на фоне хронического воспаления, вызванного инфекцией *HP* [16]. Диффузный рак желудка возникает из нормальной слизистой оболочки желудка без какой-либо предраковой стадии и часто не связан с *HP* [6].

Роль генетических факторов *Helicobacter pylori* и человека в развитии рака желудка

За последние несколько десятилетий сформировано понимание молекулярных аспектов патогенеза рака желудка. Попытки связать заболевание с отдельным предполагаемым фактором вирулентности *HP* дали противоречивые результаты, возможно, потому, что большинство факторов вирулентности часто встречаются вместе. Тем не менее риск развития рака желудка увеличивается при инфицировании *SagA*-позитивными штаммами *HP*, что, вероятно, обусловлено более тяжелым воспалением. *SagA* транслоцируется в эпителиальные клетки хозяина через систему секреции IV типа T4SS. Оказавшись внутри клетки, *SagA* фосфорилируется тирозином в доменах EPIYA с помощью киназы хозяина, стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая продукцию интерлейкина 8 (IL-8), эпителиальными клетками. Острое и хроническое воспаление приводит к продукции высокоуровня активных форм кислорода и азота, что способствует стойкому повреждению ДНК. *HP* также может вызывать эпигенетические изменения, включая метилирование CpG-островков генов-супрессоров опухолей, таких как E-кадгерин. Аберрантная экспрессия индуцированной активации цитидиндеаминазы через действие ядерного фактора (NF)-κB может изменять нуклеотиды в генах, связанных с опухолью. Инфекция *HP* может привести к двухпочечным разрывам в ДНК и изменить экспрессию микроРНК, что увеличивает риск генетической нестабильности [18, 19].

Генетические полиморфизмы человека могут обусловить предрасположенность к заболеванию. В последнее время изучаются генетические вариации однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs – single nucleotide polymorphisms) в генах человека, участвующих в воспалительном ответе, в частности, в ответе человека на инфекцию *HP* и ее

патологические последствия. Определенные SNPs могут изменять профиль экспрессии гена и влиять на его функцию, что приводит к повышенному риску восприимчивости к ряду заболеваний, включая рак. Существует достаточно примеров полиморфных генов, которые увеличивают риск развития рака желудка. В настоящее время с появлением усовершенствованных технологий, исследований ассоциаций по всему геному (GWAS) и высокопроизводительного генетического анализа стала доступна информация о многих ранее не идентифицированных SNPs в большом количестве генов. Эти технологии позволяют одновременно определить многие SNPs, что дает новое понимание патогенеза рака желудка. Определенные генетические полиморфизмы и частота их встречаемости зависят от этнической принадлежности. Сочетание определенных полиморфизмов и влияния факторов внешней среды в разных этнических группах повышает риск развития рака и объясняет вариативность частоты рака желудка в зависимости от страны [6].

SNPs в кластере генов IL-1, кодирующие провоспалительные цитокины IL-1α, IL-1β и IL-1RN, сопряжены с повышенным риском развития предраковых изменений (атрофии слизистой оболочки желудка) и гипохлоргидрии в ответ на инфекцию *HP*. Генотипы IL-1B-511 (T-аллель) и IL-1 RN *2 VNTR в значительной степени связаны с повышенным риском развития аденокарциномы желудка [20].

К факторам человека, связанным с восприимчивостью к *HP*-ассоциированному гастриту и аденокарциноме желудка, относят аллельную изменчивость в гене, кодирующем муцин MUC1. В нескольких исследованиях изучался полиморфизм гена MUC1 rs4072037, который связан с риском развития рака желудка в различных этнических группах. Муцины, включая MUC1, экспрессируются на поверхности эпителиальных клеток желудка, взаимодействуют с *HP* во время инфицирования. Это взаимодействие блокирует активное связывание бактерий непосредственно с эпителиальными клетками, в конечном итоге прерывая и ослабляя воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка человека. MUC1 регулирует воспалительный ответ посредством ингибирования IL-8 и NF-κB в ответ на инфекцию *HP*. Носительство аллеля A в rs4072037 снижает экспрессию белка MUC1, позволяя *HP* напрямую взаимодействовать с эпителием желудка. В результате в эпителиальных клетках возникает хронический воспалительный ответ, который способствует генетическому повреждению

клеток [6]. Таким образом, полиморфизм гена MUC1 может играть центральную роль в инициации и прогрессировании рака желудка и быть кандидатом в качестве гена восприимчивости к раку желудка.

Рак желудка после успешной эрадикации *Helicobacter pylori*

В популяционном когортном исследовании риск развития рака желудка был повышен у пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и дисплазией в 4,5, 6,2 и 10,9 раза соответственно по сравнению с пациентами с нормальной слизистой оболочкой желудка. Примерно у 1 из 256 людей с нормальной слизистой оболочкой, у 1 из 85 больных гастритом, у 1 из 50 с атрофическим гастритом, у 1 из 39 с кишечной метаплазией и у 1 из 19 с дисплазией развивается рак желудка в течение 20 лет [21].

Несмотря на то что *HP* – основной фактор риска развития рака желудка, эрадикация инфекции не полностью устраняет этот риск. В метаанализе K. Sugano показано значительное снижение риска рака желудка после эрадикации *HP* (отношение шансов (ОШ) 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,55), более выраженное в японской популяции (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,31–0,49). Более значимый эффект отмечали при наблюдении в течение 5 и более лет (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,24–0,43) по сравнению с более коротким периодом (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,41–0,72, $p=0,01$) [22]. Прогноз определяется гистологической картиной слизистой оболочки желудка на момент проведения эрадикации. При наличии тяжелого атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии профилактический эффект эрадикации *HP* в снижении риска развития рака желудка существенно ниже [13]. Это подтверждает метаанализ 10 исследований с участием 7955 пациентов [23]. Эрадикация *HP* устраняет хронический гастрит у большинства пациентов, атрофический гастрит у некоторых пациентов [17], но не кишечную метаплазию [24]. Именно поэтому наличие кишечной метаплазии считается «точкой невозврата» в каскаде развития рака желудка. Однако из этого не следует, что такие пациенты уже не нуждаются в эрадикации *HP*. Исследование 2258 пациентов с периодом наблюдения до 15 лет показало: эрадикация *HP* замедляет прогрессирование кишечной метаплазии и снижает риск рака желудка даже у пациентов с дисплазией [25]. Среди пациентов, у которых было проведено успешное эндоскопическое удаление ранней опухоли желудка, но которые остались инфицированными *HP*, риск

метахронного рака желудка колеблется от 1 до 4% в год. Эрадикация *HP* снижает этот риск примерно втрое [26]. Крайне интересные данные получены при проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 470 пациентов, которые подверглись эндоскопической резекции раннего рака желудка или аденомы с дисплазией высокой степени [27]. Из них 194 пациента получали эрадикационную терапию *HP*, 202 – плацебо. Среднее время наблюдения составило 5,9 года. Метахронный рак желудка развился у 14 (7,2%) пациентов в группе, получавшей лечение, и у 27 (13,4%) в группе приема плацебо. Наилучший результат получен в группе, где была достигнута эрадикация *HP*.

Представленные данные подчеркивают, насколько важно оценивать степень и стадию гастрита и наличие кишечной метаплазии для прогнозирования риска развития рака желудка. Для стратификации риска были предложены две гистологические системы стадирования: OLGA и OLGIM [28–30]. Больные с гастритом III–IV стадии по OLGA или OLGIM имеют высокий риск развития рака желудка, и даже после успешной эрадикации *HP* они нуждаются в долгосрочном эндоскопическом наблюдении [17].

Таким образом, доказано, что эрадикация *HP* останавливает прогрессирование повреждения слизистой оболочки желудка на стадии до развития атрофии, следовательно, лечение инфекции наиболее перспективно у пациентов с неатрофическим гастритом. После эрадикации инфекции у больных с атрофией слизистой сохраняется риск развития рака желудка, пропорциональный тяжести атрофического гастрита. Первичная и вторичная профилактика рака начинается с эрадикации *HP* и стратификации риска рака желудка с целью выявления и последующего динамического наблюдения лиц, подверженных более высокому риску, в рамках программы вторичной профилактики [31]. Такой подход поддерживается обновленными Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке (MAPS II) [32].

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Очень важно при диагностике инфекции *HP* ориентироваться на современные методы тестирования, которые имеют высокую чувствительность и специфичность, обладают достаточной точностью. Методы диагностики инфекции *HP* делятся на инвазивные и неинвазивные. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки [33].



Пациентам моложе 30–40 лет с диспепсией в отсутствие тревожных симптомов (желудочно-кишечное кровотечение, анемия, значительная потеря веса, потеря аппетита, дисфагия, семейный анамнез злокачественной опухоли желудочно-кишечного тракта и история рака желудка) может быть предложен неинвазивный тест, положительный результат которого служит основанием для назначения терапии. У пациентов, имеющих высокий риск развития злокачественных новообразований, главным образом семейный анамнез рака желудка или проживание в местах с высокой распространенностью рака желудка, необходимо выполнять эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта [34].

Известно, что длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) людьми, инфицированными *HP*, может способствовать прогрессированию атрофического гастрита в теле желудка [35]. Следовательно, пациентам, которым предполагается длительная терапия ИПП, необходимо провести диагностику и лечение *HP* [14].

Необходимо помнить, что прием антибактериальных препаратов, ИПП, препаратов висмута создает неблагоприятные условия для *HP*, в результате чего происходит трансформация бактерии в кокковую форму, которую сложно диагностировать. Во избежание ложноотрицательных результатов больные в течение месяца перед тестированием не должны принимать антибактериальные и висмутсодержащие препараты, за две недели – ИПП. При длительном приеме ИПП срок их отмены до тестирования остается спорным, так как ни одно исследование не оценивало достаточный период отмены [36]. Прием антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов следует прекратить за 24–48 часов до тестирования по причине вероятности получения ложноотрицательного результата. Использование антацидов не влияет на результаты тестов [37].

Гистологический метод

Гистологический метод является инвазивным и имеет достаточно высокую точность. Чувствительность и специфичность метода достигают 93 и 100% соответственно [38]. Однако на диагностическую точность метода кроме приема ИПП, антибактериальных препаратов и висмута могут влиять и другие факторы, а именно место забора биоптата, размер и количество биоптатов, методы окрашивания и опыт патолога. Получение как минимум двух образцов биопсии из антрального отдела и из тела гарантирует

максимальный диагностический результат. При атрофическом гастрите антрального отдела дополнительная биопсия из тела желудка повышает чувствительность метода на 16,67% по сравнению с единичной биопсией из антрального отдела желудка [39]. В клинической практике предпочтительна окраска по Гимзе, поскольку она проста, высокочувствительна и недорога. С помощью серебрения по Вартину – Старри можно выявить кокковидные формы *HP* [40].

Быстрый уреазный тест

Еще один инвазивный метод – быстрый уреазный тест (БУТ). Он часто используется для диагностики *HP*, в особенности если пациент нуждается в проведении эзофагогастродуоденоскопии. Как правило, забор биоптата для теста проводится из антрального отдела желудка, так как именно в этом отделе определяется самая высокая обсемененность *HP*. Следует помнить, что длительный прием ИПП не только вызывает превращение *HP* в кокковые формы, но также способствует его транслокации из антрального отдела в тело желудка, поэтому БУТ в биоптатах из антрального отдела может оказаться неинформативным. По аналогии с морфологическим исследованием для повышения чувствительности БУТ рекомендуется взятие по крайней мере двух биопсий с нормальных участков слизистой оболочки, одной из антрального отдела желудка и одной из тела. Полученные биоптаты помещаются в тестовый раствор, результат оценивают по изменению цвета индикатора. Среди преимуществ БУТ выделяют его широкую доступность и низкую стоимость. Основным недостатком БУТ следует признать необходимость проведения эзофагогастродуоденоскопии с взятием биоптатов. Положительные тесты предоставляют надежные доказательства инфекции, тогда как отрицательные не могут быть использованы для исключения *HP* и требуют проведения дополнительного тестирования [14, 41].

Необходимо помнить, что в участках кишечной метаплазии *HP* не живет, поэтому для исключения ложноотрицательных результатов как гистологического метода, так и БУТ рекомендуется выполнять забор биоптатов из неизмененных участков слизистой оболочки желудка, избегая очевидных областей кишечной метаплазии.

Неинвазивные методы: ^{13}C -УДТ и SAT

Наиболее точными неинвазивными методами, имеющими высокую чувствительность и специфичность, признаны ^{13}C -УДТ и тест на антиген

HP в стуле (SAT) с моноклональными антителами. Эти тесты рекомендованы пациентам, которые не нуждаются в проведении эзофагогастро-дуоденоскопии [14].

¹³C-УДТ – простой и точный метод, который выявляет активную инфекцию *HP*. Это делает его предпочтительным как для первичной диагностики, так и для контроля лечения. Чувствительность метода составляет 96%, специфичность – 93% [42]. К недостаткам можно отнести стоимость и относительную недоступность в развивающихся странах [36]. Ложноположительные результаты ¹³C-УДТ наблюдаются редко и могут встречаться у пациентов с ахлоргидрией или гипохлоргидрией, что обусловлено гидролизом мочевины иными бактериями, содержащими уреазу; именно поэтому рекомендовано избегать приема ИПП в течение 2 недель перед тестированием. У пациентов, перенесших резекцию желудка, чувствительность и специфичность ¹³C-УДТ снижаются до 79 и 89% соответственно вследствие ускоренной эвакуации тестового раствора из культы желудка. В данном случае предпочтение отдается гистологическому методу [43]. Несмотря на то что ¹³C-УДТ имеет высокую точность в диагностике *HP*, он показал переменный уровень точности у детей, главным образом младшего возраста (< 6 лет) [44]. Наиболее эффективным неинвазивным тестом для первичной диагностики и контроля эрадикации *HP* у детей является SAT с использованием моноклональных антител [45]. Причиной ложноотрицательных результатов при использовании SAT может быть запор, который способствует неравномерному распределению антигена в каловых массах и его разрушению, желудочно-кишечное кровотечение и низкая колонизация желудка *HP*, что создает низкую концентрацию его антигенов в фекалиях [46].

Серологический метод

Серологическое тестирование с определением уровня антител иммуноглобулина класса G (IgG) – наиболее доступный малоинвазивный тест, служащий для диагностики инфекции *HP*. Серологическое тестирование можно использовать для эпидемиологических исследований и скрининга больших групп населения в местах с высоким уровнем распространенности *HP*, однако в местах с низким уровнем распространенности инфекции (менее 30%) данный метод не рекомендуется, так как вероятность диагностики истинной инфекции будет ниже. Необходимо помнить, что антитела к *HP* сохраняются в течение неопределенного периода времени и не

позволяют дифференцировать ранее перенесенную инфекцию от настоящей, поэтому серологические методы бесполезны для контроля эрадикации после завершения лечения. Серологический тест можно использовать для диагностики *HP* в случае невозможности отменить ИПП при условии, что ранее пациент не получал эрадикационную терапию [14].

«Хелик-тест»

В России для диагностики *HP* и контроля эрадикации используют дыхательный тест с немеченой мочевиной («Хелик-тест»). Однако этот тест обладает низкой чувствительностью (78%) и специфичностью (62%) [47]. Низкая специфичность теста и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают его использование в первичной диагностике инфекции и контроле эффективности эрадикации *HP* [48].

Ситуация с методами диагностики *Helicobacter pylori* в России

Согласно данным Европейского регистра по лечению *HP* (European Registry on *H. pylori* Management – Hp-EuReg), в Европе для первичной диагностики *HP* инвазивные методы используются в 73,6%, в основном это гистологический метод и БУТ. Только в 26,4% используются неинвазивные методы (¹³C-УДТ, SAT) и менее чем в 2% – серологический метод. Для контроля эффекта эрадикационной терапии на первый план выходят неинвазивные тесты (в 66% – ¹³C-УДТ, в 26% – SAT), из инвазивных методов в 12% случаев применяется гистологический. Серологический метод и БУТ используются в 1,1 и 0,96% соответственно [49]. В Российской Федерации для первичной диагностики *HP* применяется гистологический (37,7%), быстрый уреазный тест (29,2%) и серологический метод (29,7%), для контроля эрадикации чаще всего используют SAT (31,3%), ¹³C-УДТ (23,4%) и гистологический метод (23,3%) [50].

Значительной проблемой представляется несоблюдение врачами рекомендаций по диагностике и лечению *HP*. Одна из распространенных ошибок – применение для контроля эффективности эрадикации серологического метода (определение антител к *HP* в крови). По данным наблюдательного исследования «ПАРАД», этот метод для контроля эрадикации применялся в 17,8% случаев. Кроме того, контроль эффективности лечения проводился менее чем через 4 недели после окончания терапии в 62,3% случаев, что также является серьезным отклонением от рекомендаций [51].

Сводная характеристика методов диагностики *Helicobacter pylori* [33]

Метод	Инвазивный метод	Неинвазивный метод	Влияние приема антибиотиков, ИПП, препаратов висмута	Подходит для первичной диагностики	Подходит для контроля эрадикации	Выявление уреазной активности	Специфичность, %	Чувствительность, %
Антитела к <i>HP</i> IgG в крови	-	+	-	+	-	-	90–100	61–95
Морфологическое исследование	+	-	+	+	+	-	93–94	95
Цитологическое исследование	+	-	+	+	+	-	100	80–90
Бактериологическое исследование	+	-	+	+	+	-	98	76–90
БУТ	+	-	+	+	-	+	90	75–90
¹³ C-уреазный дыхательный тест	-	+	+	+	+	+	95–97,5	93,2–100
¹⁴ C- уреазный дыхательный тест	-	+	+	+	+	+	95–97,5	93,2–100
SAT	-	+	+	+	+	-	92,8	93,1

HP – *Helicobacter pylori*, SAT – антиген *HP* в стуле, БУТ – быстрый уреазный тест, ИПП – ингибиторы протонной помпы

Анализ данных российских пациентов, внесенных в Hp-EuReg, свидетельствует, что с целью контроля эффективности терапии серологический тест использовался в 8,2 и 6,1% случаев в 2013 и 2018 гг. соответственно. У 28% пациентов, завершивших лечение, контроль эрадикации не проводился. Важно понимать, что контрольный тест необходим как для оценки достижения цели лечения инфекционного заболевания у конкретного пациента, так и для сбора адекватной информации об эффективности назначаемых схем лечения в данном регионе [52].

Таким образом, для первичной диагностики *HP* могут быть использованы как инвазивные, так и неинвазивные методы. Предпочтение стоит отдавать неинвазивному методу, если он доступен и клиническая ситуация не требует проведения эзофагогастродуоденоскопии. При выборе метода диагностики необходимо учитывать его чувствительность и специфичность, зависимость результата от приема лекарственных препаратов (ИПП, антибиотики, висмут) (таблица). Для оценки эффективности эрадикационной терапии тестирование необходимо проводить не ранее чем через 4–6 недель после окончания терапии,

серологический метод и БУТ в данном случае использовать не должны [14].

Эффективность схем эрадикации *Helicobacter pylori* в России

При обсуждении проблем лечения инфекции *HP* важно понимать, что рекомендованный порог эффективности схем эрадикации составляет не менее 90% [53]. Основной причиной снижения эффективности стандартной тройной терапии служит резистентность *HP* к кларитромицину. В регионах с низким уровнем первичной устойчивости к кларитромицину (< 15%) показана тройная терапия или квадротерапия с висмутом. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (> 15%) либо если пациент принимал макролиды в анамнезе или ситуация по антибиотикорезистентности в регионе неизвестна, в качестве первой линии лечения не следует использовать стандартную тройную терапию. Длительность тройной терапии с кларитромицином следует увеличить до 14 дней, если эффективность более короткой терапии не доказана локальными исследованиями. Для повышения эффективности терапии первой линии



рекомендуется использовать ИПП в двойной дозе и добавлять к терапии висмутсодержащие препараты [14, 54].

Согласно данным Hp-EuReg, уровень эрадикации по ИТТ (англ. intention-to-treat – анализ всех пациентов, начавших терапию) при использовании терапии первой линии с добавлением висмута в течение 10 дней составляет 79% (95% ДИ 76–83%); 14-дневный прием позволяет достичь эрадикации в 92% (95% ДИ 90–95%) [49]. Недавно опубликован анализ данных 2906 пациентов Hp-EuReg, внесенных российскими центрами регистра с 2013 г. по февраль 2018 г. Основной схемой лечения остается тройная терапия (ИПП, кларитромицин, амоксициллин), которая назначается в 62,8–68,9% случаев. Доминирует 10-дневный курс эрадикации *HP* (60,8%), а в 10,2% назначается 7-дневная терапия. Режим 14-дневной терапии врачи используют лишь в 29% случаев. Эффективность 7-дневной тройной терапии у пациентов, завершивших прием препаратов по РР (англ. per-protocol – анализ пациентов, которые полностью закончили терапию), составила 75%. Эффективность 10- и 14-дневной тройной терапии по РР была 79 и 85% соответственно, что не достигает рекомендованного уровня в 90%. При анализе пациентов, начавших терапию ИТТ, показатели были значительно ниже: 7-дневная – 64%, 10-дневная – 59%, 14-дневная – 66%. Частота назначения тройной терапии, усиленной добавлением висмута трикалия дицитрата, за последние 5 лет возросла с 28,4 до 35,8%. Эффективность данной схемы РР при 7-дневном приеме составила 77%, при 10-дневном – 92%, при 14-дневном – 96%. При анализе ИТТ эффективность

данных режимов была 53, 80 и 89% соответственно [52]. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными о преимуществах добавления висмута к тройной терапии [55–58].

Результатом частого использования недостаточно эффективных режимов лечения (7- и 10-дневная тройная терапия без добавления висмута) стала низкая средняя частота эрадикации в России. По данным ¹³С-УДТ, у 1217 пациентов (возраст 14–83 года, мужчин – 467, женщин – 750) из всех федеральных округов Российской Федерации средняя эффективность эрадикации составила 74,3% [59].

Заключение

HP – наиболее важный фактор риска развития рака желудка. Получены убедительные данные о том, что эрадикация *HP* позволяет снизить этот риск, а также риск повторного развития рака желудка после его эндоскопической резекции. Наиболее эффективна первичная профилактика рака желудка при проведении эрадикации до развития атрофического гастрита. После успешной эрадикации *HP* у людей с тяжелым атрофическим гастритом (стадия III–IV по OLGA/OLGIM) необходима вторичная профилактика рака путем динамического эндоскопического наблюдения. Россия относится к странам с высокой распространенностью инфекции *HP* и высокой частотой возникновения рака желудка, что определяет необходимость использования точных диагностических тестов для выявления и контроля эффективности эрадикации *HP*, а также применения эффективных схем лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) [Интернет]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Доступно на: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
4. Liou JM, Lee YC, El-Omar EM, Wu MS. Efficacy and Long-Term Safety of *H. pylori* Eradication for Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5). pii: E593. doi: 10.3390/cancers11050593.
5. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700–13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
6. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(11):664–74. doi: 10.1038/nrgastro.2014.143.
7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.



8. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
9. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191–204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
10. Plavnik R, Nevmerzhijskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter.* 2018;23(S1):24.
11. Бордин ДС, Плавник РГ, Невмержицкий ВИ, Буторова ЛИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Войнован ИН, Эмбутниекс ЮВ. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³С-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):40–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
12. Бакулина НВ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Ильчишина ТА. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;12(148):20–4.
13. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
15. Hirayama Y, Kawai T, Otaki J, Kawakami K, Harada Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection with healthy subjects in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29 Suppl 4:16–9. doi: 10.1111/jgh.12795.
16. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol.* 2018;9:5. doi: 10.3389/fmicb.2018.00005.
17. Cheung KS, Leung WK. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(5):115–23. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115.
18. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* 2015;148(4):719–31.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.040.
19. Horridge DN, Begley AA, Kim J, Aravindan N, Fan K, Forsyth MH. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathog Dis.* 2017;75(8). doi: 10.1093/femspd/ftx113.
20. Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(10):1604–17. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06428.x.
21. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351:h3867. doi: 10.1136/bmj.h3867.
22. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):435–45. doi: 10.1007/s10120-018-0876-0.
23. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):166–75. doi: 10.1007/s10120-015-0462-7.
24. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011;83(4):253–60. doi: 10.1159/000280318.
25. Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7). pii: dju116. doi: 10.1093/jnci/dju116.
26. Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2014;19(4):243–8. doi: 10.1111/hel.12146.
27. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Park B, Nam BH. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1085–95. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
28. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, Genta RM, Graham DY, Hattori T, Malfertheiner P, Nakajima S, Sipponen P, Sung J, Weinstein W, Vieth M. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
29. Бордин ДС, Машарова АА, Хомерики СГ. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(5):99–106.
30. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):579–87. doi: 10.1007/s10120-018-0812-3.
31. Бордин ДС, Бяхов МЮ, Федулёнок ЛВ. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка. *Злокачественные опухоли.* 2014;2(9):30–6.
32. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–88. doi: 10.1055/a-0859-1883.
33. Бордин ДС, Войнован ИН, Колбасников СВ, Эмбутниекс ЮВ. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2018;90(12):133–9. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000020.
34. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
35. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol.* 2015;6:412. doi: 10.3389/fmicb.2015.00412.
36. Kayali S, Aloe R, Bonaguri C, Gaiani F, Manfredi M, Leandro G, Fornaroli F, Di Mario F, De' Angelis GL. Non-invasive tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*: state of the art. *Acta Biomed.* 2018;89(8 Suppl):58–64. doi: 10.23750/abm.v89i8-5.7910.
37. Lee YC, Tseng PH, Liou JM, Chen MJ, Chen CC, Tu CH, Chiang TH, Chiu HM, Lai CF, Ho JC, Wu MS. Performance of a one-step fecal sample-based test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in primary care and mass screening settings. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(12):899–907. doi: 10.1016/j.jfma.2012.05.014.
38. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):10. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03.
39. Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background



- of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:182. doi: 10.1186/1471-230X-12-182.
40. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11221–35. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221.
41. Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J Adv Res.* 2018;13:51–7. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
42. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1305–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
43. Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(4):285–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e318249c4cd.
44. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2011;16(4):327–37. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x.
45. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, Velázquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):718–28. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182077d33.
46. Kuloğlu Z, Kansu A, Kırşacıoğlu CT, Ustündağ G, Aysev D, Ensari A, Küçük NO, Girgin N. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and ¹⁴C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62(4):351–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.006.
47. Маев ИВ, Сайфутдинов РГ, Самсонов АА, Гречушников ВБ. Результаты открытого мультицентрового исследования эффективности дыхательных тестов в диагностике *H. pylori*. *Дневник казанской медицинской школы.* 2013;(5):21–3.
48. Агеева ЕА, Харитоновна ТИ, Гуляко ЛФ, Зайнуллина ЗУ, Васильева АВ, Воробьева ВА, Никитин ОН. Диагностические возможности уреазного дыхательного (Хелик) теста в оценке эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2010;(4):12–5.
49. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, Zakharova NV, Sarsenbaeva AS, Bujanda L, Perez-Aisa Á, Vologzhanina L, Zaytsev O, Ilchishina T, Coba C, Lasala JP, Alekseenko S, Modolell I, Molina-Infante J, Ruiz-Zorrilla Lopez R, Alonso-Galan H, Moreno NF, Hinojosa J, Santaella I, Varela P, Gonzalez-Cordero PL, Barrio J, Dominguez-Jimenez JL, Nuñez O, Alcedo J, Nyssen OP, Caldas M, Donday MG, Shvets O, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 10. pii: S1542-3565(19)30369-6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048. [Epub ahead of print].
50. Бордин ДС, Эмбутниекс ЮВ, Вологжанина ЛГ, Ильчишина ТА, Войнован ИН, Сарсенбаева АС, Алексеев СА, Зайцев ОВ, Абдулхаков РА, Осипенко МФ, Ливзан МА, Цуканов ВВ, Бурков СГ, Бакулина НВ, Дехнич НН, Тарасова ЛВ, Плотникова ЕЮ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Барышникова НВ, Бутов МА, Колбасников СВ, Пахомова АЛ, Жесткова ТВ, Барановский АЮ, Абдулхаков СР, Агеева ЕА, Лялюкова ЕА, Васютин АВ, Голубев НН, Савилова ИН, Морковкина ЛВ, Кононова АГ, Megraud F, O'morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив.* 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
51. Лазебник ЛБ, Бордин ДС. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД». *Вестник практического врача.* 2014;3(3):31–42.
52. Бордин ДС, Эмбутниекс ЮВ, Вологжанина ЛГ, Ильчишина ТА, Войнован ИН, Сарсенбаева АС, Зайцев ОВ, Алексеев СА, Абдулхаков РА, Дехнич НН, Осипенко МФ, Ливзан МА, Цуканов ВВ, Бурков СГ, Бакулина НВ, Плотникова ЕЮ, Тарасова ЛВ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Барышникова НВ, Бутов МА, Колбасников СВ, Пахомова АЛ, Жесткова ТВ, Барановский АЮ, Абдулхаков СР, Агеева ЕА, Лялюкова ЕА, Васютин АВ, Голубев НН, Савилова ИВ, Морковкина ЛВ, Кононова АГ, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.
53. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):177–86.e3; discussion e12–3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.
54. Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Авалуева ЕБ, Ардатская МД, Ахмедов ВА, Бордин ДС, Бурков СГ, Бутов МА, Голованова ЕВ, Голофеевский ВЮ, Гриневич ВБ, Джулай ГС, Добрица ВП, Еремина ЕЮ, Жигалова ТН, Иваников ИО, Исаков ВА, Казюлин АН, Калинин АВ, Козлова ИВ, Комиссаренко ИА, Корниенко ЕА, Корочанская НВ, Курилович СА, Кучерявый ЮА, Ли ЕД, Ли ИА, Левченко СВ, Ливзан МА, Логинов АФ, Лоранская ИД, Маев ИВ, Максимов ВА, Миллер ДА, Минушкин ОН, Низов АА, Орешко ЛС, Осипенко МФ, Пальцев АИ, Пасечников ВД, Радченко ВГ, Рустамов МН, Саблин ОА, Сагынбаева ВЭ, Сайфутдинов РГ, Самсонов АА, Сарсенбаева АС, Селиверстов ПВ, Симаненков ВИ, Ситкин СИ, Старостин БД, Суворов АН, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Успенский ЮП, Хлынова ОВ, Хомерики НМ, Хомерики СГ, Цуканов ВВ, Чернин ВВ, Чернышев АЛ, Шархун ОО, Щербаков ПЛ, Яковенко ЭП. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;2(138):3–21.
55. Бордин ДС, Янова ОБ, Войнован ИН, Шапошникова НА, Оробей ЮА, Березина ОИ, Ковалева ОИ, Калашникова НГ, Дубцова ЕА. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs джозамицин. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(51):6–10.
56. Маев ИВ, Самсонов АА, Коровина ТИ, Гречушников ВБ, Андреев НГ. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(8):92–7.
57. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010;15(3):233–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x.
58. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut.* 2015;64(11):1715–20. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309900.
59. Plavnik R, Nevmerzhtskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The effectiveness of eradication therapy in Russia. *Helicobacter.* 2018;23(S1):37–8.



References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
- Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: Hertsen FMRC MH RF; 2018. 250 p. Available from: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. Russian.
- Liou JM, Lee YC, El-Omar EM, Wu MS. Efficacy and Long-Term Safety of H. pylori Eradication for Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel).* 2019;11(5). pii: E593. doi: 10.3390/cancers11050593.
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700–13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
- McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(11):664–74. doi: 10.1038/nrgastro.2014.143.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
- Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18): 5191–204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
- Plavnik R, Nevmerzhtskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The prevalence of Helicobacter pylori in Russia. *Helicobacter.* 2018;23(S1):24.
- Bordin DS, Plavnik RG, Nevmerzhtskiy VI, Butorova LI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Voynovan IN, Embutnieks IV. Prevalence of Helicobacter pylori among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):40–9. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
- Bakulina NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of helicobacter pylori infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;12(148):20–4. Russian.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1): 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Hirayama Y, Kawai T, Otaki J, Kawakami K, Harada Y. Prevalence of Helicobacter pylori infection with healthy subjects in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29 Suppl 4:16–9. doi: 10.1111/jgh.12795.
- Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol.* 2018;9:5. doi: 10.3389/fmicb.2018.00005.
- Cheung KS, Leung WK. Risk of gastric cancer development after eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(5): 115–23. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115.
- Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* 2015;148(4):719–31.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.040.
- HorrIDGE DN, Begley AA, Kim J, Aravindan N, Fan K, Forsyth MH. Outer inflammatory protein a (OipA) of Helicobacter pylori is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathog Dis.* 2017;75(8). doi: 10.1093/femspd/ftx113.
- Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(10):1604–17. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06428.x.
- Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351:h3867. doi: 10.1136/bmj.h3867.
- Sugano K. Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):435–45. doi: 10.1007/s10120-018-0876-0.
- Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19(1): 166–75. doi: 10.1007/s10120-015-0462-7.
- Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011;83(4):253–60. doi: 10.1159/000280318.
- Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH. Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7). pii: dju116. doi: 10.1093/jnci/dju116.
- Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2014;19(4):243–8. doi: 10.1111/hel.12146.
- Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Park B, Nam BH. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1085–95. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
- Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, Genta RM, Graham DY, Hattori T, Malfertheiner P, Nakajima S, Sipponen P, Sung J, Weinstein W, Vieth M. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
- Bordin DS, Masharova AA, Homeriki SG. Chronic gastritis: a modern look at the old problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(5):99–106. Russian.
- Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):579–87. doi: 10.1007/s10120-018-0812-3.
- Bordin DS, Bykhov MYu, Fedulenkova LV. "Serological biopsy" and gastric cancer screening. *Malignant Tumours.* 2014;2(9):30–6. Russian.
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade



- Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4): 365–88. doi: 10.1055/a-0859-1883.
33. Bordin DS, Voynovan IN, Kolbasnikov SV, Embutnieks YuV. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2018;(12):133–9. Russian. doi: 10.2644/2/00403660.2018.12.000020.
34. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
35. Mukaiho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015;6:412. doi: 10.3389/fmicb.2015.00412.
36. Kayali S, Aloe R, Bonaguri C, Gaiani F, Manfredi M, Leandro G, Fornaroli F, Di Mario F, De' Angelis GL. Non-invasive tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8 Suppl):58–64. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7910.
37. Lee YC, Tseng PH, Liou JM, Chen MJ, Chen CC, Tu CH, Chiang TH, Chiu HM, Lai CF, Ho JC, Wu MS. Performance of a one-step fecal sample-based test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in primary care and mass screening settings. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(12):899–907. doi: 10.1016/j.jfma.2012.05.014.
38. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med*. 2015;3(1):10. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03.
39. Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:182. doi: 10.1186/1471-230X-12-182.
40. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221–35. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221.
41. Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J Adv Res*. 2018;13:51–7. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
42. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
43. Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):285–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e318249c4cd.
44. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011;16(4):327–37. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x.
45. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, Velázquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):718–28. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182077d33.
46. Kuloğlu Z, Kansu A, Kırşacıoğlu CT, Ustündağ G, Aysev D, Ensari A, Küçük NO, Girgin N. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(4):351–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.006.
47. Maev IV, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Grechushnikov VB. Results of open multicentre study of breathing test effectiveness in H. pylori diagnostics. *Journal of Kazan Medical School*. 2013;(5):21–3. Russian.
48. Ageeva EA, Kharitonova TI, Gulyako LF, Zaynulina ZU, Vasilieva AV, Vorobieva VA, Nikitin ON. Diagnostic possibilities of urea breath-test (Helic) assessing eradication from *Helicobacter pylori*-infection. *Far East Medical Journal*. 2010;(4):12–5. Russian.
49. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, Zakharova NV, Sarsenbaeva AS, Bujanda L, Perez-Aisa A, Vologzhanina L, Zaytsev O, Ilchishina T, Coba C, Lasala JP, Alekseenko S, Modolell I, Molina-Infante J, Ruiz-Zorrilla Lopez R, Alonso-Galan H, Moreno NF, Hinojosa J, Santaella I, Varela P, Gonzalez-Cordero PL, Barrio J, Dominguez-Jimenez JL, Nuñez O, Alcedo J, Nyssen OP, Caldas M, Donday MG, Shvets O, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 10. pii: S1542-3565(19)30369-6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048. [Epub ahead of print].
50. Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Alekseenko SA, Zaitsev OV, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, Livzan MA, Tsukanov VV, Burkov SG, Bakulina NV, Dekhnich NN, Tarasova LV, Plotnikova EYu, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Baryshnikova NV, Butov MA, Kolbasnikov SV, Pakhomova AL, Zhestkova TV, Baranovskii AYU, Abdulkhakov SR, Ageeva EA, Lyalyukova EA, Vasyutin AV, Golubev NN, Savilova IV, Morkovkina LV, Kononova AG, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
51. Lazebnik LB, Bordin DS. Diagnostics and treatment of diseases, associated with *Helicobacter pylori*, in actual clinical practice: results of "PARAD" observational program. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2014;3(3):31–42. Russian.
52. Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Zaitsev OV, Alekseenko SA, Abdulkhakov RA, Dehnich NN, Osipenko MF, Livzan MA, Tsukanov VV, Burkov SG, Bakulina NV, Plotnikova EYu, Tarasova LV, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Baryshnikova NV, Butov MA, Kolbasnikov SV, Pakhomova AL, Zhestkova TV, Baranovskiy AYU, Abdulkhakov SR, Ageeva EA, Lyalyukova EA, Vasyutin AV, Golubev NN, Savilova IV, Morkovkina LV, Kononova AG, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156. Russian.
53. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):177–86.e3; discussion e12–3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.
54. Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Avaluyeva EB, Ardatskaya MD, Akhmedov VA, Bordin DS, Burkov SG, Butov MA, Golovanova EV, Golofeyevskiy VYu, Grinevich VB, Dzhulay GS, Dobritsa VP, Eremina EYu, Zhigalova TN, Ivanikov IO, Isakov VA, Kazyulin AN, Kalinin AV, Kozlova IV, Komissarenko IA, Kornienko EA, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Kucheryavyy YuA, Li ED, Li IA, Levchenko SV, Livzan MA, Loginov AF, Loranskaya ID, Mayev IV, Maksimov VA, Miller DA, Minushkin ON, Nizov AA, Oreshko LS, Osipenko MF, Pal'tsev AI, Pasechnikov VD, Radchenko VG, Rustamov MN, Sablin OA, Sagynbayeva VE, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Sarsenbayeva AS, Seliverstov PV, Simanenko VI, Sitkin SI, Starostin BD, Suvorov AN, Tarasova LV, Tkachev AV, Uspenskiy YuP, Khlynova OV, Khomeriki NM, Khomeriki SG, Tsukanov VV, Chernin VV, Chernyshev AL, Sharkhun OO, Scherbakov PL, Yakovenko EP. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement).



Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;2(138):3–21. Russian.

55. Bordin DS, Yanova OB, Voynovan IN, Shaposhnikova NA, Orobey YuA, Berezina OI, Kovaleva OI, Kalashnikova NG, Dubtsova YeA. Efficacy and Safety of Triple Anti-Helicobacter Bismuth-Containing Therapy: Clarithromycin vs Josamycin. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(51):6–10. Russian.

56. Maev IV, Samsonov AA, Korovina TI, Grechushnikov VB, Andreev NG. Bismuth

tripotassium dicitrate increases the effectiveness of H. pylori first-line treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(8):92–7. Russian.

57. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2010;15(3):233–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x.

58. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. *Gut*. 2015;64(11):1715–20. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309900.

59. Plavnik R, Nevmerzhiyskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The effectiveness of eradication therapy in Russia. *Helicobacter*. 2018;23(S1): 37–8.

Helicobacter pylori as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy

I.N. Voynovan¹ • Yu.V. Embutnieks¹ • D.V. Mareeva¹ • S.V. Kolbasnikov² • D.S. Bordin^{1,2,3}

Russia is a country with a high prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) infection, a high incidence of gastric cancer, and its late diagnosis. HP infection has been recognized as the leading manageable risk factor for gastric cancer. Accurate diagnostic tests must be used to identify and control the effectiveness of HP eradication, and effective schemes must be implemented for HP eradication. The aim of this article was to analyze the latest consensus documents, systematic reviews and meta-analyses that reflected the role of HP as a risk factor for the development of gastric cancer, as well as measures for the risk reduction. We describe in detail the diagnostic methods for HP infection, provide data on their use in the Russian Federation, and analyze the efficacy of eradication regimens. In all HP-infected individuals, HP leads to chronic inflammation in the gastric mucosa and launches a precancerous cascade (Correa's cascade). The risk of gastric cancer increases with severe atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia. Primary prevention of gastric cancer is most effective if the eradication is performed before atrophic gastritis develops. The available consensus documents underline the importance of HP infection identification by accurate diagnostics at this stage of

chronic gastritis. In Russia, the primary HP diagnosis is based on histology (37.7%), rapid urease test (29.2%), and serology (29.7%). HP stool antigen test (31.3%), ¹³C-urea breath test (23.4%) and the histological method (23.3%) are most often used to control eradication. Currently, the first line of eradication therapy is recommended as triple therapy with clarithromycin prescribed for 14 days. It is recommended to use double dose of proton pump inhibitors and bismuth to increase the effectiveness of this scheme. A 14-days triple regimen enhanced by bismuth has been recommended as the first-line therapy in the Russian Federation.

Key words: gastric cancer, gastric precancerous lesions, risk factors, *Helicobacter pylori*, diagnostic methods, eradication

For citation: Voynovan IN, Embutnieks YuV, Mareeva DV, Kolbasnikov SV, Bordin DS. Helicobacter pylori as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):535–47. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.

Received 19 August 2019; accepted 2 October 2019; published online 22 October 2019

Irina N. Voynovan – Junior Research Fellow, Division of Pathology of Upper Digestive Tract¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5584-8514>. E-mail: i.voynovan@mknc.ru

Yuliya V. Embutnieks – MD, PhD, Head of the Division of Pathology of Upper Digestive Tract¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>. E-mail: y.embutnieks@mknc.ru

Dariya V. Mareeva – MD, PhD, Gastroenterologist, Clinical and Diagnostic Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-8482>. E-mail: dmareeva@mail.ru

Sergey V. Kolbasnikov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Studies²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-0457>. E-mail: kabinet208@mail.ru

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; Professor of Chair of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992> ✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 95 51. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

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

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

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation



Обзор

Роль полиморфизма гена TNF α в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп

Жилин И.В.^{1,2} • Чашкова Е.Ю.² • Жилина А.А.³ • Пушкарев Б.С.³ • Коротаева Н.С.²

В обзоре литературы рассматриваются особенности течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в положениях 308G/A и 238G/A у пациентов различных этнических групп. По результатам поиска в базах данных литературы PubMed, Medline, Elibrary.ru отобрано 20 исследований, в том числе 2 метаанализа, посвященных изучению роли полиморфизма гена TNF α 308G/A и TNF α 238G/A в этиопатогенезе ВЗК. Полиморфная вариация 308G/A соответствует повышенной секреции одноименного провоспалительного цитокина, генотип 238G/A характеризуется сниженной секрецией TNF α . Ряд исследователей указывают на наличие корреляции полиморфизма гена TNF α в положении 308G/A с тяжелым течением ВЗК, при котором необходимо более активное лечение пациентов (назначение цитостатиков, кортикостероидов, препаратов биологической терапии). В некоторых публикациях отмечено, что у пациентов-носителей варианта

TNF α 308G/A чаще возникает необходимость оперативных вмешательств. Взаимосвязь варианта TNF α 308G/A с фенотипическими особенностями ВЗК выявлена в работах ряда исследовательских центров Европы, Азии, России. На азиатской популяции доказана корреляция данного полиморфизма с распространенностью язвенного колита. Подобные ассоциации отмечены в единичных публикациях из Европы и Северной Америки. Вместе с тем существуют исследования, где связи TNF α 308G/A и TNF α 238G/A с течением ВЗК не обнаружено. TNF α 238G/A не показал значимых результатов в распространенности и клиническом течении ВЗК. Предположительно, различия в результатах, полученных в исследованиях из одного географического региона, обусловлены генетической неоднородностью групп, фенотипической гетерогенностью испытуемых, а также относительно небольшим размером выборки. В настоящее время проводится поиск генетических, биохимических

и других прогностических критериев течения ВЗК. Исследуются пути реализации генетической информации в особенностях проявления язвенного колита и болезни Крона с учетом расовой принадлежности.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, полиморфизм гена TNF α , этнические группы

Для цитирования: Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Пушкарев БС, Коротаева НС. Роль полиморфизма гена TNF α в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):548–58. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.

Поступила 16.07.2019; доработана 12.11.2019; принята к публикации 13.11.2019; опубликована онлайн 22.11.2019

В последние два десятилетия во всем мире отмечается увеличение числа пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Первый пик заболеваемости взрослого населения приходится на возрастную группу от 20 до 40 лет, второй отмечается в старшем возрасте, обычно после 55 лет. Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК и ЯК составляет от 0,3 до 20,2 и от 0,6 до 24,3 на 100 тыс., а распространенность достигает 322 и 505 на 100 тыс. соответственно [1–3]. Заболеваемость и распространенность ВЗК в странах Азиатско-Тихоокеанского бассейна и Восточной Европы ниже, чем в Северной Америке и Западной Европе, однако в настоящее время отмечается рост уровня

заболеваемости и в этих регионах [1–3]. Европейцы страдают ВЗК чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас [1–3]. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism – SNP), ассоциированных с БК и ЯК, предрасполагающих к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа [4–7]. У 15–25% больных ВЗК воспалительный процесс протекает в форме тяжелых атак с наличием выраженных клинических, эндоскопических и лабораторных изменений [6, 7]. Создание препаратов биологической терапии позволило контролировать течение заболеваний



с преодолением стероидной зависимости и резистентности. Однако у части пациентов наблюдается отсутствие ответа и на генно-инженерную биологическую терапию [6, 7]. Оперативные вмешательства при БК к выздоровлению не приводят и выполняются при развитии хирургических осложнений [6, 7]. Применение препаратов биологической терапии, глюкокортикостероидов, цитостатиков влечет за собой развитие побочных эффектов, инфекционных заболеваний, повышает риск послеоперационных осложнений [4–7]. В условиях персонализированной медицины становится актуальным поиск индивидуальных подходов в лечении ВЗК, в том числе с учетом генетического профиля пациента [8–13].

Провоспалительные цитокины, вовлеченные в патогенез ВЗК, являются частью сложной сигнальной сети, которая до настоящего времени изучена недостаточно [14]. Воспалительный каскад заболеваний аутоиммунной природы, включая ВЗК, инициируется повышенной секрецией TNF α , интерлейкинов (IL)-1 β и IL-6. TNF α и IL-1 β взаимно активируют друг друга, и оба стимулируют увеличенную выработку IL-6 [15, 16]. Установлено, что TNF α опосредует повышенное поглощение эпителиального антигена в подвздошной кишке у пациентов с БК и индуцирует цитокины Т-хелперы 1-го типа, играющие ведущую роль в развитии и прогрессировании ВЗК [16]. Ген TNF α секвенирован и клонирован в 1985 г., локализован на коротком плече 6-й хромосомы и состоит из четырех экзонов [17]. Имеются данные о взаимосвязи полиморфизма гена TNF α с количеством его продукции, SNP этого гена -1031T/C, -863C/A, -857C/A, -308G/A и -238G/A ассоциированы с активностью ВЗК. В последнее время большое внимание уделяется исследованию двух полиморфных вариантов гена TNF α : -238G/A и -308G/A с целью возможного использования в качестве генетического предиктора развития и течения ВЗК [17–20].

Препараты, применяемые в терапии ВЗК, воздействуют на вещества, имеющие решающее значение в их патогенезе. Полиморфизм генов некоторых молекул рассматривают как прогностический фактор ответа на проводимую терапию [21–24]. Так, например, в исследовании полиморфных вариантов гена тиопуринметилтрансферазы (англ. thiopurine-methyltransferase – TPMT) в когорте пациентов хорватской национальности азатиоприн-ассоциированная токсичность оказалась связана с полиморфными версиями гена TPMT-2, -3A, -3C ($p=0,0372$) в регрессионной модели с оценкой сопутствующей терапии (аминосалицилаты, кортикостероиды, блокаторы TNF α); при этом вариант

Жилин Иван

Валерьевич – врач-проктолог, хирург¹; аспирант²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>
✉ 672000, г. Чита, ул. Балябина, 14–411, Российская Федерация. Тел.: +7 (914) 482 92 81. E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

Чашкова Елена

Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Жилина Альбина

Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Пушкарёв Борис

Сергеевич – мл. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4524-006X>

Коротаяева Наталья

Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

TPMT-3A статистически значимо ассоциирован с побочными эффектами азатиоприна ($p=0,0036$). Носители гомозиготных вариантов этого гена имеют высокий риск токсических побочных эффектов при лечении тиопуринами [21], поскольку данный полиморфный вариант является нефункциональным. P. Zalizko и соавт. в своей недавней работе, изучая распределение частоты генотипов и аллелей TPMT у латвийского населения, выявили следующие особенности в сравнении с ситуацией, характерной для европейского населения в целом: присутствие полиморфизмов TPMT-2 и TPMT-3A как наиболее распространенных в популяции Латвии и отсутствие полиморфизма TPMT-3B [22].

Еще одна проблема, находящаяся в фокусе внимания исследователей, – дефекты врожденного иммунитета при ВЗК. Обнаружена недостаточность трансформации моноцитов в макрофаги у пациентов с БК, а также установлено, что при фагоцитозе адгезивных штаммов кишечной палочки имеется внутриклеточная репликация этой бактерии в фагоците. Персистенция микроорганизмов внутри клетки приводит к поддержанию специфического воспалительного процесса с повышением секреции TNF α и интерлейкинов (IL-1 β и IL-8). Показана ключевая роль в аутофагии убихитин-протеасомной системы генов CYLD, USP40 [25]. Выявлено наличие корреляции между полиморфизмом гена IL-26, его концентрацией и содержанием бактериальной ДНК в крови [23]. Проводилось изучение полиморфизма генов IL-12 и IL-23 у группы пациентов, получающих лечение устекинумабом. Взаимосвязи между особенностями этих генов и ответом на лечение препаратом не определено [24].

Таким образом, дальнейшее изучение различных генетических полиморфных вариантов молекул, участвующих в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, особенностей микробиома с учетом этнической принадлежности может позволить проспективно идентифицировать пациентов с риском неэффективности лечения одними препаратами и потенциальным хорошим ответом на другие виды медикаментозной терапии.

В этой связи целью настоящего обзора стал анализ результатов исследований полиморфизма гена TNF α в положениях -308G/A и -238G/A, а также особенностей течения ВЗК у пациентов разных этнических групп.

Материал и методы

Проведен поиск в базах данных медицинской литературы PubMed и Medline по ключевым словам: inflammatory bowel disease, TNF- α gene polymorphism, ethnic groups, genetic prognostic

¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница»; 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7, Российская Федерация

² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Российская Федерация



factors of inflammatory bowel diseases. В научной электронной библиотеке Elibrary.ru выполнен поиск русскоязычных публикаций по аналогичным запросам на русском языке. В настоящий обзор включали оригинальные статьи с результатами клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы. Публикации, посвященные клиническим наблюдениям, служили критерием исключения. В итоге всего отобрано 20 исследований, включая 2 метаанализа, посвященных изучению роли полиморфизма TNF α 308G/A и TNF α 238G/A в этиологии и патогенезе ВЗК. Все работы по признаку места их проведения распределены на пять групп, соответствующих ключевым регионам мира. Анализ групп проводился по направлению с севера на юг и с запада на восток. Из Северной Америки было 2 исследования, из Южной Америки – 1, из Европы – 6, с Ближнего Востока – 6, из Азии – 6, из Новой Зеландии – 1.

В силу схожих патогенетических механизмов развития ЯК и БК эти заболевания, как правило, изучаются в таких исследованиях одновременно. Тем не менее результаты в пределах каждой нозологической единицы нередко носят противоречивый характер. Возможно, разночтения обусловлены этнической гетерогенностью групп в рассматриваемых когортах. Отметим также: полиморфизм TNF α 308G/A и TNF α 238G/A не вариант патологии, но проявление индивидуальных генетических особенностей. Известно, что замена гуанина на аденин в положении 308 повышает продукцию цитокина TNF α , а в точке 238, напротив, снижает транскрипционную способность гена [6, 9]. Можно предположить, что носители генотипа TNF α 308G/A должны встречаться чаще среди пациентов с ВЗК, чем в общей популяции, а частота встречаемости TNF α 238G/A среди данной когорты пациентов может быть ниже. В некоторых исследованиях эти предположения подтверждаются [6, 8].

Результаты

Северная Америка

В двух исследованиях, проведенных в Канаде, не выявлено различий между группами пациентов с ВЗК и контролем [26, 27]. К. Zipperlen и соавт. (2005) изучали ассоциацию генетических вариаций TNF α 308G/A и TNF α 238G/A у 128 пациентов с БК и 103 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту и национальной принадлежности. Значения частот выявляемости полиморфизма генов TNF α 308G/A и TNF α 238G/A были сопоставимы с популяционными показателями (17,6 и 18,9%; 5,5 и 5,3% соответственно). Кроме того, не выявлено связи генотипа/фенотипа для указанных вариантов

аллелей гена TNF α с отдельными клиническими исходами. Стоит отметить, что в исследовании К. Zipperlen и соавт. вошли этнически подобранные представители популяции канадской провинции Ньюфаундленд, что повышает достоверность полученных результатов [26]. Другая группа ученых (М. Cantor и соавт., 2005) изучала взаимосвязь вариантов TNF α 308G/A и TNF α 238G/A с обеими формами ВЗК. Всего было обследовано 193 пациента (138 с БК и 55 с ЯК), группа клинического сравнения составила 92 человека. Ассоциаций между частотами упомянутых генетических вариаций и обеими нозологическими формами ВЗК также не обнаружено [27]. В обеих работах о взаимосвязях частот и фенотипических проявлений с упомянутыми генотипами не сообщается. Поскольку этническая однородность имеет большое значение в генетических исследованиях, с этой точки зрения представленные результаты весьма интересны, но для окончательного понимания ситуации в регионе необходимо провести исследования на более крупной выборке коренного населения.

Южная Америка

В публикациях исследователей с южноамериканского континента большое внимание уделяется изучению роли TNF α 308G/A и TNF α 238G/A в патогенезе различных нозологий [28–30]. Изучение взаимосвязи упомянутого полиморфизма с развитием и клиническим течением ВЗК мы нашли только в одной работе [31]. В исследование было включено 80 мексиканских пациентов-метисов, страдающих ЯК. Группу сравнения составили 99 этнически сопоставимых неродственных здоровых добровольцев. Частота выявления полиморфизма TNF α 308G/A у больных ЯК значительно превышала аналогичный показатель здоровых добровольцев: 23,7 против 3% ($p=0,00002$; отношение шансов (ОШ) 10,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,69–26,8). Статистически значимого отклонения от нормы между TNF α 238G/A и распространенностью ЯК не обнаружено. Частоты данных полиморфизма гена не коррелировали с тяжестью заболевания [31]. Таким образом, J.K. Yamamoto-Furusho и соавт. (2004) [31] доказали наличие ассоциации TNF α 308G/A с ЯК в смешанной мексиканской популяции. Однако для лучшего понимания данной взаимосвязи следует провести исследования с формированием генетически однородных опытных групп и участием здоровых добровольцев. С учетом общности некоторых звеньев патогенеза ЯК и БК нам представляется целесообразной организация исследования с аналогичным дизайном на популяции больных с БК.



Европа

Из 19 оригинальных статей, отобранных нами для анализа, 6 отражают результаты исследований, проведенных в Европе, в том числе 3 – в странах Восточной и 3 – Западной Европы.

L. Vataу и соавт. (2003) изучали связь полиморфизма гена TNF α в позициях -238 и -308 с уровнем С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у 212 представителей венгерской популяции, из которых 74 пациента страдали БК, 50 – ЯК, 138 человек составили группу сравнения [32]. Выявлено, что полиморфизм 308G/A гена TNF α статистически значимо реже встречался среди больных с ВЗК, чем в группе контроля ($p=0,0009$). На долю носителей полиморфизма TNF α 308G/A среди пациентов с БК пришлось 15%, с ЯК – 18%, тогда как среди здорового населения – 33% ($p=0,0035$ и $p=0,036$ соответственно). Интересно, что аналогичные результаты получили группы ученых из Кореи [33] и Саудовской Аравии [34]: и в этих популяциях носители аллеля А значительно реже встречаются среди больных с БК в сравнении со здоровыми людьми. Взаимосвязи между частотой встречаемости и/или фенотипическими проявлениями полиморфизма гена TNF α 308G/A в венгерской когорте пациентов не выявлено [32]. Однако у носителей TNF α 308A отмечено значительное повышение СРБ в активную фазу заболевания в отличие от пациентов, не имеющих данного полиморфизма ($p=0,002$) [32].

В исследовании с похожим дизайном из Испании [35] S. González и соавт. (2003) проанализировали распределение генотипа TNF α 308G/A у 50 пациентов со свищевыми формами БК и у 100 здоровых добровольцев. Обнаружены незначительные различия между частотой данного полиморфизма у пациентов и группы контроля. При этом установлено, что у пациентов-носителей генотипа TNF α 308G/G по сравнению с пациентами с генотипом TNF α 308A/G наблюдалось статистически значимое повышение сывороточного уровня TNF α (58 ± 79 против 8 ± 19 пг/мл, $p < 0,001$) и белков острой фазы воспаления. Впервые выявлено, что пациенты, несущие генетический вариант 308A, имели более высокую частоту артрита (66 против 26%, $p=0,039$). Модель логистической регрессии показала, что у пациентов с полиморфизмом TNF α 308A относительный риск развития артрита составил 5,45 (95% ДИ 1,1–25,6). Авторы пришли к выводу, что полиморфизм TNF α 308A связан с усиленной продукцией TNF α и более выраженной воспалительной активностью, а также повышенным риском развития артрита у пациентов со свищевыми формами БК [35].

S. Cucchiara и соавт. (2007) провели в Италии исследование с участием 186 педиатрических пациентов, страдающих ЯК, и 200 – БК (347 здоровых добровольцев составили группу контроля), где изучили связь полиморфизма гена TNF α 308G/A и ВЗК [36]. Частота аллеля TNF α 308A оказалась значительно выше как у пациентов с БК (15%; ОШ 2,79, $p < 0,01$), так и у пациентов с ЯК (11%; ОШ 1,96, $p < 0,003$) по сравнению с контрольной группой (6%). Носители этого аллеля составляли 27% среди пациентов с БК (ОШ 2,94, $p < 0,01$) и 19% при ЯК (ОШ 1,86, $p=0,015$) по сравнению с 11% контрольной группы. У носителей 308A, страдающих БК, значительно чаще развивалась стероидорезистентность (22 против 8%; ОШ 0,29, $p=0,032$), эти пациенты чаще подвергались хирургическим операциям (35 против 20%; ОШ 2,1, $p=0,035$), чем носители других вариантов полиморфизма. Авторы пришли к выводу, что полиморфизм TNF α 308A играет важную роль в развитии ВЗК и связан с развитием стероидорезистентности, повышением частоты хирургических вмешательств у пациентов с БК [36].

В пилотное исследование из Чехии включена когорта детей от 8 до 18 лет, из которых 46 больных БК, 36 – ЯК и 82 здоровых ребенка [37]. J. Sýkora и соавт. (2006) оценивали влияние TNF α 308G/A на воспалительную активность ВЗК: определяли СРБ, рассчитывали педиатрический индекс Беста – PCDAI, индекс Truelove и анализировали клинические проявления ВЗК. Важно, что дети родились и наблюдались в одном регионе и принадлежали к одной этнической группе. При обработке результатов выявлены существенные различия в распространенности полиморфизма TNF α 308G/A между группами ВЗК ($p < 0,05$), ЯК и здоровым контролем ($p < 0,001$). Частота аллеля TNF α 308A в группе с БК не отличалась от таковой в контроле. При сравнении генетических данных с фенотипическими проявлениями отмечено: частота генотипа TNF α 308G/A была статистически значимо выше у пациентов с тяжелыми формами БК по сравнению с больными с легким течением заболевания ($p < 0,001$) и здоровыми добровольцами ($p < 0,01$). У носителей полиморфизма TNF α 308G/A с БК наблюдалось значительное увеличение СРБ ($p < 0,05$) и PCDAI ($p < 0,05$). Осложнения БК независимо связаны с распределением аллелей (ОШ 12,9, 95% ДИ 1,18–140,81, $p < 0,001$) и уровнем СРБ (ОШ 1,02, 95% ДИ 1,00–1,04, $p < 0,001$). В группе ЯК выявлены существенные различия между средним уровнем СРБ ($p < 0,05$) и активностью заболевания ($p < 0,001$), связанные с полиморфизмом TNF α 308G/A. На основании полученных данных авторы заключили: полиморфизм TNF α 308G/A



может участвовать в изменении фенотипа БК. Данная генетическая вариация связана с интенсивностью воспалительного процесса при обеих формах ВЗК [37].

Что касается российской популяции, опубликованы 2 работы. В исследование Е.Ю. Валуйских и соавт. (2008) включено 119 пациентов из Новосибирска, в том числе 63 с ЯК и 56 с БК. Частота генотипа TNFα308G/A в группе пациентов с ЯК от популяционной не отличалась. Среди пациентов с БК генотип A/A встречался в 7,8 и аллель A в 2,3 раза чаще, чем в общей популяции ($p=0,0001$), что дает основания предположить вклад этого генотипа в развитие заболевания. За счет группы пациентов с БК у больных ВЗК в целом частота аллеля -308A оказалась в 1,7 раза выше, чем в общей популяции ($p=0,0001$) [12]. Данные о связи TNFα308G/A с фенотипическими проявлениями БК авторы не приводят. В другой работе, выполненной в этнически разнородной группе пациентов с БК из Санкт-Петербурга ($n=91$), О.Б. Щукина и соавт. (2015) не обнаружили взаимосвязей между полиморфизмом TNFα308G/A, фенотипическими проявлениями и клиническими исходами [9].

Таким образом, положительная ассоциация частоты носительства полиморфизма TNFα308G/A с распространенностью БК подтверждается лишь в некоторых работах из Европы. Отдельные исследователи говорят о взаимосвязи данного полиморфизма с осложненным течением БК. У пациентов с ЯК отмечается обратная зависимость между TNFα308G/A и течением заболевания. В большинстве работ доказано повышение распространенности данного полиморфизма среди пациентов с ЯК. В то же время положительные взаимосвязи между клиническими проявлениями ЯК и TNFα308G/A выявлены только в исследовании из Венгрии. Причина противоречивых результатов не ясна. Возможное объяснение – малое число наблюдений и генетическая неоднородность групп. Только в единичных публикациях сообщается об учете этнического признака у исследуемых.

Ближний Восток

N. Naderi и соавт. (2014) оценили взаимосвязь частоты встречаемости полиморфизмов гена TNFα, включая -1031, -863, -857, -308G/A, и TNFα238G/A с фенотипическими особенностями этих заболеваний в иранской когорте пациентов [38]. В исследование «случай – контроль» вошли 156 пациентов с ЯК, 50 пациентов с БК и 200 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Взаимосвязи TNFα308G/A и TNFα238G/A с ВЗК не

обнаружено [38]. Сходные результаты в исследованиях с аналогичным дизайном получили другие коллективы из Ирана (M. Bonyadi и соавт., 2014) [39] и Турции (Y. Celik и соавт., 2006) [40].

В исследование, проведенное N. Senhaji и соавт. (2016), включено 510 представителей марокканской популяции: 199 с ВЗК и 311 здоровых добровольцев [41]. Авторы рассматривали взаимосвязь ряда полиморфизмов генов, кодирующих ключевые цитокины в патогенезе ВЗК, в том числе полиморфные варианты TNFα308G/A, с фенотипическими проявлениями этих нозологий. Установлено, что TNFα308G/A встречался чаще у больных с ЯК по сравнению с контролем (30,16 против 16,72%, $p=0,0005$, ОШ 2,15, 95% ДИ 1,39–3,32), ассоциировался с большей распространенностью аллелей AA/AG по сравнению с GG (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,07–3,21, $p=0,02$). Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы гена TNFα вносят вклад в развитие ВЗК у марокканских пациентов [41].

Подобные результаты получены E.S. Al-Meghaiseeb и соавт. (2016) при изучении аналогичной когорты пациентов из Саудовской Аравии [34]. Всего в исследовании участвовали 379 человек: 179 пациентов с ВЗК (84 с ЯК и 95 с БК) и 200 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. При ВЗК генотип TNFα308G/A встречался чаще ($p<0,001$, 95% ДИ 1,66–4,45), а аллель G и генотип GG реже, чем в контрольной группе ($p<0,001$). На основании этого авторы пришли к выводу, что носители генотипа GA более восприимчивы к развитию ВЗК. При стратификации больных ВЗК на подгруппы ЯК и БК отмечена практически идентичная картина при каждой нозологии. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма TNFα не зависели от пола или типа ВЗК (семейного или спорадического) [34].

Таким образом, по данным исследований из стран Ближнего Востока, у пациентов с БК не обнаружено взаимосвязи между распространенностью, клиническими проявлениями заболевания и полиморфизмом TNFα308G/A и TNFα238G/A. Положительная ассоциация частоты TNFα308G/A у пациентов с ЯК доказана в двух исследованиях. Наличие ассоциации упомянутых генетических вариаций с клиническими проявлениями ЯК не подтвердилось.

Восточная Азия

В Китае проведено несколько исследований по изучению роли генетических факторов в развитии ВЗК, в том числе полиморфизмов гена TNFα. Y. Song и соавт. (2005) включили в свое исследование 131 пациента этнической группы хань,



самой многочисленной народности Китая (92%) и Земли (19%) [42]. В группе с ЯК частота аллеля TNFa308G/A составила 8,7%, что значительно выше, чем в группе контроля, – 2% ($p < 0,001$). При этом статистически значимых различий у пациентов с БК и группы контроля по частоте генотипа и частоте аллеля TNFa308 выявлено не было. Кроме того, не обнаружено взаимосвязи частоты полиморфизма TNFa308G/A с возрастом, полом, активностью заболевания [42]. Q. Сао и соавт. (2006) получили аналогичные результаты при исследовании 110 неродственных пациентов этой же этнической группы [43]. Группа ученых из Японии (H. Sashio и соавт., 2002) выявила связь аллеля А с развитием ЯК ($n = 106$, ОШ 4,76, 95% ДИ 1,53–14,74, $p < 0,01$) [44]. И в этих работах положительная ассоциация с частотой встречаемости, тяжестью течения БК не подтвердилась [43, 44].

Роль полиморфизма гена TNFa308G/A в развитии ЯК также рассматривается в метаанализе Z. Lu и соавт. (2008) [45], в который вошли 7 европейских, 2 американских и 6 азиатских исследований, включая 4 работы из Южной Азии. Связи между распространенностью ЯК и частотой SNP TNFa308G/A в общей популяции не обнаружено (ОШ 1,28, 95% ДИ 0,84–1,96, $p = 0,25$). При стратификации данных на регионы выявлена значимая взаимосвязь между полиморфизмом TNFa308G/A и распространенностью ЯК в Южной Азии (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,08–4,77, $p = 0,03$). В исследованиях из Европы (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,42–1,71, $p = 0,65$) и Восточной Азии (ОШ 1,64, 95% ДИ 0,98–2,74, $p = 0,06$) ассоциации между полиморфизмом TNFa308G/A и распространенностью ЯК не найдено. На материале исследований из Южной Азии показано, что генотип TNFa308G/A характеризуется значительным риском развития ЯК [45].

В метаанализ, опубликованный Z. Nan и соавт. (2010), включено 31 исследование с участием представителей азиатской, кавказской и европейской популяций [46]. Авторы не выявили ассоциаций TNFa308G/A с частотой распространенности, клиническими проявлениями БК в стратифицированном анализе для азиатской популяции, но была доказана связь TNFa308G/A с заболеваемостью ЯК, при этом ассоциации с фенотипическими проявлениями этого заболевания не подтвердились, в отличие от исследований с участием представителей европейской популяции [46].

Новая Зеландия

Интересная работа по изучению роли полиморфизма TNFa в популяции населения Кентерберри (Новая Зеландия) принадлежит L.R. Ferguson

и соавт. (2008) [47]. Образцы ДНК 388 пациентов с БК, 405 пациентов с ЯК, 27 пациентов с неопределенным колитом и 201 здорового добровольца скринировали на наличие трех общих полиморфизмов TNFa: -238G/A, -308G/A и -857C/T. Из представленной когорты были исключены пациенты неевропеоидной расы и представители народов маори. Оказалось, что пациенты, несущие аллель -308G/A, имели статистически значимый риск развития тотального ЯК (ОШ 1,91, $\chi^2 = 17,36$, $p = < 0,0001$) и повышенный риск необходимости колэктомии (ОШ 1,57, $\chi^2 = 4,34$, $p < 0,037$). Проведенный авторами метаанализ 16 исследований из разных частей мира показал 8 положительных и 8 отрицательных результатов по вкладу исследуемых аллелей в риск развития ВЗК, что, несомненно, обуславливает необходимость дальнейших углубленных исследований [47].

Заключение

Создание моноклональных антител, блокирующих биологическую активность TNFa, и опыт их клинического применения вызвали интерес ученых во всем мире, который проявляется большим количеством исследований гена этого цитокина. Согласно данным, полученным различными исследовательскими центрами, оказалось, что полиморфизм TNFa238G/A не связан с заболеваемостью и клиническими проявлениями ВЗК. Несмотря на противоречивые результаты, остается несомненным вклад полиморфизма TNFa308G/A в развитие ЯК и БК. Интересно, что у жителей Восточной Азии и Новой Зеландии положительная ассоциация TNFa308G/A с заболеваемостью ЯК продемонстрирована большинством работ, тогда как в Европе и на Ближнем Востоке она подтверждается отдельными авторами. В проанализированных нами источниках, за исключением одной работы на кентерберрийской популяции, не сообщается об ассоциации TNFa308G/A с клиническими проявлениями ЯК. Таким образом, роль TNFa308G/A доказана только в этиологии ЯК. Различия в результатах исследований из одного географического региона, предположительно, объясняются генетической неоднородностью исследуемых групп – лишь в единичных исследованиях подбор резидентов осуществляли с учетом этнического признака. Для более глубокого понимания роли полиморфизма исследуемых генов в этиопатогенезе ВЗК, поиска новых мишеней для подбора персонализированной лекарственной терапии, идентификации пациентов с вероятным прогнозом хирургического лечения необходимо продолжение исследований в однородных этнических группах. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.В. Жилин – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Е.Ю. Чашкова – концепция статьи, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи; А.А. Жилина – дизайн статьи, редактирование текста; Б.С. Пушкарев – анализ материала, редактирование текста; Н.С. Коротаева – поиск и анализ источников литературы. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
3. Yamamoto-Furusako JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, Marroquín-Jiménez V, García-Figueroa R, Jaramillo-Buendía C, Miranda-Cordero RM, Valenzuela-Pérez JA, Cortes-Aguilar Y, Jacobo-Karam JS, Bermudez-Villegas EF; EPIMEX Study Group. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291. doi: 10.1097/MD.00000000000016291.
4. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17. doi: 10.1038/nature10209.
5. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lémann M, Levine A, Libiouille C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhart AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Tokvist L, Gazouli M, Anagnou NP, Karlsen TH, Kupcinskas L, Svntoraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JI, Mathew CG, Griffiths AM, Geary R, Ahmad T, Brant SR, Chamaillard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annes V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*. 2011;43(3):246–52. doi: 10.1038/ng.764.
6. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России, Общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом [Интернет]. 2013. Доступно на: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_yk_v16.pdf.
7. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России, Общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с болезнью Крона. 2013. Доступно на: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf.
8. Коненков ВИ, Смольникова МВ. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. *Медицинская иммунология*. 2003;5(1–2):11–28.
9. Щукина ОБ, Собко ВЮ, Горбачева ДШ, Григорян ВВ, Насыхова ЮА, Васильев СВ. Прогнозирование хирургического лечения болезни Крона. *Колопроктология*. 2015;4(54):33–40.
10. Насыхова ЮА, Семенов НВ, Харитонов АГ, Иващенко ТЭ, Щукина ОБ, Барановский АЮ, Баранов ВС. Анализ полиморфизма генов NOD2/CARD15 и TNFα у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Молекулярная медицина*. 2010;(3):32–7.
11. Сташкевич ДС, Бурмистрова АЛ, Кобеляцкая АА. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNFα у больных неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2016;4. Доступно на: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25083>.
12. Валуцких ЕЮ, Светлова ИО, Курилович СА, Осипенко МФ, Максимов ВН, Воевода МИ. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;18(6):68–75.
13. Сташкевич ДС, Бурмистрова АЛ, Иванова ЕЛ, Тимофеева СВ, Сорокин АВ, Шамурова ЮЮ. Ассоциация полиморфизма промоторной области гена IL-10 с предрасположенностью к синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012;4(41):245–6.
14. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Vamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.
15. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett*. 2002;9(3):211–23. doi: 10.2174/0929866023408779.
16. Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinozaki J, Mitsui A, Kajira T, Suzuki M, Takazoe M. Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):394–405. doi: 10.1007/s00535-014-0981-8.
17. Макейкина МА, Ливзан МА. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практическая медицина*. 2012;9(65):133–6.
18. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol*



- Ther. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.
19. Nourian M, Chaleshi V, Pishkar L, Azimzadeh P, Baradaran Ghavami S, Balaii H, Alinaghi S, Shahrokh S, Asadzadeh Aghdaei H, Zali MR. Evaluation of tumor necrosis factor (TNF)- α mRNA expression level and the rs1799964 polymorphism of the TNF- α gene in peripheral mononuclear cells of patients with inflammatory bowel diseases. *Biomed Rep.* 2017;6(6):698–702. doi: 10.3892/br.2017.908.
 20. Rahbar Kafshboran H, Bonyadi M, Miri H, Haghi M, Nikravesh A, Abdolmohammadi R, Hossein Somi M, Khoshbaten M. Association of TNF- α -857 Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease in a Group of Iranian Azeri Individuals. *Middle East J Dig Dis.* 2014;6(1):28–31.
 21. Ladic A, Bozina N, Cukovic-Cavka S, Krznicaric Z. AZA-related toxicity isn't aggravated by concomitant drugs in IBD patients. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S373. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.699.
 22. Zalicko P, Stefanovics J, Erts R, Rovite V, Klovins J, Pukitis A, Stradins P. Unexplained higher frequency of mutant thiopurine S-methyltransferase genotypes in inflammatory bowel disease patients of Latvia population. *J Crohns Colitis.* 2019;13 Suppl 1:S537. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy222.950.
 23. Piñero P, Juanola O, Gutiérrez A, Zapter P, Giménez P, Steinert A, Sempere L, Gonzalez-Navajas JM, Niess J, Francés R. IL-26 genetic polymorphisms impair cytokine response to bacterial DNA translocation and increase anti-TNF consumption in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S115–6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.202.
 24. Hart A, Li K, Gasink C, Jacobstein D, Brodmerkel C. Genome-wide association study of baseline disease characteristics and response to Ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.083.
 25. Buisson A, Vazeille E, Ouchchane L, Goutte M, Hugot GP, Dubois A, Minet Quinard R, Bouvier D, Bommelaer G, Barnich N. Macrophages from Crohn's disease patients showed a defect to control adherent-invasive *Escherichia coli* replication influenced by genetic host factors. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S77. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.123.
 26. Zipperlen K, Peddle L, Melay B, Hefferton D, Rahman P. Association of TNF-alpha polymorphisms in Crohn disease. *Hum Immunol.* 2005;66(1):56–9. doi: 10.1016/j.humimm.2004.10.004.
 27. Cantor MJ, Nickerson P, Bernstein CN. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1134–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40979.x.
 28. Cadena-Sandoval D1, Alemán-Ávila I, Barbosa-Cobos RE, Becerril-Mendoza LT, Fragoso JM, Ramírez-Bello J. Tumor necrosis factor (TNF) and TNFR1 polymorphisms are not risk factors for rheumatoid arthritis in a Mexican population. *Mol Biol Rep.* 2018;45(3):227–32. doi: 10.1007/s11033-018-4155-2.
 29. Ramírez-Bello J, Cadena-Sandoval D, Mendoza-Rincón JF, Barbosa-Cobos RE, Sánchez-Muñoz F, Amezcua-Guerra LM, Sierra-Martínez M, Jiménez-Morales S. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus susceptibility or lupus nephritis in Mexican patients. *Immunol Res.* 2018;66(3):348–54. doi: 10.1007/s12026-018-8993-8.
 30. Chen L, Huang Z, Liao Y, Yang B, Zhang J. Association between tumor necrosis factor polymorphisms and rheumatoid arthritis as well as systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(3):e7927. doi: 10.1590/1414-431X20187927.
 31. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Zuñiga J, Granados J. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the HLA-DRB1 locus in Mexican mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett.* 2004;95(1):31–5. doi: 10.1016/j.imlet.2004.05.015.
 32. Vatay A, Bene L, Kovács A, Prohászka Z, Szalai C, Romics L, Fekete B, Karádi I, Füst G. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics.* 2003;55(4):247–52. doi: 10.1007/s00251-003-0575-8.
 33. Kim TH, Kim BG, Shin HD, Kim CG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol.* 2003;42(5):377–86. Korean.
 34. Al-Meghaiseeb ES, Al-Robayan AA, Al-Otaibi MM, Arfin M, Al-Asmari AK. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res.* 2016;9:133–40. doi: 10.2147/JIR.S101225.
 35. González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Fuentes D, Niño P, Cadahía V, Saro C, Dieguez MA, López-Larrea C. TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1101–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07416.x.
 36. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Inca R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, DeAngelis GL, Guagnozzi D, Bascietto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annesse V; Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):171–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31802c41f3.
 37. Sýkora J, Subrt I, Didek P, Siala K, Schwarz J, Machalová V, Varvarovská J, Pazdiora P, Požler O, Stozický F. Cytokine tumor necrosis factor-alpha A promoter gene polymorphism at position -308 G-->A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):479–87. doi: 10.1097/01.mpg.0000221917.80887.9e.
 38. Naderi N, Farnood A, Dadaei T, Habibi M, Balaii H, Firouzi F, Mahban A, Soltani M, Zali M. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms with Inflammatory Bowel Disease in Iran. *Iran J Public Health.* 2014;43(5):630–6.
 39. Bonyadi M, Abdolmohammadi R, Jahanafrooz Z, Somy MH, Khoshbaten M. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(2):108–12. doi: 10.4103/1319-3767.129475.
 40. Celik Y, Dagli U, Kiliç MY, Törüner M, Ozen SC, Ozkan M, Soykan I, Cetinkaya H, Ulker A, Ozden A, Bozdayi AM. Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(5):559–65. doi: 10.1080/00365520500349523.
 41. Senhaji N, Serrano A, Badre W, Serbati N, Karkouri M, Zaid Y, Nadifi S, Martin J. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort. *Genes Immun.* 2016;17(1):60–5. doi: 10.1038/gene.2015.52.
 42. Song Y, Wu KC, Zhang L, Hao ZM, Li HT, Zhang LX, Qiao TD, Li CN, Fan DM. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin J Dig Dis.* 2005;6(4):170–4. doi: 10.1111/j.1443-9573.2005.00226.x.
 43. Cao Q, Zhu Q, Wu ML, Hu WL, Gao M, Si JM. Genetic susceptibility to ulcerative colitis in the Chinese Han ethnic population: association with TNF polymorphisms. *Chin Med J (Engl).* 2006;119(14):1198–203.



44. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.

45. Lu Z, Chen L, Li H, Zhao Y, Lin L. Effect of the polymorphism of tumor necrosis factor-alpha-308 G/A gene promoter on the susceptibility to ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion*. 2008;78(1):44–51. doi: 10.1159/000158605.

46. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol*

Ther. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.

47. Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, Geary RB, Barclay ML, Demmers P, McCulloch A, Han DY. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol*. 2008;14(29):4652–61. doi: 10.3748/wjg.14.4652.

References

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
3. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, Marroquín-Jiménez V, García-Figueroa R, Jaramillo-Buendía C, Miranda-Cordero RM, Valenzuela-Pérez JA, Cortes-Aguilar Y, Jacobo-Karam JS, Bermudez-Villegas EF; EPIMEX Study Group. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291. doi: 10.1097/MD.00000000000016291.
4. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17. doi: 10.1038/nature10209.
5. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lémann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgers P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhart AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Torkvist L, GZouli M, Anagnou NP, Karlsen TH, Kupcinskas L, Sven-
6. Russian Gastroenterological Association, Association for the Study of Inflammatory Bowel Diseases through the Association of Russian Coloproctologists. Clinical guidelines for diagnostics and treatment of adult patients with ulcerative colitis. [Internet]. 2013. Russian. Available from: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_yk_v16.pdf.
7. Russian Gastroenterological Association, Association for the Study of Inflammatory Bowel Diseases through the Association of Russian Coloproctologists. Clinical guidelines for diagnostics and treatment of adult patients with Crohn's disease. [Internet]. 2013. Russian. Available from: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf.
8. Kononov VI, Smolnikova MV. Structure and Functional Importance of Allelic Polymorphism of Human Cytokine Genes and Their Receptors. *Medical Immunology (Russia)*. 2003;5(1–2):11–28. Russian.
9. Shchukina O, Sobko V, Gorbacheva D, Grigorian V, Nasykhova J, Vasiljev S. Prediction of the surgery in Crohn's disease. *Koloproctologiya [Coloproctology]*. 2015;4(54):33–40. Russian.
10. Nasykhova YuA, Semenov NV, Kharitonov AG, Ivashchenko TE, Baranovsky AYU, Baranov VS. Analysis of polymorphism of NOD2/CARD15 and TNFA genes in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Molecular Medicine*. 2010;(3):32–7. Russian.
11. Stashkevich DS, Burmistrova AL, Kobelyatskaya AA. Polymorphism of proinflammatory cytokines IL-1β, IL-6, TNFα genes in patients with ulcerative colitis in Russian population of Chelyabinsk region. *Modern Problems of Science and Education [Internet]*. 2016;4. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25083>.
12. Valuyskikh YeYu, Svetlova IO, Kurilovich SA, Osipenko MF, Maximov VN, Voyevoda MI. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;18(6):68–75. Russian.
13. Stashkevich DS, Burmistrova AL, Ivanova EL, Timopheeva SV, Sorokin AV, Shamurova JJ. The association of IL-10 promoter polymorphism with susceptibility to irritable bowel syndrome at Russians, living in Chelyabinsk region. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2012;4(41):245–6. Russian.
14. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.
15. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett*. 2002;9(3):211–23. doi: 10.2174/0929866023408779.
16. Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinozaki J, Mitsui A, Kajiuura T, Suzuki M, Takazoe M. Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):394–405. doi: 10.1007/s00535-014-0981-8.
17. Makeykin MA, Livzan MA. Genetic prognostic factors of course of nonspecific ulcerative colitis. *Practical Medicine*. 2012;9(65):133–6. Russian.
18. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.



19. Nourian M, Chaleshi V, Pishkar L, Azimzadeh P, Baradaran Ghavami S, Balaii H, Alinaghi S, Shahrokh S, Asadzadeh Aghdaei H, Zali MR. Evaluation of tumor necrosis factor (TNF)- α mRNA expression level and the rs1799964 polymorphism of the TNF- α gene in peripheral mononuclear cells of patients with inflammatory bowel diseases. *Biomed Rep.* 2017;6(6):698–702. doi: 10.3892/br.2017.908.
20. Rahbar Kafshboran H, Bonyadi M, Miri H, Haghi M, Nikravesh A, Abdolmohammadi R, Hossein Somi M, Khoshbaten M. Association of TNF- α -857 Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease in a Group of Iranian Azeri Individuals. *Middle East J Dig Dis.* 2014;6(1):28–31.
21. Ladic A, Bozina N, Cukovic-Cavka S, Krznicaric Z. AZA-related toxicity isn't aggravated by concomitant drugs in IBD patients. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S373. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.699.
22. Zalitzko P, Stefanovics J, Erts R, Rovite V, Klovins J, Pukitis A, Stradins P. Unexplained higher frequency of mutant thiopurine S-methyltransferase genotypes in inflammatory bowel disease patients of Latvia population. *J Crohns Colitis.* 2019;13 Suppl 1:S537. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy222.950.
23. Piñero P, Juanola O, Gutiérrez A, Zapater P, Giménez P, Steinert A, Sempere L, Gonzalez-Navajas JM, Niess J, Francés R. IL-26 genetic polymorphisms impair cytokine response to bacterial DNA translocation and increase anti-TNF consumption in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S115–6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.202.
24. Hart A, Li K, Gasink C, Jacobstein D, Brodmerkel C. Genome-wide association study of baseline disease characteristics and response to Ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.083.
25. Buisson A, Vazeille E, Ouchchane L, Goutte M, Hugot GP, Dubois A, Minet Quinard R, Bouvier D, Bommelaer G, Barnich N. Macrophages from Crohn's disease patients showed a defect to control adherent-invasive *Escherichia coli* replication influenced by genetic host factors. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S77. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.123.
26. Zipperlen K, Peddle L, Melay B, Hefferton D, Rahman P. Association of TNF-alpha polymorphisms in Crohn disease. *Hum Immunol.* 2005;66(1):56–9. doi: 10.1016/j.humimm.2004.10.004.
27. Cantor MJ, Nickerson P, Bernstein CN. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1134–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40979.x.
28. Cadena-Sandoval D1, Alemán-Ávila I, Barbosa-Cobos RE, Becerril-Mendoza LT, Fragoso JM, Ramírez-Bello J. Tumor necrosis factor (TNF) and TNFR1 polymorphisms are not risk factors for rheumatoid arthritis in a Mexican population. *Mol Biol Rep.* 2018;45(3):227–32. doi: 10.1007/s11033-018-4155-2.
29. Ramírez-Bello J, Cadena-Sandoval D, Mendoza-Rincón JF, Barbosa-Cobos RE, Sánchez-Muñoz F, Amezcua-Guerra LM, Sierra-Martínez M, Jiménez-Morales S. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus susceptibility or lupus nephritis in Mexican patients. *Immunol Res.* 2018;66(3):348–54. doi: 10.1007/s12026-018-8993-8.
30. Chen L, Huang Z, Liao Y, Yang B, Zhang J. Association between tumor necrosis factor polymorphisms and rheumatoid arthritis as well as systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(3):e7927. doi: 10.1590/1414-431X20187927.
31. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Zuñiga J, Granados J. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the HLA-DRB1 locus in Mexican mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett.* 2004;95(1):31–5. doi: 10.1016/j.imlet.2004.05.015.
32. Vatay A, Bene L, Kovács A, Prohászka Z, Szalai C, Romics L, Fekete B, Karádi I, Füst G. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics.* 2003;55(4):247–52. doi: 10.1007/s00251-003-0575-8.
33. Kim TH, Kim BG, Shin HD, Kim JW, Kim CG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol.* 2003;42(5):377–86. Korean.
34. Al-Meghaiseeb ES, Al-Robayan AA, Al-Otaibi MM, Arfin M, Al-Asmari AK. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res.* 2016;9:133–40. doi: 10.2147/JIR.S101225.
35. González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Fuentes D, Niño P, Cadahía V, Saro C, Dieguez MA, López-Larrea C. TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1101–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07416.x.
36. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Inca R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, DeAngelis GL, Guagnozzi D, Basci-etto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annesse V; Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):171–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31802c41f3.
37. Sýkora J, Subrt I, Didek P, Siala K, Schwarz J, Machalová V, Varvarovská J, Pazdiora P, Pozler O, Stozický F. Cytokine tumor necrosis factor-alpha A promoter gene polymorphism at position -308 G-->A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):479–87. doi: 10.1097/01.mpg.0000221917.80887.9e.
38. Naderi N, Farnood A, Dadaei T, Habibi M, Balaii H, Firouzi F, Mahban A, Soltani M, Zali M. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms with Inflammatory Bowel Disease in Iran. *Iran J Public Health.* 2014;43(5):630–6.
39. Bonyadi M, Abdolmohammadi R, Jahanafrooz Z, Somy MH, Khoshbaten M. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(2):108–12. doi: 10.4103/1319-3767.129475.
40. Celik Y, Dagli U, Kiliç MY, Törüner M, Ozen SC, Ozkan M, Soykan I, Cetinkaya H, Ulker A, Ozden A, Bozdayi AM. Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(5):559–65. doi: 10.1080/00365520500349523.
41. Senhaji N, Serrano A, Badre W, Serbati N, Karkouri M, Zaid Y, Nadifi S, Martin J. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort. *Genes Immun.* 2016;17(1):60–5. doi: 10.1038/gene.2015.52.
42. Song Y, Wu KC, Zhang L, Hao ZM, Li HT, Zhang LX, Qiao TD, Li CN, Fan DM. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin J Dig Dis.* 2005;6(4):170–4. doi: 10.1111/j.1443-9573.2005.00226.x.
43. Cao Q, Zhu Q, Wu ML, Hu WL, Gao M, Si JM. Genetic susceptibility to ulcerative colitis in the Chinese Han ethnic population: association with TNF polymorphisms. *Chin Med J (Engl).* 2006;119(14):1198–203.
44. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunol*



genetics. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.

45. Lu Z, Chen L, Li H, Zhao Y, Lin L. Effect of the polymorphism of tumor necrosis factor-alpha-308 G/A gene promoter on the susceptibility to ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion*. 2008;78(1):44–51. doi: 10.1159/000158605.

46. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.

47. Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, Gearry RB, Barclay ML, Demmers P, McCulloch A, Han DY. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol*. 2008;14(29):4652–61. doi: 10.3748/wjg.14.4652.

The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups

I.V. Zhilin^{1,2} • E.Yu. Chashkova² • A.A. Zhilina³ • B.S. Pushkarev³ • N.S. Korotaeva²

This literature review deals with specifics of the natural course of inflammatory bowel disease (IBD) in patients from various ethnic groups and -308G/A and -238G/A promoter polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene. The search in PubMed, Medline, Elibrary.ru databases has led to identify in total 20 studies, including 2 meta-analyses, on the role of TNF- α -308G/A and -238G/A gene polymorphism in the etiology and pathophysiology of IBD. The TNF- α -308G/A polymorphism is associated with increased secretion of this proinflammatory cytokine, whereas the TNF- α -238G/A genotype is characterized by reduced TNF- α secretion. A number of studies have shown an association between TNF- α -308G/A gene polymorphism and severe course of IBD, requiring more active treatment of patients (cytostatics, corticosteroids, biological agents). Some investigators have found that the patients carriers of TNF- α -308G/A had a higher probability of surgical interventions. The association between TNF- α -308G/A and the phenotypic characteristics of IBD has been identified in studies performed in Europe, Asia, and Russia. The association of this polymorphism with the prevalence of ulcerative colitis has been proven in some studies, in particular, in the Asian population. Similar associations have been noted in few publications originating from Europe and North America, while some studies have found no links between TNF- α -308G/A, -238G/A, and

the course of IBD. TNF- α -238G/A gene polymorphism has not shown any significance for the prevalence and course of ulcerative colitis and Crohn's disease. One can assume that the differences in the study results arising from one and the same geographical area are related to genetic heterogeneity of the study groups, phenotypic variances between the study subjects, as well as relatively small sample sizes. Currently, the search for genetic, biochemical and other prognostic criteria for IBD course is in progress. There are studies in progress to investigate the mechanisms of transformation of the genetic information into the particulars of ulcerative colitis and Crohn's disease manifestations, with consideration of ethnicity.

Key words: inflammatory bowel disease, TNF- α gene polymorphism, ethnic groups

For citation: Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Pushkarev BS, Korotaeva NS. The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):548–58. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.

Received 16 July 2019; revised 12 November 2019; accepted 13 November 2019; published online 22 November 2019

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

I.V. Zhilin, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing; E.Yu. Chashkova, the paper concept, literature search and analysis, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; A.A. Zhilina, text editing; B.S. Pushkarev, data analysis, text editing; N.S. Korotaeva, literature search and analysis. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Ivan V. Zhilin – MD, Proctologist, Surgeon¹; Postgraduate student²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>
✉ 14–411 Balyabina ul., Chita, 672000, Russian Federation. Tel.: +7 (914) 482 92 81.
E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

Elena Yu. Chashkova – MD, PhD, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Albina A. Zhilina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Advanced Studies and Postgraduate Education²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Boris S. Pushkarev – Junior Research Fellow, Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4524-006X>

Nataliia S. Korotaeva – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

¹Chita Regional Clinical Hospital; 7 Kokhanskogo ul., Chita, 672038, Russian Federation

²Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

³Chita State Medical Academy; 39a Gor'kogo ul., Chita, 672000, Russian Federation



Обзор

Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.¹ • Мороз Е.В.² • Крюков Е.В.²

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 109 29 10.
E-mail: aekarat@yandex.ru

Мороз Елена Викторовна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением²

Крюков Евгений Владимирович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник госпиталя²

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) даже при кратковременном использовании способны вызывать осложнения со стороны тонкой кишки с развитием эрозий, язв и хронического воспаления слизистой оболочки. Видеокапсульная эндоскопия позволяет выявлять такие изменения у 20–55% принимавших неселективные НПВП в течение 2–4 недель. Патогенез НПВП-энтеропатии связан со снижением репаративного потенциала слизистой оболочки и нарушениями микробного равновесия тонкой кишки. В реальной практике НПВП-энтеропатия обычно протекает бессимптомно, манифестные формы – кровотечения, перфорации и кишечная непроходимость – отмечаются довольно редко (примерно 0,3 эпизода на 100 пациентов/лет). Основным проявлением НПВП-энтеропатии становится хроническая железодефицитная

анемия. Для лечения НПВП-энтеропатии обсуждается использование ребамипида, сульфасалазина, месалазина и рифаксимина, для профилактики – преимущественное использование коксибов, применение ребамипида и пробиотиков.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-энтеропатия, ребамипид, рифаксимин, пробиотики

Для цитирования: Каратеев АЕ, Мороз ЕВ, Крюков ЕВ. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):559–67. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.

Поступила 05.07.2019; принята к публикации 30.08.2019; опубликована онлайн 24.09.2019

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

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»; 105094, г. Москва, Госпитальная пл., 3, Российская Федерация

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были и остаются наиболее популярным в мире классом обезболивающих средств. Они активно используются для купирования боли при травмах, хирургических операциях, при онкологических заболеваниях, головной боли напряжения, мигрени и дисменорее. Особое место НПВП занимают в комплексной терапии ревматических заболеваний, играя роль основного инструмента контроля хронической боли, а при спондилоартритах – патогенетического средства «первой линии», замедляющего прогрессирование поражения аксиального скелета [1]. В США, по данным за 2010 г., НПВП регулярно использовали более 29 млн жителей (12,1% от всего населения страны), при этом с 2005 г. потребление этих лекарств возросло более чем на 40% [2]. В Великобритании

ежегодно выписывается свыше 17 млн рецептов на анальгетики, основную долю которых составляют НПВП [3]. В нашей стране в 2013 г. было реализовано 103 777 084 упаковки препаратов этого класса [1].

НПВП – удобное и доступное, но небезопасное средство. НПВП могут вызывать различные неблагоприятные реакции, среди которых наиболее часто отмечается развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 4]. Учитывая повсеместное применение НПВП, эти осложнения представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему [1, 4, 5]. Так, за 2008–2011 гг. в США было зафиксировано 133 210 случаев серьезных неблагоприятных реакций, связанных с НПВП [6]. Прием данных препаратов повышает опасность желудочно-кишечных кровотечений более чем в 4 раза (0,5–1,5 эпизода

на 100 пациентов в год) и удваивает риск гибели от этой причины у «пользователей» НПВП в сравнении с общей популяцией [1, 4]. В частности, R. Thomsen и соавт. показали, что желудочно-кишечное кровотечение, вызванное приемом НПВП, приводит к летальному исходу у каждого десятого, а перфорация ЖКТ – у каждого третьего пациента [7, 8].

НПВП оказывают негативное влияние на все отделы ЖКТ, вызывая нарушение функции и повреждение слизистой оболочки (СО) с развитием эрозий и язв, а они могут стать причиной кровотечения и перфорации. Эти осложнения наиболее известны для желудка и двенадцатиперстной кишки, однако поражения нижележащих отделов ЖКТ – тонкой и толстой кишки – также возникают довольно часто и имеют серьезное клиническое значение, хотя и значительно хуже диагностируются [1, 4].

Цель настоящего обзора – представить ключевые аспекты проблемы поражения тонкой кишки, возникающего на фоне приема НПВП. По нашему мнению, данная тема, до настоящего времени недостаточно освещенная в отечественной медицинской литературе, должна иметь интерес для многих практикующих врачей.

Определение и клиническая характеристика

Для описания поражения тощей и подвздошной кишки, возникающего на фоне приема НПВП, широко используется термин «НПВП-энтеропатия». Эта патология может вызывать острые, угрожающие жизни осложнения, такие как интенсивное кишечное кровотечение, перфорация и кишечная непроходимость. Но наиболее часто она проявляется оккультной кровопотерей, становящейся причиной хронической железодефицитной анемии (ЖДА) [1, 4, 9, 10], которая, в свою очередь, существенно ухудшает состояние пациентов, особенно при наличии коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хроническая ЖДА определяет значительное уменьшение кислородной емкости крови и приводит к снижению эффективного кровоснабжения внутренних органов (прежде всего миокарда), что увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, развития и прогрессирования сердечной недостаточности [1, 4, 10–12].

НПВП-энтеропатия не имеет характерных клинических и эндоскопических признаков. По данным видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ), энтероскопии и анализа секционного материала, в подавляющем большинстве случаев

повреждения СО при НПВП-энтеропатии представляют собой геморрагии, эрозии или небольшие (до 3–5 мм в диаметре) неглубокие язвы [1, 4, 9, 10]. Единственной специфичной для НПВП-энтеропатии патологией следует считать формирование тонких, от 2 до 7 мм толщиной, циркулярных стриктур, преимущественно возникающих в подвздошной кишке («диафрагмы»). Будучи следствием хронического воспаления с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и фиброзом, они диагностируются достаточно редко. Циркулярные стриктуры могут стать причиной кишечной непроходимости или задержки капсулы при проведении ВКЭ [13, 14].

НПВП-индуцированные эрозии и язвы тощей и подвздошной кишки обычно не проявляются какими-либо субъективными симптомами. Это было показано в серии исследований, в которых изучали развитие НПВП-энтеропатии у здоровых добровольцев [15, 16]. Иногда первым проявлением НПВП-энтеропатии становится кишечное кровотечение или клиника перфорации кишки. Однако в большинстве случаев диагноз НПВП-энтеропатии может быть заподозрен при развитии у пациента желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза (когда эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия не позволяют определить его источник) или при выявлении ЖДА и гипоальбуминемии на фоне длительного приема НПВП [1, 4, 9, 10].

Частота

Оценка реальной частоты данной патологии затруднена, поскольку широко варьируется в зависимости от изучаемой популяции и метода визуализации патологии тонкой кишки. Так, M.C. Allison и соавт. [17] оценили результаты аутопсии 713 больных, из которых 249 не менее 6 месяцев до момента гибели принимали НПВП. У 8,6% из числа принимавших НПВП были выявлены язвы тонкой кишки, при этом у 3 из них перфорация тонкой кишки стала непосредственной причиной летального исхода. Среди принимавших НПВП язвы тонкой кишки были обнаружены лишь у 0,6%.

Весьма показательны данные, полученные в ходе крупнейшего исследования безопасности НПВП – программы MEDAL. В течение не менее 1,5 года 34700 больных остеоартритом и ревматоидным артритом получали эторикоксиб 60 или 90 мг/сут либо диклофенак 150 мг/сут. Частота опасных осложнений со стороны кишечника, возникших в период лечения, составила в группах приема эторикоксиба и диклофенака



0,38 и 0,32 на 100 пациентов/год: кровотечение возникло у 0,29 и 0,34% пациентов, перфорации у 0,12 и 0,14%, кишечная непроходимость у 0,09 и 0,11%, дивертикулит у 0,17 и 0,19%, язвы у 0,02 и 0,06% соответственно. Следует отметить, однако, что большинство осложнений приходилось на дистальные отделы ЖКТ – в частности, 40% кровотечений и 80% перфораций были связаны с дивертикулами толстой кишки [18].

Для определения частоты НПВП-энтеропатии была проведена серия работ с участием добровольцев, которые в течение 2–4 недель получали различные НПВП. Поражение тонкой кишки оценивалось с помощью ВКЭ, которую выполняли до и после курса терапии. Согласно полученным данным, частота видимых изменений СО (эрозий и язв) составляла от 15% на фоне приема селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2 (коксибов) до 55% на фоне приема неселективных НПВП (Н-НПВП) [1, 4, 9, 10]. В качестве примера можно привести работу J. Goldstein и соавт. [15]: после первичного обследования 413 здоровых добровольцев для участия в рандомизированном клиническом исследовании были отобраны 356 человек, у которых при ВКЭ не было выявлено какой-либо патологии тонкой кишки. Из них были сформированы 3 группы: в первой добровольцы получали цефекоксид 400 мг, во второй – напроксен 1000 мг и омепразол 20 мг, в третьей – плацебо. Повторная ВКЭ, которая проводилась спустя 2 недели, показала, что в группе приема цефекоксида поражение СО тонкой кишки возникло у 16% добровольцев, в группе напроксена – у 55% ($p < 0,001$). При этом в группе приема плацебо видимые изменения СО тонкой кишки были выявлены лишь у 7% добровольцев ($p < 0,05$).

В еще одном исследовании J. Goldstein и соавт. [16] ВКЭ была проведена 408 добровольцам, которые в течение 2 недель получали цефекоксид, ибупрофен и омепразол или плацебо. Доля тех, у кого отмечалось хотя бы одно видимое повреждение СО тонкой кишки, составила 7,1, 25,9 и 6,4% соответственно. Дополнительно оценивался биохимический маркер кишечного воспаления – уровень фекального кальпротектина. По сравнению с исходным уровнем его динамика составила $14,3 \pm 190,9$ у принимавших цефекоксид, $115,8 \pm 166,6$ – ибупрофен и $13,9 \pm 83,0$ мкг/мл – плацебо ($p < 0,001$).

В реальной практике у больных, регулярно принимающих НПВП, патология тонкой кишки имеет более тяжелый характер. Так, I. Tacheci и соавт. [19] провели ВКЭ 37 больным ревматоидным

артритом, которые не менее месяца принимали НПВП и у которых было отмечено снижение гемоглобина и/или положительный тест на скрытую кровь в кале. Поражение СО тонкой кишки диагностировали у 25 (68%) пациентов; небольшие изменения (гиперемия или единичные эрозии) – у 18 (49%), умеренно выраженные (10–20 эрозий) – у 4 (11%), а серьезные (> 20 эрозий или язвы) – у 3 (8%). L. Maiden и соавт. [20] оценили состояние СО тонкой кишки у 120 больных ревматическими заболеваниями, регулярно принимавших Н-НПВП, и у 40 пациентов, принимавших коксибы. Результаты ВКЭ показали наличие эрозий и язв у 29 и 22% больных соответственно. При этом среди пациентов, принимавших Н-НПВП, у 2 были выявлены диафрагмо-подобные стриктуры, а у 4 – признаки кровотечения.

Оценить частоту развития ЖДА, которая может быть связана с поражением тонкой кишки, можно по результатам двух рандомизированных клинических исследований – CONDOR и PRECISION. В первом из них 4481 больной ревматоидным артритом и остеоартритом, имевший факторы риска осложнений со стороны ЖКТ (возраст ≥ 60 лет и/или язвенный анамнез), но не инфицированный *Helicobacter pylori*, в течение 6 месяцев получал цефекоксид 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут и омепразол 20 мг/сут. Частота ЖДА, развитие которой можно было бы связать с поражением ЖКТ, составила на момент окончания исследования 0,45 и 2,4% соответственно [21].

В ходе рандомизированного клинического исследования PRECISION 24081 больной остеоартритом и ревматоидным артритом с высоким кардиоваскулярным риском в течение в среднем $20,3 \pm 16,0$ месяца получал цефекоксид от 100 до 200 мг 2 раза в сутки, ибупрофен от 600 до 800 мг 3 раза в сутки, напроксен от 375 до 500 мг 2 раза в сутки. Всем пациентам на период приема НПВП был назначен эзомепразол 20–40 мг/сут. В итоге частота развития ЖДА составила 0,4, 0,9 и 0,8% соответственно [22].

Патогенез

Основной фармакологической «мишенью» всех НПВП, как Н-НПВП, так и коксибов, выступает фермент ЦОГ-2, ответственный за синтез провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂, в области повреждения и воспаления. Однако Н-НПВП, блокируя ЦОГ-2, в большей или меньшей степени подавляют активность близкого по структуре фермента ЦОГ-1, широко представленного в СО ЖКТ и отвечающего за

постоянный синтез ПГ, оказывающих цитопротективное действие. Блокада ЦОГ-1 приводит к снижению активной микроциркуляции в подслизистой оболочке и уменьшению темпов регенерации эпителиоцитов. Снижение защитного потенциала СО создает предпосылки для ее повреждения агрессивными компонентами химуса, содержащего протеолитические ферменты, желчные и жирные кислоты, различные бактерии и продукты их метаболизма, ксенобиотики и др. Значение блокады ЦОГ-1 подтверждается развитием эрозий и язв тонкой кишки у 40–50% пациентов на фоне приема низких доз ацетилсалициловой кислоты, которая является селективным ингибитором ЦОГ-1 [23–25].

Однако блокада ЦОГ-2 также может играть важную патогенетическую роль при развитии НПВП-энтеропатии, ведь активность этого фермента необходима для стимуляции репарации в поврежденных участках СО. ЦОГ-2 не только синтезирует ПГ, но и принимает участие в образовании ряда других эйкозаноидов, в частности, резолвинов, марезинов и протектинов, обладающих мощным противовоспалительным потенциалом. Этим может объясняться негативное действие на СО тонкой кишки коксибов, которые в терапевтических дозах практически не подавляют ЦОГ-1 [23–25].

Все НПВП, за исключением ацетилсалициловой кислоты и напроксена, способны оказывать протромботическое действие. Это связано с блокадой ЦОГ-2 зависимого синтеза простаглицина (ПГ I₂), мощного ингибитора тромбообразования. Данный механизм может приводить к нарушениям микроциркуляции в СО и способствовать ее повреждению [1, 4].

НПВП способны подавлять ферментные системы митохондрий, разобщая процессы окислительного фосфорилирования и снижая выработку АТФ. Энергетический «голод» эпителиоцитов не только снижает их репаративные возможности, но и нарушает энергозависимый механизм плотного контакта между отдельными клетками – важный элемент поддержания барьерной функции СО тонкой кишки. Это может приводить к повышению проницаемости эпителиального слоя и последующей бактериальной контаминации СО [23–25].

Важное место в развитии НПВП-энтеропатии отводится также энтерогепатической рециркуляции желчных кислот. Как известно, существенная часть метаболитов НПВП после глюкуронирования и конъюгации с желчными кислотами выводится с желчью. Например, через печень

элиминируется 20% кетопрофена и эторикоксиба, 35% нимесулида и диклофенака, 100% целекоксиба. Комплексы желчных кислот и метаболитов НПВП захватываются эпителиальными клетками и могут оказывать значительное повреждающее действие на СО тощей и подвздошной кишки [23–25].

Суммарно все негативные эффекты НПВП на СО тонкой кишки приводят к повышению ее проницаемости и транслокации бактерий, содержащихся в химусе, в стенку кишки. Особое значение здесь имеют условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Enterococcus faecalis*, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Escherichia coli*. Бактериальный липополисахарид выступает в роли важнейшего компонента «патоген-ассоциированного молекулярного паттерна» (PAMPs), контактирует с Toll-подобными рецепторами (TLR4) макрофагов и вызывает воспалительный ответ, сопровождающийся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли- α), что в конечном счете результируется хроническим низкоинтенсивным воспалением тонкой кишки. Оно способно персистировать в течение длительного времени (даже после отмены НПВП), сопровождаясь диapedезными кровоизлияниями и экссудацией плазмы, которые постепенно приводят к развитию ЖДА и гипоальбуминемии [1, 4, 23–25].

Факторы риска

Многие факторы риска НПВП-энтеропатии сходны с аналогичными факторами, хорошо известными для НПВП-гастропатии [23–25]. Это было показано, в частности, при оценке результатов упомянутого выше исследования MEDAL. Так, наибольший риск серьезных кишечных осложнений (HR) был связан с имевшейся патологией кишечника – 4,06 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,93–0,62), возрастом ≥ 65 лет – 1,98 (95% ДИ 1,45–2,71), сопутствующим приемом низких доз ацетилсалициловой кислоты – 1,39 (95% ДИ 0,99–1,95), курением – 1,46 (95% ДИ 0,95–2,25), а также приемом глюкокортикоидов – 1,38 (95% ДИ 0,86–2,20) [18].

Важно отметить, что использование ингибиторов протонной помпы – основного на данный момент класса лекарств для профилактики НПВП-гастропатии – не только не снижает, но достоверно повышает риск развития НПВП-энтеропатии. Это связано с нарушениями микробиома и синдромом избыточного бактериального роста, которые могут возникать на фоне длительного применения ингибиторов протонной



помпы [26–28]. В этом плане большой интерес представляет исследование М.А. Jackson и соавт. [29], проанализировавших кишечную микрофлору у 1827 пар здоровых близнецов, 175 из которых принимали ингибиторы протонной помпы. На фоне использования этих лекарств отмечались явные изменения микробиома: в частности, было зафиксировано увеличение популяции *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Наибольшее увеличение роста отмечалось для *Rothia mucilaginosa* и *Streptococcus anginosus*.

По данным М. Ishihara и соавт. [30], которые обследовали 156 больных, регулярно принимавших НПВП, и выявили признаки НПВП-энтеропатии у 20%, дополнительным фактором риска данной патологии (прежде всего развития стриктур) оказалось наличие полиморфизма гена цитохрома P450, в особенности CYP2C9*3.

Диагностика

Поскольку в подавляющем большинстве случаев НПВП-энтеропатия проявляется поверхностным поражением СО тонкой кишки, точная диагностика возможна лишь с помощью эндоскопической визуализации тощей и подвздошной кишки. Золотым стандартом здесь следует считать ВКЭ – относительно безопасный и малоинвазивный метод, позволяющий успешно диагностировать патологические изменения на всем протяжении тонкой кишки. К сожалению, ВКЭ не лишена определенных недостатков. Это дорогостоящая методика, требующая длительного времени на проведение самой процедуры и просмотр полученного видеоматериала хорошо обученным специалистом. Вместе с тем проведение ВКЭ в редких случаях (примерно 1%) может осложняться задержкой капсулы, вызванной наличием опухоли или стриктуры тонкой кишки. Извлечение капсулы в таких ситуациях может потребовать экстренного хирургического вмешательства [4, 10, 24, 31].

Двухбаллонная энтероскопия также позволяет получить полную информацию о состоянии тонкой кишки. Кроме этого, данная методика дает возможность проводить биопсию СО и осуществлять терапевтические манипуляции, например, эндоскопическую остановку кровотечения. К недостаткам энтероскопии относятся сложность, длительность, относительно высокая стоимость и необходимость общего наркоза. Далеко не все эндоскопические отделения имеют соответствующее оборудование и необходимый опыт для проведения данного исследования [4, 10, 24, 31].

Лабораторные тесты, такие как определение фекального кальпротектина или экскреции с калом меченных ⁵¹Cr эритроцитов, выявляют хроническое кишечное воспаление и кровопотерю. Эти методики позволяют предположить диагноз НПВП-энтеропатии у пациентов с ЖДА, когда эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и толстой кишки не определило какой-либо значимой патологии. Однако данные лабораторные тесты неспецифичны и не позволяют судить о характере и точной локализации патологии тонкой кишки [4, 10, 24, 31].

Разумеется, для выявления НПВП-энтеропатии необходим тщательный дифференциальный диагноз с другими заболеваниями ЖКТ, которые могут вызвать структурное повреждение тонкой кишки. Прежде всего речь идет о болезни Крона. Для этого заболевания характерны выраженные боли, поражение илеоцекальной зоны, развитие глубоких и множественных язв, типичное изменение слизистой («булыжная мостовая»), признаки явного кишечного кровотечения и системные проявления, высокая лабораторная активность. Эти симптомы практически никогда не наблюдаются при НПВП-энтеропатии [4, 10, 24, 31].

Профилактика и лечение

До настоящего времени не существует общепризнанных и стандартизованных методов лечения и профилактики НПВП-энтеропатии. В качестве основной меры предупреждения предлагается тщательно учитывать факторы риска и использовать более безопасные препараты. Ряд исследований, таких как работа L. Laine и соавт. [18] и MEDAL [20], показали отсутствие преимуществ коксибов в сравнении с Н-НПВП в отношении риска развития поражения тонкой и толстой кишки. Вместе с тем исследования J.L. Goldstein и соавт., выполненные с участием добровольцев [15, 16], а также масштабные рандомизированные клинические исследования CONDOR [21] и PRECISION [22] однозначно демонстрируют более низкую частоту повреждений СО тонкой кишки и ЖДА при использовании цекоксиба в сравнении с напроксеном, ибупрофеном и диклофенаком.

Одним из основных подходов к медикаментозной профилактике и лечению НПВП-энтеропатии признано использование препаратов, усиливающих репаративный потенциал СО ЖКТ. Таким действием характеризуется синтетический аналог ПГЕ1 мизопростол, который оказался весьма действенным средством как для терапии, так и для предупреждения НПВП-гастропатии.

Доказательства тому были получены в ходе крупных клинических испытаний [32], в том числе 24-недельного рандомизированного клинического исследования MUCOSA, в котором приняли участие 8843 больных ревматоидным артритом [33]. Мизопростол показал хороший терапевтический потенциал при НПВП-индуцированном поражении тонкой и толстой кишки [34, 35]. Однако этот препарат часто вызывает неблагоприятные реакции, такие как диспепсия, гастралгии и диарея [32, 36]. В настоящее время мизопростол ушел с российского фармакологического рынка.

Большие надежды в плане лечения и профилактики НПВП-энтеропатии возлагаются на ребамипид. Этот препарат имеет комплексное цитопротективное действие, центральным элементом которого является повышение образования ПГЕ2 и ПГГ2 в СО всех отделов ЖКТ [37].

Способность ребамипида предупреждать развитие НПВП-энтеропатии была показана в нескольких исследованиях с участием добровольцев, получавших диклофенак, индометацин и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [38–41]. Имеются рандомизированные клинические исследования, в которых эффективность ребамипида оценивалась у больных с диагностированной НПВП-энтеропатией. В 4-недельном рандомизированном клиническом исследовании S. Kurokawa и соавт. [42] назначили ребамипид 300 мг/сут и плацебо 61 больному, длительно (> 3 мес.) получавшему НПВП и/или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Визуализация изменений тонкой кишки проводилась с помощью ВКЭ. Было показано, что в сравнении с исходным уровнем количество эрозий и язв СО тонкой кишки на фоне приема ребамипида статистически значимо снизилось, а на фоне использования плацебо возросло ($p < 0,001$, $p = 0,024$).

В работе T. Watanabe и соавт. [43] эффект ребамипида изучался у 38 больных, не менее 3 месяцев принимавших НПВП или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, у которых по данным ВКЭ было выявлено ≥ 3 эрозий или язвы тонкой кишки. Ребамипид применяли по 300 мг 3 раза в сутки в течение 8 недель, в качестве контроля использовали плацебо. Активная терапия оказалась достоверно эффективнее, обеспечив уменьшение частоты эрозий и язв тонкой кишки на 32%. В группе плацебо заживление эрозивно-язвенных изменений было отмечено только у 7,7% пациентов ($p < 0,001$). При этом 8-недельное применение супратерапевтической дозы ребамипида (900 мг/сут) не сопровождалось развитием серьезных лекарственных осложнений.

Многие авторы обсуждают возможность использования сульфасалазина и месалазина, хорошо известных средств для лечения воспалительных заболеваний кишки, для терапии и профилактики НПВП-энтеропатии. Однако имеются лишь единичные исследования на весьма небольших группах пациентов, показавшие эффективность этих препаратов при поражении тонкой кишки, вызванном приемом НПВП [44, 45].

Несомненная роль нарушений микробиома и синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе НПВП-энтеропатии позволяет обсуждать значение антибиотикотерапии для лечения и профилактики этого осложнения [46]. Имеются отдельные работы, в которых для лечения НПВП-энтеропатии предлагалось использовать метронидазол [47, 48]. Но это направление не получило широкого распространения. Более интересным представляется использование не всасывающегося антибиотика широкого спектра действия рифаксимины, хорошо себя зарекомендовавшего, в частности, при лечении дивертикулита [49]. Имеются экспериментальные и клинические работы, показавшие эффективность этого препарата при НПВП-энтеропатии [31, 50, 51]. Так, C. Scarpignato и соавт. [51] сравнили действие рифаксимины 400 мг 2 раза в день и плацебо на развитие НПВП-энтеропатии у 60 здоровых добровольцев, в течение 2 недель принимавших диклофенак 150 мг/сут в комбинации с омепразолом 20 мг/сут. По данным ВКЭ, эрозии и язвы СО тонкой кишки были выявлены у 20% добровольцев в группе рифаксимины и у 43% – в группе плацебо ($p = 0,05$). При этом глубокие повреждения появились у 9 добровольцев, получавших плацебо, и ни у одного в группе активной терапии ($p < 0,001$).

Помимо антибиотиков улучшить состояние микрофлоры кишечника можно с помощью пробиотических препаратов, содержащих лакто- и бифидобактерии. Было проведено несколько клинических исследований, показавших эффективность пробиотиков для лечения и профилактики поражения тонкой кишки, вызванного приемом НПВП или низких доз ацетилсалициловой кислоты [52–54]. В одном из них T. Suzuki и соавт. [54] оценивали действие йогурта, содержащего пробиотик *Lactobacillus gasseri* OLL2716, на состояние СО тонкой кишки у 64 больных, не менее 1 месяца получавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Согласно данным, полученным при проведении ВКЭ, применение пробиотика в течение 6 недель обеспечило достоверное снижение числа эрозий и язв тонкой кишки в сравнении с использованием плацебо.



Заключение

НПВП-энтеропатия – распространенная патология, возникающая на фоне приема НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты, причем даже при относительно кратковременном использовании этих препаратов. Патогенез НПВП-энтеропатии имеет комплексный характер и определяется снижением устойчивости СО к агрессивным компонентам кишечного содержимого и бактериям. В подавляющем большинстве случаев НПВП-индуцированные эрозии и язвы СО тонкой кишки не проявляют себя какими-либо субъективными симптомами, и основным признаком НПВП-энтеропатии становится

развитие хронической ЖДА. Однако в ряде случаев отмечаются манифестные формы этой патологии – кровотечения, перфорация и кишечная непроходимость, связанная с формированием тонких циркулярных стриктур, так называемых диафрагм. Основными методами профилактики НПВП-энтеропатии следует считать учет и коррекцию факторов риска, применение коксибов и назначение ребамипида. Определенное значение может иметь использование пробиотиков. Для лечения НПВП-энтеропатии можно рекомендовать применение ребамипида, а при наличии синдрома избыточного бактериального роста – рифаксимины. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, Алексеева ЛИ, Абузарова ГР, Евсеев МА, Кукушкин МЛ, Копенкин СС, Лиля АМ, Лапина ТЛ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Ребров АП, Skorobogatykh KV, Чичасова НВ. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прилож):1–29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, Alekseeva LI, Abuzarova GR, Evseev MA, Kukushkin ML, Kopenkin SS, Lila AM, Lapina TL, Novikova DS, Popkova TV, Rebrov AP, Skorobogatykh KV, Chichasova NV. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Scientific and Practical Rheumatology. 2018;56(Suppl):1–29. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.]
2. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(1):43–50. doi: 10.1002/pds.3463.
3. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
4. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–47.
5. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):938–46. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03960.x.
6. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(6):635–41. doi: 10.1002/pds.4184.
7. Thomsen RW, Riis A, Christensen S, McLaughlin JK, Sørensen HT. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(10):1431–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03139.x.
8. Thomsen RW, Riis A, Munk EM, Nørgaard M, Christensen S, Sørensen HT. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(12):2704–10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00825.x.
9. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(2):333–52. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
10. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):175–82. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.
11. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
12. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J.* 2012;6:44–9. doi: 10.2174/1874312901206010044.
13. Flicek KT, Hara AK, De Petris G, Pasha SF, Yadav AD, Johnson CD. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(2):W140–5. doi: 10.2214/AJR.13.10732.
14. Wang ML, Miao F, Tang YH, Zhao XS, Zhong J, Yuan F. Special diaphragm-like strictures of small bowel unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *World J Gastroenterol.* 2011;17(31):3596–604. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3596.
15. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG; Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):133–41. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6.
16. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, Berger MF. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(10):1211–22. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03312.x.
17. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1992;327(11):749–54. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.



18. Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
19. Tachecí I, Bradna P, Douda T, Baštecká D, Kopáčková M, Rejchrt S, Bureš J. NSAID-induced enteropathy in rheumatoid arthritis patients with chronic occult gastrointestinal bleeding: A prospective capsule endoscopy study. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:268382. doi: 10.1155/2013/268382.
20. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule endoscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1040–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.031.
21. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9736):173–9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3.
22. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borner JS, Wisniewski LM, Wolski KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519–29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
23. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
24. Srinivasan A, De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):941–7. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
25. Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage – roles of various pathogenic factors. *Digestion*. 2015;91(3):218–32. doi: 10.1159/000374106.
26. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699–709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
27. Lué A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10477–81. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10477.
28. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–8. doi: 10.1159/000452356.
29. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, Sutter JL, Welter D, Ley RE, Bell JT, Spector TD, Steves CJ. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016;65(5):749–56. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310861.
30. Ishihara M, Ohmiya N, Nakamura M, Funasaka K, Miyahara R, Ohno E, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):538–47. doi: 10.1111/apt.12858.
31. Lim YJ, Chun HJ. Recent advances in NSAIDs-induced enteropathy therapeutics: new options, new challenges. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:761060. doi: 10.1155/2013/761060.
32. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanas A, Jolicœur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf*. 2009;1:47–71.
33. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(4):241–9. doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001.
34. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1339–46. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.017.
35. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(11):1279–82. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.021.
36. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995;123(5):344–50. doi: 10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00004.
37. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–70. doi: 10.1586/egh.10.25.
38. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–6. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.
39. Naito Y, Yoshikawa T, Iinuma S, Yagi N, Matsuyama K, Boku Y, Fujii T, Yoshida N, Kondo M, Sasaki E. Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):835–89S.
40. Mizukami K, Murakami K, Abe T, Inoue K, Uchida M, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5117–22. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
41. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T, Hida N, Fukui H, Hori K, Watari J, Nakamura S, Miwa H. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1885–90. doi: 10.1007/s10620-014-3108-4.
42. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K, Sato Y, Sato Y, Ohira K, Yamada M, Kato M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):239–44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.
43. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba M, Naito Y, Higuchi K, Fujimoto K, Yoshikawa T, Arakawa T. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
44. Bjarnason I, Hopkinson N, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Gumpel JM, Levi AJ. Treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut*. 1990;31(7):777–80. doi: 10.1136/gut.31.7.777.
45. Rácz I, Szalai M, Kovács V, Regőczy H, Kiss G, Horváth Z. Mucosal healing effect of mesalazine granules in naproxen-induced small bowel enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):889–96. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.889.
46. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:136–50. doi: 10.1159/000089789.
47. Leite AZ, Sipahi AM, Damião AO, Coelho AM, Garcez AT, Machado MC, Buchpiguel CA, Lopasso FP, Lordello ML, Agostinho CL, Laudanna AA. Protective effect of metronidazole on uncoupling mitochondrial oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. *Gut*. 2001;48(2):163–7. doi: 10.1136/gut.48.2.163.
48. Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, Price A, Gumpel MJ. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal



- anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut*. 1992;33(9):1204–8. doi: 10.1136/gut.33.9.1204.
49. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(10):1326–38. doi: 10.1097/DCR.0b013e318223cb2b.
50. Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirota E, Natale G, Bartalucci A, Flai-bani M, Renzulli C, Ghelardi E, Blandizzi C, Scarpignato C. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacol Res*. 2016;104:186–96. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.031.
51. Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin reduces the number and severity of intestinal lesions associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in humans. *Gastroenterology*. 2017;152(5):980–2.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.007.
52. Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, Dalvai S, Gasbar-rini A, Gasbarrini G. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy – a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):209–14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x.
53. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*. 2011;46(7):894–905. doi: 10.1007/s00535-011-0410-1.
54. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, Tsuda S, Imai J, Hideki O, Matsushima M, Mine T, Tamura A, Ohtsu T, Asami Y, Takagi A. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* mitigates aspirin-induced small bowel injuries: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion*. 2017;95(1):49–54. doi: 10.1159/000452361.

Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

A.E. Karateev¹ • E.V. Moroz² • E.V. Kryukov²

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), even if short-term, may be associated to small intestinal complications, such as erosions, ulcers and chronic mucosal inflammation. Video capsule endoscopy allows for identification of such lesions in 20 to 55% of the patients who have taken nonselective NSAID for 2 to 4 weeks. The pathophysiology of NSAID-induced enteropathy is related to a reduced reparative potential of the mucosa and abnormalities of the microbial balance in the small intestine. In real world practice, NSAID enteropathy is commonly asymptomatic, and its manifestations, such as bleeding, perforation and ileus, are quite rare (about 0.3 episodes per 100 patient-years). The main manifestation of NSAID enteropathy is chronic iron deficient anemia. The use of rebamipide, sulfasalazine,

mesalazine, and rifaximin has been discussed in the treatment of NSAID enteropathy, whereas its prevention implies preferential administration of coxibs, the use of rebamipide and probiotics.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID enteropathy, rebamipide, rifaximin, probiotics

For citation: Karateev AE, Moroz EV, Kryukov EV. Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):559–67. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.

Received 05 July 2019; accepted 30 August 2019; published online 24 September 2019

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Andrei E. Karateev – MD, PhD, Head of the Laboratory of the Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculoskeletal Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 109 29 10. E-mail: aekarat@yandex.ru

Elena V. Moroz – MD, PhD, Head of the Gastroenterology Department²

Evgenii V. Kryukov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Hospital²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

²N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3 Gosptal'naya ploshchad', Moscow, 105094, Russian Federation



Обзор

Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы)

Круглова Л.С.¹ • Львов А.Н.² • Каграманова А.В.³ • Князев О.В.³

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

✉ 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 705 69 07. E-mail: kruglovals@mail.ru

Львов Андрей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>. E-mail: alvov@mail.ru

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника³. E-mail: a.kagramanova@mknc.ru

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника³. E-mail: o.knyazev@mknc.ru

Псориаз и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидизирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития, в частности генетический полиморфизм ИЛ-23R (IL-23R), определяющий сигнальный ИЛ-12/23 путь иммунопатогенеза. Появление генно-инженерных биологических препаратов изменило прогноз как при псориазе, так и при ВЗК. Пересечение терапевтического спектра при псориазе и ВЗК – важный аспект, который необходимо учитывать, выбирая тактику ведения пациентов с данными заболеваниями. Инфликсимаб и адалимумаб демонстрируют эффективность в лечении псориаза, псориатического артрита, болезни Крона, язвенного колита (уровень доказательности 1А). Устекинумаб эффективен в терапии псориаза, псориатического артрита (уровень доказательности 1А) и болезни Крона (уровень доказательности 1В). Для этанерцепта и секукинумаба показана эффективность в отношении псориаза, псориатического артрита (уровень доказательности 1А) и отсутствие эффективности и потенциальный риск

обострения при болезни Крона и язвенном колите. Ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12/23 также имеет ряд преимуществ в сравнении с блокированием эффекторных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , ИЛ-17) за счет потенциально долгосрочного устойчивого результата терапии и более редкого режима введения препарата.

Ключевые слова: биологическая терапия, ИЛ-12, ИЛ-23, иммунотерапия, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, псориаз, псориатический артрит, моноклональные антитела, устекинумаб

Для цитирования: Круглова ЛС, Львов АН, Каграманова АВ, Князев ОВ. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019;47(6):568–78. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-062.

Поступила 06.08.2019; доработана 01.11.2019; принята к публикации 05.11.2019; опубликована онлайн 13.11.2019

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 17, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация



В свете системности процесса при псориазе особое внимание уделяется ассоциации данного дерматоза с коморбидными заболеваниями. Под коморбидностью (лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) подразумевают наличие дополнительных хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транссиндромальная коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. В среднем в популяции число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом: с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у людей 80 лет и старше [1]. Среди основных причин возникновения коморбидных заболеваний выделяют единый патогенетический механизм развития, временную причинно-следственную связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнения другого. 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 [2].

Вместе с тем данные о сопутствующих заболеваниях позволяют рассматривать модель псориаза с позиции наличия как коморбидности, так и системного воспалительного процесса, который запускается в случае определенных нарушений врожденного иммунитета (генетическая составляющая), воздействия триггерных факторов при непосредственном или опосредованном влиянии коморбидной патологии.

Псориаз, псориатический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидизирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития, в частности генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ)-23R (IL-23R), определяющий сигнальный ИЛ-12/23 путь иммунопатогенеза [3].

Сведения о распространенности сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) малочисленны. По данным регистра PSOLAR, у пациентов с псориазом и ПсА общая распространенность ВЗК составила 2,3% [4]. По результатам когортного исследования пациентов с ВЗК установлено, что активная стадия БК ассоциирована со следующими иммуновоспалительными заболеваниями: периферическим артритом

(частота 33%), афтозным стоматитом (10%), увеитом (6%), анкилозирующим спондилоартритом (6%), псориазом (2%) [5]. Анализ двух баз данных США показал: при ВЗК повышен риск развития псориаза (в 1,5 раза), ПсА (почти в 2,5 раза) и всех мышечно-скелетных иммуновоспалительных заболеваний (более чем в 3 раза), особенно высок риск возникновения этих заболеваний при БК [6]. А.В. Gottlieb и соавт. [7] обобщили данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований: БК и ЯК оказались в числе наиболее частых коморбидных состояний при псориазе (табл. 1).

Имунопатогенез псориаза и воспалительных заболеваний кишечника в свете системного воспаления, регулируемого цитокинами

Псориаз и ВЗК характеризуются органотропным воспалением соответствующих тканей. Иммуный ответ при этих заболеваниях во многом аналогичен и формируется через поляризацию врожденных факторов (антимикробные пептиды) и адаптивных механизмов (цитокины), что приводит к активации фагоцитов, дендритных клеток и естественных киллеров [8].

Аберрантная активация дендритных клеток кожи, в результате которой образуются ИЛ-23 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), по-видимому, выступает иницирующим механизмом в патогенезе псориаза [3, 8]. Несмотря на то что ФНО- α играет существенную посредническую роль в развитии воспалительного процесса при псориазе по механизму обратной связи, основная роль принадлежит ИЛ-23 [8]. Установлено, что кроме дендритных клеток ИЛ-23 экспрессируется также человеческими моноцитами, макрофагами, Т-клетками, В-клетками и эндотелиальными клетками [8]. Наряду с этим ИЛ-23 выполняет функцию регулятора Т-хелперов 17-го типа (Th17), представляющих собой субпопуляцию CD4⁺ лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов (Тс) 17 – CD8⁺ Т-клетки. Как следствие, угнетение образования ИЛ-23 ведет к угнетению образования цитокинов, участвующих в последующих звеньях этого каскада, таких как ИЛ-17А. Помимо влияния на начальные звенья пути Th17, которое заключается в сохранении популяции Th17-клеток, ИЛ-23 обладает другими выраженными способностями к регуляции иммунного ответа, благодаря которым клиническая эффективность ингибиторов ИЛ-23 поддерживается в течение нескольких месяцев после однократной инъекции [9].

**Таблица 1.** Наиболее частые коморбидные состояния при псориазе (данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований [7])

Заболевание / состояние	Количество исследований, абс.	Точечная оценка, %	95% ДИ, %
Тревожность	11	30,2	21,7–38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3–29,0
Депрессия	21	21,7	15,1–28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2–23,3
Ожирение	9	11,9	7,2–16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7–12,8
Диабет	21	8,5	7,4–9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5–8,4
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1–1,4
Лимфома	5	0,2	0,1–0,3

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ДИ – доверительный интервал, НЯК – неспецифический язвенный колит

Кишечник и кожа служат природным иммунным барьером. Нарушение их барьерной функции развивается и при псориазе, и при ВЗК. Повышение проницаемости эпителиального барьера кожи и кишечника для аллергенов и патогенов дает возможность им взаимодействовать с рецепторами иммунных клеток. ИЛ-17А экспрессируется многими линиями клеток врожденного иммунитета, включая естественные киллеры Т-лимфоциты, тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки [10]. Большое количество ИЛ-17-продуцирующих тучных клеток, нейтрофилов и субпопуляций Т-клеток обнаруживается в поврежденных участках кожи у больных псориазом. В отличие от кожи мышей, $\gamma\delta$ Т-клетки составляют приблизительно 4% лейкоцитов кожи человека, при этом отсутствуют в эпидермисе [11]. Эти дермальные Т-лимфоциты выступают главным источником ИЛ-17А, стимулированных ИЛ-23, или патогенами в присутствии ИЛ-1 β [12].

В патологическом процессе при псориазе участвуют ИЛ-17А-продуцирующие $\gamma\delta$ Т-клетки, тогда как колонизация кишечника комменсалами может активировать формирование Th17-клеток в собственной слизистой оболочке с участием другого механизма [13]. Было показано, что ИЛ-17-продуцирующие Т-лимфоциты в кишечнике участвуют не в формировании заболевания, но в элиминации инфекции и защите иммунного барьера [14]. Известно также, что нейтрализация

ИЛ-17 приводит к спонтанному развитию колита, а ИЛ-17R-дефицитные Т-лимфоциты усиливают воспаление в кишечнике в модели колита, опосредованного CD4⁺ Т-лимфоцитами [15]. В одном исследовании было показано, что лечение мышей антителами, специфичными к CD3, приводило к купированию воспалительных процессов в кишечнике животных. В данной модели из кишечника мышей была выделена небольшая фракция Th17-лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией; в сравнении с обычными патогенными Th17-лимфоцитами данные γ Th17-клетки оказывали супрессорный эффект, опосредованный ИЛ-10, трансформирующим фактором роста- β и CTLA-4. Кроме того, выяснили, что эти Th17-лимфоциты либо потенциально мигрировали из селезенки по оси CCR6/CCL20, либо были Th17-клетками, резидентными для кишечника [16]. Таким образом, в контексте ВЗК воздействие на ИЛ-17А может привести к местному расстройству гомеостаза, избыточно активируя дифференцировку Th1-лимфоцитов [17].

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что непатогенные Th17-лимфоциты необязательно реализуют свою функцию путем секреции ИЛ-10: они могут постоянно находиться в собственной слизистой оболочке и осуществлять иммунорегуляторную функцию. Возможно проведение стимуляции Th17-лимфоцитов с помощью адоптивного переноса при добавлении специфических цитокинов *in vitro* с целью



лечения аутоиммунных заболеваний. Плотность и тип цитокинов *in vivo*, а также время переноса непатогенных Th17-лимфоцитов могут влиять на исход в моделях заболевания, что в значительной степени определяется равновесием провоспалительных и противовоспалительных сигналов. Кроме того, лечение аутоиммунных заболеваний посредством выключения ИЛ-17 может вызвать противоречивый ответ в виде сахарного диабета 1-го типа или ВЗК. За подобный исход, вероятно, несут ответственность комменсалы, такие как сегментоядерные нитчатые бактерии, способные вызывать усиление Th17-клеточного иммунитета [18]. Учитывая данные факты, терапию моноклональными антителами к ИЛ-17А следует проводить с осторожностью.

Генно-инженерные препараты в терапии псориаза и воспалительных заболеваний кишечника

Базисные противовоспалительные методы терапии псориаза (метотрексат, циклоспорин, ацитретин, фототерапия) не всегда позволяют контролировать течение дерматоза и не оказывают терапевтический эффект на ассоциированные с ним коморбидные состояния, более того, их длительное назначение ограничено прогнозируемыми побочными эффектами [1]. Учитывая грубый механизм действия базисных противовоспалительных препаратов, ненадежный результат, очевидной стала необходимость поиска более специфичных мишеней терапии, воздействие на которые позволило бы повысить эффективность лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов.

В начале 1990-х гг. в псориатических поражениях были выявлены повышенные уровни ФНО- α . Были созданы несколько антител, блокирующих активность ФНО- α , а также блокаторы рецепторов ФНО- α . Такие препараты кардинальным образом изменили подходы к лечению псориаза и ряда аутоиммунных заболеваний – ПсА, ревматоидного артрита, БК, ВЗК и др. В дальнейшем, по мере накопления знаний об иммунопатогенезе псориаза, были синтезированы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с иным механизмом действия. На данный момент основные группы ГИБП при псориазе включают блокаторы ФНО- α , ИЛ-12/23 и ИЛ-17.

В патогенезе поражения кишечника и других органов при ВЗК важную роль играет ФНО-зависимый механизм, и препараты, блокирующие образование антител к ФНО, имеют благоприятный эффект в терапии ВЗК и ВЗК-

ассоциированных внекишечных проявлений. Существенная доказательная база эффективности применения инфликсимаба и адалимумаба при лечении ВЗК и сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний подтверждает обоснованность использования ингибиторов ФНО- α в клинической практике [19]. Внедрение нейтрализующих ФНО- α антител в клиническую практику признано самым значимым достижением в лечении пациентов с ВЗК, поскольку инфликсимаб и адалимумаб быстро вошли в схему лечения как собственно ВЗК, так и их внекишечных проявлений.

Однако, несмотря на эффективность анти-ФНО препаратов, у 30–40% пациентов с ВЗК отмечается отсутствие первичного ответа на терапию, а у 20–30% развивается вторичная потеря ответа на эти препараты в течение 1 года терапии [19]. При рефрактерном течении ВЗК следует рассматривать альтернативные варианты лечения с применением других таргетных препаратов, например, моноклональных антител к белку $\alpha 4\beta 7$ -интегрину (ведолизумаб) и блокаторов ИЛ-12/23 (устекинумаб) [5, 6, 20].

Поскольку ФНО- α участвует на ранних стадиях воспалительного процесса, будучи активным провоспалительным агентом, ключевым в цитокиновом каскаде, препараты-блокаторы ФНО- α характеризуются достаточно универсальным механизмом действия: стимулируют активацию Т-клеток и индуцируют экспрессию ИЛ-2, интерферона- γ , провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-12) и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8). Тем не менее именно универсальный механизм действия предопределяет развитие таких осложнений, как системная иммуносупрессия и беззащитность организма к инфекциям (туберкулез, воспалительные заболевания легких, реактивация хронических вирусных гепатитов В и С, инфекции мягких тканей, герпетическая инфекция, кандидоз и другие микозы) и неопластическим процессам. Помимо этого к данным препаратам со временем могут вырабатываться антитела («эффект ускользания»), что приводит к снижению эффективности [21].

Блокаторы ИЛ-12/23 или ИЛ-17 имеют более таргетный механизм действия при псориазе, однако многие вопросы класс-специфических свойств остаются открытыми. Так, механизм действия ГИБП оказывает непосредственное влияние на клинические свойства этих препаратов – профиль эффективности, безопасности и «выживаемости» терапии (то есть класс-специфические свойства). ИЛ-23 можно рассматривать как ключевой регуляторный цитокин, необходимый для

выживания и пролиферации Th17-клеток, повышения экспрессии ИЛ-17А. К доступным на данный момент препаратам, механизм действия которых основан на ингибировании ИЛ-23, относят устекинумаб (ингибитор ИЛ-12/23) и препарат с более таргетным воздействием на субъединицу p19 ИЛ-23 – гуселькумаб. Ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-23 позволяет достигать эффекта и длительно его удерживать, ассоциируется с менее частым дозированием препарата и минимизацией риска класс-специфических нежелательных явлений, характерных для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска грибковых инфекций *Candida*, риск возникновения или обострения ВЗК) и ингибиторов ФНО- α (риск возникновения серьезных инфекций, малигнизации) [22, 23].

Пересечение терапевтического спектра при псориазе, ПсА и БК, ВЗК – очень важный момент при определении тактики ведения таких пациентов, который влияет на выбор ГИБП. Инфликсимаб и адалимумаб эффективны в терапии псориаза, ПсА, БК, ЯК (уровень доказательности 1А). Устекинумаб демонстрирует эффективность в терапии псориаза, ПсА (уровень доказательности 1А) и БК (уровень доказательности 1В). Для этанерцепта, секукинумаба показана эффективность в отношении псориаза, ПсА (уровень доказательности 1А) и ее отсутствие и потенциальный риск обострения при БК и ЯК [24].

Несмотря на то что до настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических исследований между устекинумабом и другими препаратами, одобренными для лечения БК (инфликсимаб, адалимумаб или ведолизумаб), существует исследование косвенных сравнений, описанное в систематическом обзоре всех испытаний индукционной и поддерживающей терапии БК устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом. На основании его результатов сделан вывод о том, что вероятность достижения однолетней ремиссии с помощью устекинумаба выше по сравнению с ведолизумабом или адалимумабом. Однако этот метод косвенного сравнения имеет ограничения, и выводы следует интерпретировать с осторожностью [25].

Факторы, влияющие на выбор генно-инженерного препарата при псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника и коморбидной патологии

В свете современной концепции «терапия до достижения цели» (англ. treat to target – T2T)

целями терапии псориаза являются: обеспечение высокого терапевтического результата (снижение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза) не менее чем на 75%); улучшение качества жизни пациентов (дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) < 3 баллов); препятствование утрате трудоспособности; контроль над течением коморбидных состояний. В действительности суть концепции T2T сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В) [26]. Терапевтическая стратегия предполагает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса и ее максимальную пролонгацию на фоне разработанного врачом плана ведения пациента, позволяющего своевременно и безопасно достичь указанных целей [27–29].

Реализация в реальной клинической практике концепции T2T напрямую зависит от «выживаемости» препаратов. Показатель «выживаемости» складывается из эффективности, безопасности ГИБП, а также комплаентности пациента. В настоящее время накоплен достаточно длительный опыт применения различных ГИБП, который позволяет оценивать данный показатель по ряду препаратов.

Важным аспектом «выживаемости» является безопасность ГИБП. Риск инфекционных осложнений при псориазе, ПсА и БК связан как с особенностями течения данных иммуновоспалительных заболеваний, так и с препаратами, применяемыми для их лечения. Накопленные данные применения устекинумаба, блокаторов ИЛ-17 свидетельствуют о меньшем риске возникновения инфекций, в том числе оппортунистических, на фоне данных классов препаратов в сравнении с блокаторами ФНО- α [30]. По данным рекомендаций Британской ассоциации дерматовенерологов (British Association of Dermatologists), устекинумаб характеризуется самой низкой частотой развития нежелательных явлений на 1000 пациентов в сравнении с секукинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом [31]. Отсутствуют класс-специфические нежелательные явления, характерные для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска грибковых инфекций *Candida*, риск возникновения или обострения ВЗК), ингибиторов янус-киназ (увеличение риска инфекции *herpes zoster*), ингибиторов ФНО- α (риск возникновения серьезных инфекций, малигнизации). Таким образом, блокирование



регуляторного цитокина ИЛ-23 является не только эффективным, но и безопасным способом терапии псориаза и ВЗК [32–35].

По данным многочисленных исследований, именно ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12/23 имеет также ряд преимуществ в сравнении с блокированием эффекторных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-17) за счет потенциально долгосрочного устойчивого результата терапии и более редкого режима введения препарата [32–34]. Так, анализ регистра DERMВЮ показал, что на фоне терапии препаратом-ингибитором регуляторных цитокинов ИЛ-12/23 отмечаются более высокие показатели «выживаемости терапии» в сравнении с ГИБП, таргетными мишенями которых являются эффекторные цитокины ИЛ-17 и ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, секукинумаб), как среди биоинавтивных пациентов, так и у пациентов, ранее получавших терапию ГИБП [36]. Данные, полученные при анализе регистра DERMВЮ, подтверждены данными, полученными при анализе регистра пациентов с тяжелым/среднетяжелым псориазом в Словении, в который впервые были включены сведения о больных, леченных иксекизумабом. Терапия блокаторами ИЛ-17 ассоциировалась с низкими показателями «выживаемости» по сравнению с блокатором ИЛ-12/23 [37]. Преимущества ИЛ-12/23 в «выживаемости терапии» подтверждают обоснованность ожиданий от ингибиторов ИЛ-23 в отношении данного показателя.

Целесообразность раннего назначения генно-инженерных препаратов

При назначении ГИБП пациентам с сочетанием ВЗК и других иммуновоспалительных заболеваний следует учитывать общие генетические и иммунологические факторы их развития. В частности, при сочетании БК и псориаза, ПсА мишенью для терапии служит сигнальный путь иммунопатогенеза ИЛ-12/23. ИЛ-23 можно рассматривать как ключевой регуляторный цитокин, необходимый для выживания и пролиферации Th17-клеток, повышения экспрессии ИЛ-17А. К зарегистрированным в Российской Федерации препаратам для лечения БК и псориаза, механизм действия которых основан на ингибировании ИЛ-23, относится устекинумаб (ингибитор ИЛ-12/23).

Актуальным вопросом современной медицины остается возможность раннего назначения эффективных препаратов, своевременное выявление факторов неблагоприятного прогноза

заболевания и предикторов неэффективности проводимой терапии, что может в значительной степени способствовать улучшению прогноза как по профилактике инвалидизации, так и с экономической точки зрения (затраты на госпитализацию, пособия по инвалидности и другие факторы), и значительно повысить качество жизни больных в целом.

В соответствии с рекомендациями российских экспертов и Британской ассоциации дерматологов к основным критериям назначения ГИБП можно отнести следующие:

- тяжесть псориатического процесса (PASI > 10 и/или BSA (Body Surface Area – общая площадь поражения при псориазе) > 10%) или локализация на участках, связанных со значительным функциональным ухудшением или высоким уровнем стресса (ногтевые пластинки, ладони, подошвы, волосистая часть головы, половые органы);
- неэффективность, непереносимость, противопоказания для проведения системной базисной противовоспалительной терапии;
- выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов (ДИКЖ > 10 баллов) или наличие выраженных депрессивных или тревожных симптомов [31, 38].

В соответствии с Рекомендациями по биологической терапии псориаза (Британская ассоциация дерматологов, 2017) раннее назначение ГИБП может рассматриваться в следующих клинических ситуациях:

- активный ПсА;
- торпидное течение псориаза (ухудшение PASI на 50% и более в течение 3 месяцев после любой системной терапии, которая не может быть продлена).

Согласно данным рекомендациям, выбор ГИБП необходимо осуществлять, учитывая наличие сопутствующих заболеваний и потенциальное влияние терапии ГИБП на коморбидные состояния пациентов.

В работе М. Amin и соавт. (2018) был проведен анализ доступных данных с позиций доказательной медицины в отношении выбора предпочтительного ГИБП у пациентов с псориазом и различными сопутствующими заболеваниями [39]. Оценка проводилась с учетом класс-специфических особенностей профиля безопасности для блокаторов ИЛ-17, ФНО- α и ИЛ-12/23. По результатам проведенного анализа был сделан вывод: устекинумаб является препаратом предпочтительного выбора (первая линия терапии) у пациентов с псориазом и наличием одного или



нескольких сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, рассеянный склероз, ВЗК, гепатит В, латентная туберкулезная инфекция).

В рамках Проекта междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению ГИБП у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями

(псориаз, ПсА, болезнь Крона) были определены показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА, ВЗК (табл. 2) [38]. Кроме того, приведены факторы, влияющие на выбор ГИБП, и профиль пациента, которому ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб) может назначаться в качестве первой линии биологической терапии при неэффективности/непереносимости первого системного

Таблица 2. Показания к назначению генно-инженерных биологических препаратов при псориазе, псориатическом артрите, воспалительных заболеваниях кишечника [38]

Псориаз	ПсА	БК
Среднетяжелая степень псориаза (BSA > 10%, PASI > 10, DLQI > 10) в отсутствие эффекта системных БПВП и методов фототерапии в адекватной терапевтической дозе в течение более 3 месяцев либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению	Умеренная или высокая активность ПсА, сохраняющаяся на фоне применения метотрексата, БПВП в адекватной терапевтической дозе в течение более 3 месяцев, 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 стероидорезистентности либо при неэффективности иммуносупрессоров и в случаях развития рецидива через 3–6 месяцев после отмены ГК БК с любыми внекишечными проявлениями, включая псориаз и ПсА
«Проблемная» локализация резистентных к терапии псориатических высыпаний (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы), наличие сопутствующего 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 псориатической ониходистрофии	Упорные множественные дактилиты с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, всГК, БПВП	
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/уровня СРБ, предшествующий прием ГК), клинически значимого псориаза по оценке дерматовенеролога ГИБП назначают одновременно с БПВП (в первую очередь с метотрексатом)	
Факторы неблагоприятного прогноза: выраженная псориатическая ониходистрофия, «проблемная» локализация высыпаний на коже (инверсный псориаз)	Факторы неблагоприятного прогноза: полиартрит (≥ 5 ЧБС/ЧПС), наличие эрозий на рентгенограмме, повышение СОЭ/уровня 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 заболевания, отсутствие заживления свищей

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



базисного противовоспалительного препарата при псориазе, ПсА:

- 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 головы, выраженная/тотальная псориазическая ониходистрофия);
- умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом;
- наличие дактилитов/энтезитов, недостаточный ответ на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и локальное введение глюкокортикоидов;
- случаи, когда нежелательно комбинировать 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

Своевременная диагностика и раннее назначение адекватной терапии при таких заболеваниях, как псориаз и ВЗК, могут предупредить развитие тяжелых форм и повысить качество жизни больных в целом. Для реализации мультидисциплинарного подхода к лечению больных ВЗК и псориазом необходимо тесное сотрудничество врачей различных специальностей, которые в своей повседневной практике могут сталкиваться с подобными больными. Лечение пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией должно проводиться в соответствии с концепцией «терапия до достижения цели» (Т2Т), которая направлена на достижение клинической ремиссии или низкой/минимальной активности заболевания, а в случае БК – не только клинической, но и эндоскопической ремиссии [40]. Данная стратегия подразумевает разработку врачом такого плана ведения пациента, который позволит безопасно достичь указанных целей. В связи с этим принципиально создать единые подходы к оценке активности воспаления и ответа на терапию при псориазе, ПсА и БК. В рамках Проекта российских междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической

эффективности и применению ГИБП у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, ПсА, БК) были определены показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА, ВЗК [38].

В настоящее время именно ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-23 позволяет достигать и длительно удерживать эффект у большинства пациентов, ассоциируется с менее частым дозированием препарата и минимизацией риска класс-специфических нежелательных явлений, характерных для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска грибковых инфекций *Candida*, риск возникновения и обострения ВЗК) и ингибиторов ФНО-α (риск возникновения серьезных инфекций, малигнизации).

Сегодня устекинумаб является единственным препаратом для лечения БК и псориаза, направленным против воспалительных путей, опосредуемых ИЛ-12/23, показанным пациентам с неэффективностью или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии или анти-ФНО препаратов. Данные III фазы клинических исследований устекинумаба демонстрируют его эффективность в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БК [5]. Для препарата характерны низкая иммуногенность и достаточно благоприятный профиль безопасности. По данным международных регистров, устекинумаб характеризуется самым высоким показателем «выживаемости» терапии среди всех ГИБП [39, 41]. До настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических испытаний между устекинумабом и другими препаратами, одобренными для лечения болезни Крона (инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумаба пэголом или ведолизумабом). Эти исследования были бы очень полезны для определения роли устекинумаба в терапевтическом алгоритме БК. Тем не менее существует исследование косвенных сравнений, описанное в систематическом обзоре всех испытаний индукционной и поддерживающей терапии БК устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом. Это исследование предполагает, что вероятность достижения однолетней ремиссии с помощью устекинумаба выше по сравнению с ведолизумабом или адалимумабом. Однако этот метод косвенного сравнения имеет ограничения, и выводы следует интерпретировать с осторожностью [25].

Таким образом, цели проводимой терапии при псориазе и ВЗК – достижение длительного



контроля над заболеваниями. Выбор ГИБП осуществляется с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациента, принимая во внимание следующие факторы (высокий уровень значимости рекомендации, преимущества превосходят риски): особенности фенотипа заболевания и его активность, степень тяжести заболевания, наличие коморбидной патологии, результаты предшествующей терапии. Необходимо также принимать во внимание такие аспекты, как наличие сопутствующей патологии (в настоящее время или в анамнезе), возраст пациента, его массу тела, планирование рождения детей, предпочтения пациента

по способу введения и режиму дозирования, приверженность терапии.

При назначении ГИБП пациентам с иммуновоспалительными заболеваниями следует руководствоваться принципами персонализированного подхода и управления рисками для достижения долгосрочных и безопасных результатов терапии [42, 43]. Необходимо рассматривать ранний старт генно-инженерной биологической терапии у пациентов, степень тяжести заболевания которых удовлетворяет критериям назначения ГИБП, а также у больных с неблагоприятными факторами прогноза, включающими в частности коморбидную патологию. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Л.С. Круглова получала вознаграждение за лекции или консультации от компаний Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. А.Н. Львов получал вознаграждение за лекции или консультации от компаний Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. А.В. Каграманова получала вознаграждение

за лекции или консультации от компаний Takeda, Pfizer, «Новомедика». О.В. Князев получал вознаграждение за лекции или консультации от компаний Takeda, Pfizer, «Новомедика».

Участие авторов

Л.С. Круглова – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи. А.Н. Львов, А.В. Каграманова и О.В. Князев – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Потехаев НН, Круглова ЛС. Псориатическая болезнь. М.: МДВ; 2014. 264 с. [Potekhaev NN, Kruglova LS. Psoriatic disease. Moscow: MDV; 264 p. Russian.]
2. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866–73. doi: 10.1038/nature05663.
3. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, Ouyang W, Hu Y. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):185–95. doi: 10.1007/s10875-010-9369-6.
4. Loftus EV, Augustin M, Bissonnette R, Krueger G, Calabro S, Langholff W, Popp J, Goyal K, Sloan S. Mo1884 Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Patients With Psoriasis and Incidence of Serious Infections in This Subset: Results From the PSOLAR Registry. *Gastroenterology*. 2016;150(4 Suppl 1):S805. doi: 10.1016/S0016-5085(16)32726-3.
5. 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.
6. 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.
7. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5–21. doi: 10.1080/09546630701364768.
8. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD, Cua DJ. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003;198(12):1951–7. doi: 10.1084/jem.20030896.
9. Lo CH, Lee SC, Wu PY, Pan WY, Su J, Cheng CW, Roffler SR, Chiang BL, Lee CN, Wu CW, Tao MH. Antitumor and antimetastatic activity of IL-23. *J Immunol*. 2003;171(2):600–7. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.600.
10. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129(3):311–21. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
11. Ebert LM, Meuter S, Moser B. Homing and function of human skin gammadelta T cells and NK cells: relevance for tumor surveillance. *J Immunol*. 2006;176(7):4331–6. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4331.
12. Cai Y1, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, Jala VR, Zhang HG, Wang T, Zheng J, Yan J. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011;35(4):596–610. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.001.
13. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K, Takeda K. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature*. 2008;455(7214):808–12. doi: 10.1038/nature07240.
14. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321–35. doi: 10.1038/nri3430.
15. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol*. 2004;110(1):55–62. doi: 10.1016/j.clim.2003.09.013.



16. Esplugues E, Huber S, Gagliani N, Hauser AE, Town T, Wan YY, O'Connor W Jr, Rongvaux A, Van Rooijen N, Haberman AM, Iwakura Y, Kuchroo VK, Kolls JK, Bluestone JA, Herold KC, Flavell RA. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature*. 2011;475(7357):514–8. doi: 10.1038/nature10228.
17. O'Connor W Jr, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, Kolls JK, Flavell RA. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol*. 2009;10(6):603–9. doi: 10.1038/ni.1736.
18. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P; DCCD study group. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1274–82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x.
19. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Chen MH. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):535–54. doi: 10.1007/s00535-017-1324-3.
20. 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.
21. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–13. doi: 10.1007/s12016-018-8668-1.
22. Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanaclocha Sebastián G, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, De la Cueva-Dobao P, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL, Alsina-Gibert M, López-Esteban JL, Ferrán M, Torrado R, Carrascosa JM, Carazo C, Rivera R, Jiménez-Puya R, García-Doval I; BIOBADADERM Study Group. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008–2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(1):156–63. doi: 10.1111/jdv.12492.
23. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):5–21. doi: 10.1177/2040622317738910.
24. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, Merola JF, Ryan C, Siegel MP, Weinberg JM, Wu JJ, Van Voorhees AS. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):383–94. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
25. Varu A, Wilson FR, Dyrda P, Hazel M, Hutton B, Cameron C. Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):733–56. doi: 10.1080/03007995.2019.1580094.
26. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumek S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10 Suppl 2:S1–95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
27. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137–74. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.055.
28. 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.
29. 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.
30. Macaluso F, Guggino G, Mauro D, Rizzo C, Bignone R, Ciccia F. Safety and efficacy of secukinumab treatment in a patient with ankylosing spondylitis and concomitant multiple sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. Forthcoming 2019.
31. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen CM, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera EJ, Stoddart J, Strudwicke C, Venning VA, Warren RB, Exton LS, Mohd Mustapa MF. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):628–36. doi: 10.1111/bjd.15665.
32. Mylle S, Grine L, Speeckaert R, Lambert JLW, van Geel N. Targeting the IL-23/IL-17 Pathway in Psoriasis: the Search for the Good, the Bad and the Ugly. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):625–37. doi: 10.1007/s40257-018-0366-5.
33. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1111–9. doi: 10.1111/jdv.14868.
34. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–9. doi: 10.1177/2040622318759282.
35. Siegel SAR, Winthrop KL. In the Real World: Infections Associated with Biologic and Small Molecule Therapies in Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):36. doi: 10.1007/s11926-019-0832-y.
36. Egeberg A, Otlesen 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.
37. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK, Marko PB. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):631–41. doi: 10.1111/ijd.14429.
38. 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, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18. [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Znamenskaya LF, Korotaeva TV, Kruglova LS, Kokhan MM, Lila AM, Khairutdinov VR, Khalif IL, Khobeish MM. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):4–18. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18.]
39. 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.
40. 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.

41. 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 PET/CT. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1322–31. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.011.

42. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):633–41. doi: 10.1002/cpt.791.

43. Weizman AV, Nguyen GC, Seow CH, Targownik L, Murthy SK, Boland K, Afzal NM, Khanna R, Jones J, Afif W, Halder S, Reinglas J, Fowler S, Huang V, Kaplan GG, Melmed GY. Appropriateness of Biologics in the Management of Crohn's Disease Using RAND/UCLA Appropriateness Methodology. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):328–35. doi: 10.1093/ibd/izy333.

Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (a literature review)

L.S. Kruglova¹ • A.N. Lvov² • A.V. Kagramanova³ • O.V. Knyazev³

Psoriasis and inflammatory bowel disease (IBD) are multifactorial chronic immuno-inflammatory potentially disabling disorders with similar genetic factors and immunological pathways, in particular, genetic polymorphisms of IL-23R, which determines the signal IL-12/23-mediated pathway of immunopathogenesis. The emergence of genetically engineered biological agents has changed the prognosis for both psoriasis and IBD. The intersection of the therapeutic spectrum in psoriasis and IBD is a very important point when choosing the management strategy for these patients. Infliximab and adalimumab are effective in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis (evidence level 1A). Ustekinumab demonstrates effectiveness in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis (evidence level 1A) and Crohn's disease (evidence level 1B). Etanercept and secukinumab have been shown to be effective against psoriasis, psoriatic arthritis (evidence level 1A) and ineffective and even associated

with exacerbation risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inhibition of regulatory cytokines IL-12/23 also has a number of advantages compared to the blockade of effector cytokines (TNF- α , IL-17) due to potentially long-term and stable treatment results and less frequent administration.

Key words: biologic therapy, IL-12, IL-23, immunotherapy, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, psoriasis, psoriatic arthritis, monoclonal antibody, ustekinumab

For citation: Kruglova LS, Lvov AN, Kagramanova AV, Knyazev OV. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(6):568–78. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-062.

Received 6 August 2019; revised 1 November 2019; accepted 5 November 2019; published online 13 November 2019

Conflict of interests

L.S. Kruglova has received lecture and consultancy fees from Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. A.N. Lvov has received lecture and consultancy fees from Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. A.V. Kagramanova has received lecture and consultancy fees from Takeda, Pfizer, Novomedica. O.V. Knyazev has received lecture and consultancy fees from Takeda, Pfizer, Novomedica.

Authors' contributions

L.S. Kruglova, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing, final approval of the manuscript; A.N. Lvov, A.V. Kagramanova and O.V. Knyazev, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Larisa S. Kruglova – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology and Cosmetology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
✉ 19/1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 705 69 07. E-mail: kruglovals@mail.ru

Andrey N. Lvov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>. E-mail: alvov@mail.ru

Anna V. Kagramanova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Inflammatory Bowel Diseases³. E-mail: a.kagramanova@mknc.ru

Oleg V. Knyazev – MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Bowel Diseases³. E-mail: o.knyazev@mknc.ru

¹ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19/1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17 Leninskiy prospekt, Moscow, 119071, Russian Federation

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение

Сандлер Ю.Г.¹ • Винницкая Е.В.¹ • Салиев К.Г.¹ • Хомерики С.Г.¹ • Хайменова Т.Ю.¹

Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отдел гепатологии¹; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (910) 417 96 41. E-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, заведующая отделом гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 905 90 42. E-mail: e.vinnitskaya@mknrc.ru

Салиев Кирилл Германович – лаборант-исследователь, отдел гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-7052>

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделением заболеваний печени¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Цель – ознакомить врачей общей практики с особенностями клинических проявлений лекарственных поражений печени (ЛПП), индуцированных применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые могут протекать с различными проявлениями и морфологическими повреждениями – от бессимптомного повышения трансаминаз и стеатоза печени до хронического гепатита с выраженным фиброзом. **Основные положения.** НПВП – одна из наиболее часто назначаемых в мире групп лекарственных препаратов. Большинство из них обладают низким риском развития гепатотоксичности, однако длительный бесконтрольный прием препаратов пациентом, отсутствие динамического мониторингования со стороны врача могут привести к серьезным поражениям печени, что демонстрирует приведенное клиническое наблюдение. В описанном клиническом примере просматривается крайне редкое повреждение печени по типу хронического гепатита с выраженном фиброзом, развившееся у пациента при длительном применении НПВП. **Заключение.** ЛПП обычно протекают по типу идиосинкразических (непредсказуемых) реакций. Это диагноз исключения, установление которого требует широкой эрудиции врачей, информированности о потенциальных рисках

развития гепатотоксичности лекарственных препаратов, в том числе при лекарственных взаимодействиях. Чтобы свести к минимуму потенциальный риск гепатотоксичности от НПВП, рекомендуется соблюдать принцип приема самой низкой эффективной дозы в течение минимального промежутка времени. Тщательное изучение анамнеза болезни пациента, мониторинг биохимических показателей, клиническое суждение врача остаются решающими в профилактике, своевременной диагностике и лечении ЛПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лекарственные гепатиты, гепатотоксичность, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты гепатопротективного действия

Для цитирования: Сандлер ЮГ, Винницкая ЕВ, Салиев КГ, Хомерики СГ, Хайменова ТЮ. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):579–91. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-060.

Поступила 30.07.2019; доработана 09.09.2019; принята к публикации 07.10.2019; опубликована онлайн 13.11.2019

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

Лекарственные поражения печени (ЛПП) остаются одной из лидирующих причин развития острой печеночной недостаточности во всем мире, влияют на заболеваемость и смертность пациентов от болезней печени, представляя собой серьезную

проблему для здравоохранения. ЛПП характеризуются весьма разнообразной картиной клинических фенотипов и различной степенью тяжести, при этом достаточно часто – бессимптомным повышением aminotransferаз без какой-либо иной клинической картины, отсутствием

специфических маркеров, сложностью установления причинно-следственной связи с приемом лекарственных препаратов (ЛП). Увеличение частоты применения ЛП среди стареющего населения с коморбидными состояниями, полипрагмазия, активная разработка новых ЛП и выведение их на фармацевтический рынок, широкое применение биологически активных добавок (БАД) и фитопрепаратов – все это увеличивает вероятность развития ЛПП в клинической практике.

Согласно последним эпидемиологическим данным, ежегодно регистрируется около 20 новых случаев ЛПП на 100 тыс. человек [1, 2]. Проблема заключается в том, что ЛПП, будучи часто встречаемой патологией, по-прежнему остается редко диагностируемым заболеванием, отличается неспецифическим и разнообразным характером проявлений, может возникнуть как непредсказуемое или неотъемлемое повреждение в результате применения сотен ЛП. Все это сопряжено с диагностическими трудностями, несвоевременной отменой ЛП, оказывающих гепатотоксическое воздействие, а также тяжелыми последствиями для пациента. Различные ЛП могут приводить к одному и тому же типу повреждения печени, и при этом один и тот же ЛП может вызвать повреждения печени с различными клиническими проявлениями.

Выделяют предсказуемую, дозозависимую (например, в случае с парацетамолом) и непредсказуемую/идиосинкразическую гепатотоксичность ЛП. Последняя может протекать с иммуноаллергическими и/или метаболическими идиосинкразическими реакциями и поддерживаться врожденной и адаптивной иммунной системой. Идиосинкразическое ЛПП

встречается относительно редко, предполагаемая частота 14–19 случаев на 100 тыс. человек [3]. Идиосинкразические поражения печени проявляются различными формами (острые и хронические гепатиты) и могут иметь разные, в том числе тяжелые последствия: в 2–4% случаев пациенты нуждаются в трансплантации печени, в 8–10% тяжелое течение ЛПП приводит к летальному исходу. В 13–18% случаев ЛПП могут прогрессировать до хронического повреждения печени и цирроза [4, 5].

Наиболее часто ЛПП наблюдаются при применении антибактериальных препаратов (включая противотуберкулезные, противогрибковые), анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), химиопрепаратов, противоэпилептических, некоторых групп сердечно-сосудистых препаратов, иммунодепрессантов (азатиоприн), отдельно следует выделить БАД и фитопрепараты [6–8].

Факторы риска лекарственных поражений печени

Знание факторов риска позволяет не только прогнозировать ЛПП, но и проводить мониторинг клинико-лабораторных показателей для своевременного принятия решения о мероприятиях при развитии гепатотоксичности. Факторы риска ЛПП постоянно уточняются. Их можно разделить на 3 группы: факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с особенностями препарата; дополнительные (внешние) факторы (рис. 1). Факторы риска, связанные с ЛП, включают дозу ЛП, его липофильность, степень метаболизма в печени. Со стороны пациента рассматриваются такие факторы риска, как возраст, пол,

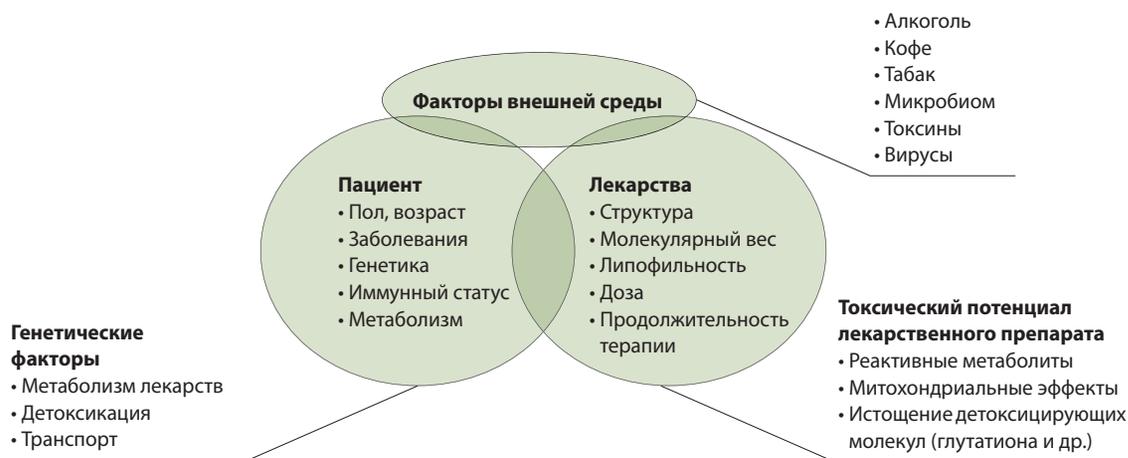


Рис. 1. Факторы, влияющие на лекарственную непереносимость



этнический фактор, уже имеющиеся хронические заболевания печени.

Генетические и иммунологические факторы имеют особое значение в патогенезе ЛПП. В некоторых случаях генетическая предрасположенность пациента может служить фактором риска развития ЛПП. В недавних общих исследованиях по полногеномному поиску ассоциаций (англ. genome-wide association studies – GWAS) установлены устойчивые ассоциации между различными полинуклеотидами в области генов гистосовместимости HLA и индивидуальной восприимчивостью к развитию ЛПП [9]. Курение может индуцировать ферменты цитохрома P450 (CYP), но это не обязательно приводит к ЛПП. Употребление алкоголя является фактором риска развития гепатотоксичности и может предрасполагать к ЛПП. Значение инфекционных факторов, провоспалительных состояний, состояния микробиома как факторов риска ЛПП еще изучается [9, 10].

Нестероидные противовоспалительные препараты: каков фактический риск повреждения печени?

НПВП представляют собой один из наиболее широко используемых классов ЛП в мире и наиболее часто применяемых препаратов в качестве анальгезии [11].

Наряду с антибактериальными препаратами НПВП лидируют в качестве причины развития ЛПП, особенно у женщин и пожилых людей [12].

Хорошо известны основные неблагоприятные последствия НПВП – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек [13, 14].

Следует отметить, что точных данных о частоте развития ЛПП при применении НПВП нет. Согласно одним исследованиям, гепатотоксичность НПВП – серьезное, но редкое нежелательное осложнение их применения [14–16]; по данным других авторов, НПВП находятся в одном ряду с такими классами ЛП, как антибактериальные, противогрибковые, противотуберкулезные, противозипилептические препараты, которые нередко вызывают ЛПП [17]. Некоторые НПВП были выведены с рынка из-за сильной гепатотоксичности [11].

На практике гепатотоксическое действие НПВП наблюдают несколько чаще, чем в клинических регистрационных исследованиях. Вероятно, это объясняется тем, что такие исследования включают относительно небольшое число пациентов, не всегда учитывают их коморбидные состояния (например, наличие метаболического синдрома, вирусных гепатитов) и, соответственно, не принимают во внимание факт межлекарственных взаимодействий. А между тем риск ЛПП, индуцированных НПВП, возрастает до 9 раз при одновременном приеме с рядом других ЛП [18]. Кроме того, далеко не всегда учитываются бессимптомные и легкие формы ЛПП, индуцированные НПВП. Все это ставит под сомнение возможность точного установления фактического риска гепатотоксичности НПВП.

Таблица 1. Фенотипические признаки поражения печени, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (адаптировано из [18])

Лекарственный препарат	Частота поражения	Предполагаемый механизм повреждения	Характер поражения
Диклофенак	Низкая	Метаболический, иммунологический	Острый и хронический гепатит Комбинированное повреждение, абсолютный холестаз
Ацетилсалициловая кислота	Низкая	Прямой дозозависимый	Острый и хронический гепатит Синдром Рейно
Ибупрофен	Низкая	Метаболический	Острый гепатит и дуктопения
Напроксен	Низкая	Метаболический	Холестатическое и смешанное повреждение
Нимесулид	Умеренная	Метаболический	Острый гепатит, абсолютный холестаз
Оксикамы	Низкая	Метаболический	Острый гепатит Массивный и субмассивный некроз, холестаз и дуктопения
Коксибы	Низкая	Метаболический	Острый гепатит и смешанное повреждение

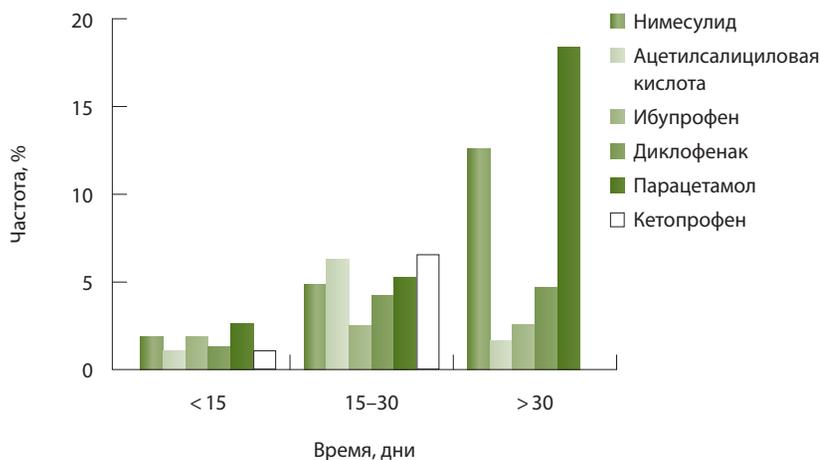


Рис. 2. Зависимость риска поражения печени от длительности назначения нестероидных противовоспалительных препаратов

Частота ЛПП, вызванных НПВП, зарегистрированными в ряде клинических исследований, колеблется в довольно широких пределах – от 0,29 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,51) до 9 на 100 000 (95% ДИ 6–15) [18]. Есть сообщения о более высоком риске госпитализаций, связанных с гепатотоксичностью НПВП (3–23 на 100 000 пациентов/лет текущего использования этих ЛП) [19]. При этом приводится более широкий разброс частоты госпитализации при ЛПП, вызванных НПВП, по сравнению с прошлыми годами: от 1,2–1,7 до 4,8–8,6 на 100 000 пациентов/лет воздействия [19].

НПВП могут вызывать повреждение печени различного спектра, от бессимптомной переходящей гипертрансаминаземии до фульминантной печеночной недостаточности. В зависимости от различия в химической структуре НПВП клиническая картина повреждений печени, механизмы повреждения, частота ЛПП могут варьировать (табл. 1) [18].

Диклофенак-индуцированное повреждение печени является парадигмой гепатотоксичности, связанной с ЛП, и имеет более высокий риск развития ЛПП. Ряд исследований показали, что генетические факторы, способствующие образованию и накоплению метаболита диклофенака – ацил-глюкуронида, а также усиленный иммунный ответ на наличие белка-метаболита, связаны с увеличением риска развития гепатотоксичности диклофенака. Механизм повреждений, вероятно, ассоциирован с этим белком-метаболитом, вызывающим прямое клеточное повреждение или аутоиммунные реакции [13].

Проведенный анализ рандомизированных контролируемых исследований по выявлению

гепатотоксичности ибупрофена, напроксена, диклофенака, пироксикама, мелоксикама, меклофенамовой кислоты, индометацина, целекоксиба и эторикоксиба у взрослых пациентов (базы данных Embase, PubMed и Cochrane, до 2016 г.) показал: из 698 исследований только 18 соответствовали критериям отбора. Из них в 8 исследованиях отмечены клинически значимые гепатотоксические эффекты при применении целекоксиба, эторикоксиба и диклофенака. При этом наибольшая доля гепатотоксических событий принадлежала диклофенаку – от 0,015 до $4,3 \times 10^{-2}$ [20].

НПВП из класса селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (СИ ЦОГ-2), к которым относятся, например, целекоксиб, мелоксикам, имеют намного более высокий профиль безопасности по сравнению с неселективными. При анализе баз данных MEDLINE (PubMed), LILACS и SciELO (1999–2016) по гепатотоксичности СИ ЦОГ-2 в сравнении с неселективными ингибиторами установлено, что ЛПП, связанные с СИ ЦОГ-2, не показали значительно большего повышения трансаминаз, чем в группе плацебо, и встречаются относительно редко, но включают более тяжелые повреждения печени: от острого холестатического гепатита до тяжелой печеночной недостаточности и необходимости в трансплантации печени [21].

Несмотря на то что продолжительность применения ЛП при идиосинкразической гепатотоксичности незначима, поскольку данный механизм повреждения может развиваться в любой момент от начала приема ЛП, было отмечено, что риск развития ЛПП, индуцированных НПВП, увеличивается для некоторых препаратов при более длительном их применении (рис. 2) [22]. Есть данные рандомизированных клинических исследований применения НПВП у пациентов с артритами, указывающие, что большинство НПВП являются препаратами с низким риском развития серьезных нежелательных явлений в виде ЛПП, а также редкой причиной госпитализаций и смертности (табл. 2) [23].

Механизм повреждения печени при приеме НПВП не совсем понятен. Было высказано предположение, что кислотный фрагмент НПВП или реактивные аддукты их метаболитов могут связываться с белками-хозяевами и вызывать повреждение гепатоцитов только у восприимчивых людей; это объясняет достаточно редкое развитие ЛПП в связи с применением НПВП [20].



Таблица 2. Частота развития серьезных нежелательных явлений, госпитализаций и смертности, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (адаптировано из [23])

Лекарственный препарат	Серьезные нежелательные явления		Госпитализация		Смертность	
	n	% (ДИ)*	n	% (ДИ)*	n	% (ДИ)*
Диклофенак	4640	0,04 (0,01–0,16)	4261	0,00 (0,00–0,09)	5400	0,00 (0,00–0,07)
Мелоксикам	604	0,00 (0,00–0,03)	604	0,00 (0,00–0,03)	1604	0,00 (0,00–0,04)
Ибупрофен	3384	0,00 (0,00–0,01)	3619	0,00 (0,00–0,01)	3651	0,00 (0,00–0,01)
Напроксен	6663	0,06 (0,02–0,15)	6852	0,01 (0,00–0,08)	11686	0,01 (0,00–0,05)
Целекоксиб	11238	0,00 (0,00–0,03)	11238	0,00 (0,00–0,03)	11238	0,00 (0,00–0,03)
Рофекоксиб	7539	0,05 (0,02–0,14)	7539	0,00 (0,00–0,05)	12415	0,00 (0,00–0,03)
Вальдекоксиб	4360	0,02 (0,00–0,13)	3558	0,00 (0,00–0,11)	5948	0,00 (0,00–0,06)
Плацебо	4899	0,00 (0,00–0,08)	4979	0,00 (0,00–0,08)	8821	0,00 (0,00–0,04)

*Приведена доля в процентах от общей выборки; в скобках указан двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) для доли

Диагностика

Диагностика ЛПП представляет собой сложную задачу, требующую соблюдения определенного алгоритма, применимого при выявлении любых ЛПП, в частности индуцированных приемом НПВП, и включает:

- тщательный сбор анамнеза;
- оценку временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом ЛП;
- оценку динамики синдромов, характеризующих повреждение печени, после отмены ЛП;
- тщательную оценку состояния больного после повторного (случайного) приема ЛП;
- исключение сопутствующих заболеваний печени.

Поскольку в настоящее время не разработано конкретных маркеров, указывающих на ЛПП, диагноз ставится прежде всего на основании тщательно собранного анамнеза и исключения других заболеваний печени. Лекарственную гепатотоксичность можно предполагать у любого пациента, принимающего ЛП (даже если прием препарата состоялся несколько недель или месяцев назад), БАД, травяные чаи. Наиболее очевидным механизмом, по которому почти все НПВП могут вызывать повреждение печени, представляется идиосинкразия, а не внутренняя токсичность (за исключением ацетаминофена и ацетилсалициловой кислоты). В результате время начала повреждения печени варьируется от недели до нескольких месяцев после начала приема

ЛП. Важно оценить потенциальные факторы риска ЛПП, которые включают в себя анамнестические указания на гепатотоксичные реакции на прием ЛП, очень пожилой или очень молодой возраст, женский пол, множественную лекарственную терапию, иммунологические расстройства (ВИЧ-инфекция), наличие других хронических заболеваний печени. Межлекарственные взаимодействия могут изменять концентрацию лекарственного средства или его метаболита на клеточном уровне, участвующем в инициации, поддержании или разрешении повреждения печени.

Оценка причинно-следственных взаимодействий препарата при возникновении неблагоприятного медицинского события остается одним из наиболее противоречивых вопросов. Не прекращается разработка все более объективных диагностических опций путем создания конкретных инструментов. Так, например, метод для оценки причинно-следственных связей ЛПП с приемом препарата, разработанный французской фармацевтической компанией Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), позволяет на основе данных пациента и характера течения болезни установить наличие связи между лекарственным средством и повреждением печени [24]. Оценка >8 баллов указывает на определенную или очень вероятную связь, 6–8 и 3–5 баллов – на вероятную и возможную соответственно. Оценка 1–2 свидетельствует, что причинно-следственная связь маловероятна, 0 – связь исключена. Однако

метод RUCAM был разработан более 20 лет назад на основе консенсусных мнений группы экспертов-гепатологов и редко используется в повседневной клинической практике, так как не обладает высокой чувствительностью и специфичностью и достаточно громоздкий в применении [9, 25].

Выявление определенного «этиологического» ЛПП – необходимый компонент диагностики ЛПП. Интервал между временем воздействия препарата и временем диагностирования ЛПП может оставаться неизвестным и варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев и даже года. После исключения других заболеваний и тщательного анализа анамнеза воздействия препарата необходимо определить, является ли ЛПП результатом патологического влияния единственного препарата или группы лекарственных средств. Важно иметь возможность идентифицировать ЛП, которые могут быть связаны с более высокой частотой развития ЛПП, и оценить совместимость клинических, лабораторных и гистологических (если имеются) характеристик с этим ЛП. Еще один критерий ЛПП – клиническое улучшение состояния пациента при отмене «этиологического» потенциального ЛП, что, как правило, наблюдается в большинстве случаев [26].

Клиническое течение ЛПП обычно классифицируется как гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное на основании клинических симптомов, лабораторных профилей и/или гистологических особенностей. Эта классификация может помочь в диагностике. Симптомы ЛПП сильно варьируют и могут включать обычные симптомы любого как острого, так и хронического повреждения печени, такие как усталость, тошнота, боль в животе, лихорадка, темная моча, желтуха и зуд. Характер симптоматики позволяет в ряде случаев дифференцировать гепатоцеллюлярное повреждение от холестатического. Например, зуд обычно возникает рано при холестатических вариантах ЛПП, но развивается позже или не возникает при гепатоцеллюлярном повреждении.

Лабораторные и морфологические особенности лекарственных поражений печени

Диагноз ЛПП обычно основывается на обнаружении изменений биохимических показателей, включающих аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), уровень билирубина. Эти же тесты обычно используются для классификации повреждений печени как гепатоцеллюлярных, холестатических или смешанных (табл. 3) [27]. Используется коэффициент R, который рассчитывается по формуле $R = \text{АЛТ}/\text{ЩФ}$. Для пациентов с развитием острой гепатотоксичности значение R превышает 5. Для применения диагностических тестов всегда требуется исключение острого вирусного гепатита.

Морфологическое исследование печени не играет ключевой роли в оценке ЛПП, поскольку спектр морфологических повреждений, индуцированных ЛП, может различаться и варьирует от мягкого повреждения до массивных некрозов гепатоцитов.

ЛПП характеризуются различными клиническими проявлениями и степенью тяжести: от умеренного бессимптомного повышения трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Ряд исследователей проанализировали разнообразные клинические фенотипы и гистологические особенности ЛПП. Наиболее частыми гистологическими проявлениями были острый (21%) и хронический (14%) гепатит, острый (9%) и хронический (10%) холестаз, а также холестатический гепатит (29%) [28].

Гистопатологические данные настолько часто неспецифичны, что не могут считаться патогномичными и лишь дополняют клинические данные. Биопсия печени обычно проводится в случае трудности диагностики и необходимости дифференциального диагноза между аутоиммунным гепатитом и лекарственно-индуцированным аутоиммунным гепатитом, поскольку при этих заболеваниях следует использовать разную терапевтическую тактику.

Таблица 3. Типы лекарственных поражений печени (адаптировано из [27])

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	≥ 2	N	≥ 5
Холестатический	N	≥ 2	≤ 2
Смешанный	≥ 2	≥ 2	2-5

АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза



Что нового в диагностике лекарственных поражений печени?

Растет интерес к разработке «персонализированной медицины», где конкретному пациенту предлагается конкретный ЛП на основе его прогнозируемой эффективности, полученной из геномных данных хозяина и/или экспрессии генной ткани [29].

Область диагностики ЛПП продолжает расширяться за счет создания глобальных реестров и новых потенциально токсичных лекарственных агентов, добавляемых каждый год. С учетом необходимости совершенствования современных методов доклинического тестирования и мониторинга ЛПП проводится все больше исследований, направленных на улучшение понимания причин возникновения ЛПП у наиболее восприимчивых людей. Генетические факторы пациента играют определенную роль в риске развития ЛПП и специфичны для каждого препарата. Примером персонализированного подхода может служить генотипирование IL28B перед началом терапии интерфероном для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), и использование экспрессии CD117 в опухолях стромальной ткани желудочно-кишечного тракта для выбора химиотерапии [30, 31].

Геномные и транскриптомические подходы также могут улучшить безопасность, позволяя избегать назначения потенциально опасных ЛП у восприимчивых пациентов. Например, уклонение от применения абакавира у HLA-B*5701 положительных лиц с ВИЧ-инфекцией уменьшило частоту потенциально тяжелой реакции гиперчувствительности с 15% почти до 0 [32]. Такой скрининг уже успешно включен в лечение ВИЧ-инфицированных пациентов по всему миру.

Первое успешное исследование GWAS при ЛПП выявило очень сильную связь между индуцированным флулоксациллином повреждением печени и аллелем HLA-B*5701 на хромосоме 6. Было доказано, что данный аллель в 80 раз увеличивает риск развития ЛПП после воздействия препарата [33].

Опубликовано значительное количество случаев развития гепатотоксичности на фоне приема амоксициллина/клавулановой кислоты (n=201), связанных с геномом. Определенные генотипы лейкоцитарного антигена (HLA-I и HLA-II) создают восприимчивость к развитию ЛПП. Используя одиночные нуклеотидные полиморфизмы, выделенные в результате исследования, удалось доказать их высокую положительную прогностическую ценность для ЛПП амоксициллина/клавулановой кислоты [34].

В связи с трудностями дифференциальной диагностики ЛПП активно исследуют потенциальные биомаркеры в попытке ранней идентификации. Многообещающими можно признать микро-РНК, цитокератин-18, белок группы 1 с высокой подвижностью, однако патогномичного биомаркера до сих пор не найдено [35].

Профилактика и лечение лекарственных поражений печени

В настоящее время для того, чтобы свести к минимуму потенциальный риск гепатотоксичности от НПВП, рекомендуется соблюдать принцип «самая низкая эффективная доза в самый короткий период», то есть пациенты должны принимать самую низкую эффективную дозу НПВП в течение минимального промежутка времени и избегать применения групп НПВП с более высоким риском в качестве препарата первой линии, если имеются другие более безопасные НПВП [36].

Профилактика развития ЛПП включает в себя тщательно собранный анамнез пациента, изучение коморбидных состояний, наличия других хронических заболеваний печени, возможных межлекарственных взаимодействий при назначении НПВП и других ЛП, которые уже применяет пациент, а также тщательное мониторирование основных биохимических показателей (АЛТ, ЩФ и билирубин) при назначении НПВП.

Лечение ЛПП, индуцированных НПВП, подразумевает следование определенным правилам. Самый важный начальный шаг – прекращение приема ЛП с потенциальной гепатотоксичностью. Прерывание приема ЛП должно приводить к улучшению биохимических показателей печени у большинства пациентов с ЛПП.

Важным для оценки состояния пациента с ЛПП является правило Хайя (англ. Hy's law) – уровень билирубина более 3 г/дл связан со смертностью, составляющей не менее 10% случаев [37]. Этот тест служит чувствительным и специфичным предиктором для ЛП с потенциальной гепатотоксичностью при развитии тяжелого ЛПП.

У большинства пациентов при подозрении на ЛПП, бессимптомной невысокой биохимической активности после отмены препарата происходит самопроизвольное выздоровление без необходимости назначения какого-либо лечения. Спонтанное восстановление после прекращения действия препарата – важный критерий при оценке этиологии повреждения печени. Обычно полное или почти полное разрешение ЛПП происходит в течение нескольких дней или недель.

Важно своевременно оценить тяжесть развития ЛПП и необходимость отмены ЛП.

Согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA), ЛП необходимо отменять в следующих случаях [9, 38]:

- 1) при гепатоцеллюлярном типе ЛПП:
 - АЛТ > 8 верхних границ нормы (ВГН) в любой момент;
 - АЛТ > 5 ВГН в течение более 2 недель;
 - АЛТ > 3 ВГН в сочетании с повышением уровня билирубина > 2 ВГН;
 - протромбиновое время/международное нормализованное отношение (ПВ/МНО) > 1,5 ВГН;
 - АЛТ > 3 ВГН с появлением клинической симптоматики (например, усталости, тошноты, рвоты, боли или дискомфорта в правом подреберье, лихорадки).
- 2) при холестатическом типе ЛПП:
 - увеличение билирубина > 3 ВГН;
 - удлинение ПВ/МНО > 1,5 ВГН.

При наличии высокой биохимической активности, холестаза, желтухи, энцефалопатии, коагулопатии пациенты должны быть госпитализированы в стационар для лечения и динамического мониторинга.

Одна из важных терапевтических опций – введение антидотов. Применение N-ацетилцистеина на ранних стадиях тяжелого ЛПП уменьшает развитие энцефалопатии [9]. Однако в настоящее время результаты использования N-ацетилцистеина у пациентов с непарацетамол-индуцированными ЛПП показывают неоднозначные результаты, и рекомендации по его применению варьируются. Использование N-ацетилцистеина для снижения тяжести поражения печени вследствие применения препаратов (за исключением парацетамола) не имеет высокой доказательной базы (сила доказательности D, уровень 4) [9].

Применение симптоматической терапии. Следует отметить, что применение препаратов гепатопротективного действия не обладает высокой и строгой доказательной базой и в большинстве случаев имеет теоретическое обоснование эффективности. С этой целью могут использоваться различные группы препаратов (адemetионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и др.) с различными свойствами (антиоксидантными, мембраностабилизирующими, противовоспалительными и др.).

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) назначаются пациентам с ЛПП (в том числе при холестатических формах), когда остальные

терапевтические опции не дают результатов. Применение ГКС в лечении острых и тяжелых форм ЛПП, за исключением аутоиммунopodobных фенотипов ЛПП, продемонстрировало ограниченные преимущества [9].

При хроническом холестатическом гепатите на фоне ЛПП часто применяют препараты УДХК. Однако, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации специалистов по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver – EASL, 2019), анализ влияния УДХК на ЛПП не имеет достаточно высокой доказательной базы, отмечены противоречивые результаты. Нет достаточных данных рандомизированных клинических исследований, которые доказали бы эффективность применения УДХК и ГКС у пациентов с ЛПП [9].

Интересно итальянское исследование по изучению случаев ЛПП, связанных с приемом нимесулида. За период с 1996 по 2006 г. 46 пациентов были госпитализированы с диагнозом ЛПП: у 47,8% пациентов (22/46) в клинической картине преобладала желтуха, у 6,5% (3/46) – печеночная недостаточность. У 14/46 пациентов ЛПП были вызваны нимесулидом, при этом у 3/14 развилась энцефалопатия и/или асцит. Желтуха встречалась чаще при ЛПП, вызванном нимесулидом, по сравнению с другими ЛП ($p=0,007$). Время выздоровления в группе приема нимесулида было значительно ниже, чем при ЛПП вследствие приема других ЛП ($p < 0,001$) [39].

Представленное ниже клиническое наблюдение описывает возникновение вызванного нимесулидом острого гепатита с холестазом, подтвержденного анализом анамнеза пациентки и биопсией печени, и демонстрирует, как длительный бесконтрольный прием НПВП у пациентки даже без коморбидных состояний в отсутствие лекарственных взаимодействий может привести к хроническому лекарственному гепатиту с прогрессированием заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. 47 лет поступила в отделение гепатологии в мае 2019 г. с жалобами на общую слабость, ноющие боли в правом и левом подреберье, плохой аппетит, боль в позвоночнике, слабость в ногах.

Из анамнеза заболевания: впервые отметила появление общей слабости, ноющих болей в правом подреберье и эпигастральной области в последний год. Ухудшение самочувствия с февраля 2019 г. В марте 2019 г. появились желтушность кожных покровов и умеренный кожный зуд. Обследовалась амбулаторно – выявлен синдром цитолиза и холестаза (рис. 3).

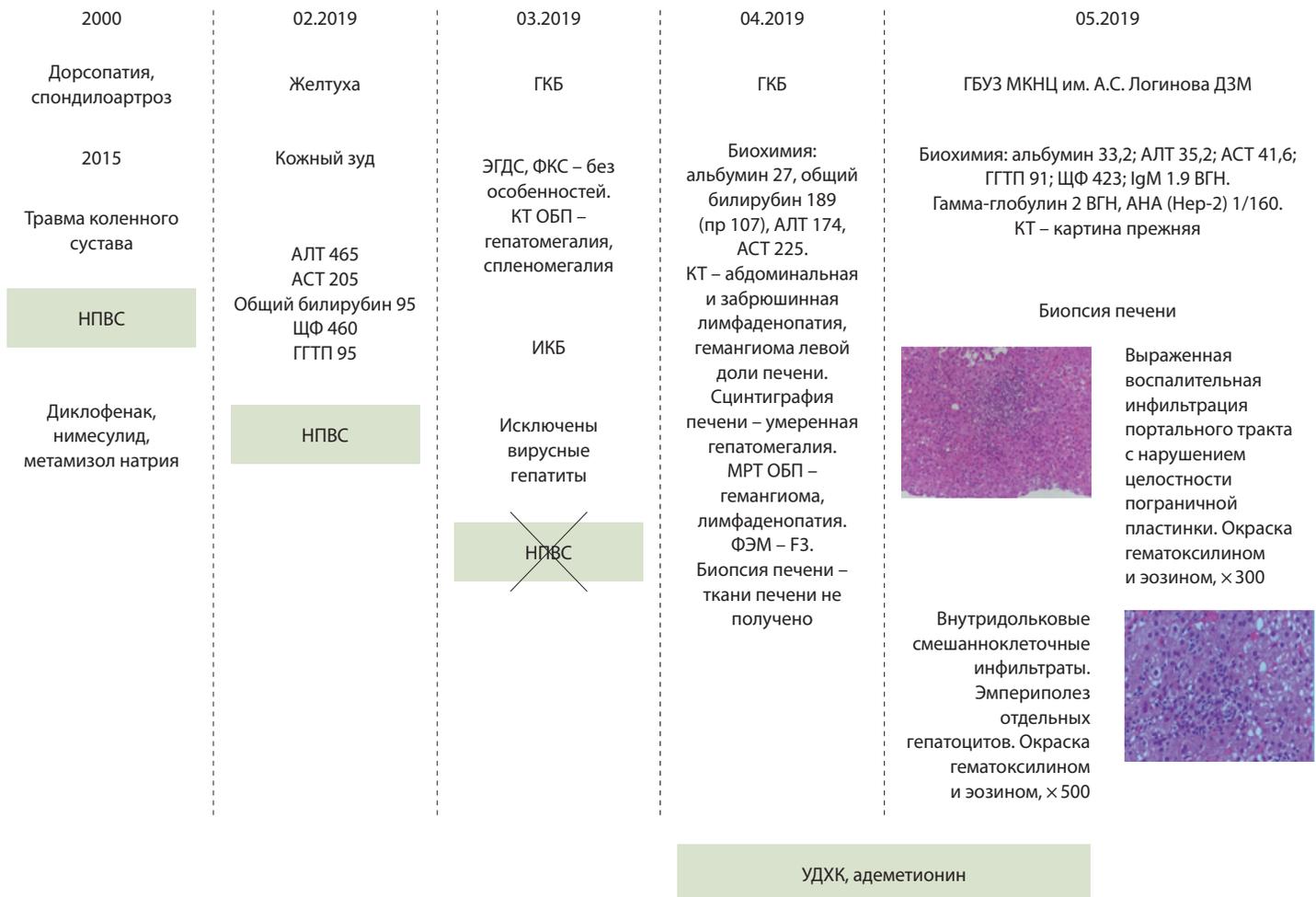

Пациентка С., 47 лет


Рис. 3. Анамнез, клиничко-лабораторные и инструментальные показатели; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АНА – антиядерные антитела, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ГКБ – городская клиническая больница, ИКБ – инфекционная клиническая больница, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, ОБП – органы брюшной полости, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ФКС – фиброколоноскопия, ФЭМ – фиброзластометрия, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Больная была госпитализирована в городскую клиническую больницу, откуда после исключения механического характера холестаза была переведена в инфекционную больницу, где данных за гепатиты вирусной этиологии получено не было, диагноз оставался неясным. С марта по апрель в городской клинической больнице пациентке проводилась симптоматическая гепатопротективная терапия. В мае пациентка направлена в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ для уточнения диагноза и дальнейшей терапии.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловлена астеническим, диспепсическим, болевым синдромом, наличием синдрома цитолиза, холестаза.

При уточнении анамнеза выяснилось, что пациентка с 2000-х гг. страдает болями в позвоночнике. Наблюдалась у невропатолога с диагнозом дорсопатии, спондилоартроза. В связи с болевым синдромом достаточно часто принимала различные группы НПВП (диклофенак, нимесулид, метамизол натрия). В 2015 г. – травма коленного сустава, по поводу чего около 3–4 месяцев принимала нимесулид. С января по февраль 2019 г. со слов пациентки – почти ежедневный прием нимесулида. В марте нимесулид был отменен. Алкоголь никогда не употребляла.

Данные лабораторных показателей крови в биохимическом анализе представлены на рис. 3. Обращает на себя внимание практически полная нормализация

показателей цитолиза, нормализация билирубина, нормальные значения иммуноглобулинов (Ig)A и G, при этом IgM составил 1,9 от ВГН. В коагулограмме и общем анализе крови клинически значимых отклонений не отмечено. Антинуклеарный фактор (HEp-2) выявлен в титре 1/160 (цитоплазматический тип свечения), что является пограничным значением ВГН. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопии – без клинически значимых изменений. Пациентке в связи с длительным болевым синдромом в области позвоночника было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, позвоночника, а также денситометрия, по данным которых выявлены признаки спондилоартроза и остеопороза. По данным фиброэластометрии печени эластичность составила 10,7 кПа, что соответствует стадии фиброза F3 по шкале METAVIR, то есть выраженному фиброзу печени.

В связи с исключением маркеров всех вирусных гепатитов, определением наличия в анамнезе высокой биохимической активности, холестаза, желтушности, выраженного фиброза печени по данным фиброэластометрии (F3 по шкале METAVIR), пограничного титра ANA, гамма-глобулинов для уточнения диагноза и исключения аутоиммунного гепатита, аутоиммунноподобного лекарственного гепатита, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, которые требуют иных терапевтических подходов, было решено провести пункционную биопсию печени. Пациентка дала согласие на ее проведение. Результаты морфологического исследования (см. рис. 3): портальные тракты расширены, сильно инфильтрированы лимфоцитами с примесью макрофагов и плазмочитов, сильно фиброзированы; соединительнотканые септы имеют различную ширину, в ряде случаев достигают соседних портальных трактов. Клетки эпителия желчных протоков в состоянии выраженной дистрофии. Целостность пограничной пластинки нарушена. Ступенчатые некрозы гепатоцитов. Мелкокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов. Небольшие липогранулемы и смешанноклеточные внутريدольковые инфильтраты. Эмпериоплез отдельных гепатоцитов. Индекс стеатоза – 2. METAVIR A3F3.

Следует отметить, что ЛПП не имеют патогномичных морфологических признаков, однако такие находки, как ступенчатые некрозы, выраженная воспалительная инфильтрация портального тракта с нарушением целостности пограничной пластинки, мелкокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов, могут свидетельствовать (с учетом данных анамнеза и клинической картины, а также RUCAM) в пользу ЛПП. Кроме того, такой редкий морфологический признак, как микровезикулярный стеатоз, представляет собой потенциально тяжелое поражение печени,

которое возникает в результате дисфункции митохондрий.

Установлено, что неблагоприятное воздействие нимесулида на печень может варьировать от невыраженного кратковременного повышения трансаминаз до острого гепатита и крайне редко – до более серьезных состояний. Большинство случаев разрешалось через несколько дней после прекращения терапии. Точный механизм гепатотоксичности нимесулида неизвестен, вероятно, он вызван специфической реакцией на промежуточный продукт его метаболизма. Нимесулид неоднократно связывался со случаями клинически очевидного гепатита с желтухой. Характер повышения уровня ферментов обычно гепатоцеллюлярный, хотя холестатические формы также были описаны. Время начала ЛПП варьировалось от нескольких дней до 6 месяцев. Иммуноаллергические признаки обычно отсутствовали или не были выражены. Аутоиммунные особенности наблюдались редко (www.livertox.nih.gov).

Окончательный диагноз пациентки сформулирован как «тяжелый лекарственно-индуцированный гепатит. Индекс стеатоза – 2. METAVIR A3F3 (по данным биопсии от 05.2019)».

Таким образом, можно предположить с высокой долей вероятности, что у пациентки на фоне длительного и бесконтрольного приема НПВП развилась клиника тяжелого лекарственного гепатита с явлениями желтухи, выраженной биохимической активностью и холестазом, о чем свидетельствовали высокие показатели трансаминаз (АЛТ, АСТ выше 10 ВГН), общего билирубина (выше 4,5 ВГН), ЩФ (выше 2 ВГН), а также незначительное снижение альбумина. Как демонстрируют данные некоторых исследований (см. табл. 1), НПВП могут приводить к повреждениям печени различного морфологического характера: острым и хроническим гепатитам, холестатическому и комбинированному поражению. Прием нимесулида может вызвать развитие острого гепатита, абсолютного холестаза [18]. Данные морфологии нашей пациентки – ступенчатые некрозы, микровезикулярный стеатоз, высокий индекс гистологической активности – подтверждают тяжелое повреждение печени. Высокая гистологическая активность обычно имеет тенденцию к запаздыванию по сравнению с биохимической активностью, что подтверждается фактом нормализации у нашей пациентки биохимических показателей через 3 месяца после отмены препарата при наличии A3F3 по шкале METAVIR по данным биопсии печени. Наличие некоторых морфологических признаков аутоиммунного гепатита (нарушение целостности пограничной пластинки, плазмочитарная инфильтрация, эмпериоплез) позволяют высказывать предположение об аутоиммунноподобном



лекарственном гепатите. Обычно пациентам с аутоиммуноподобным ЛППП назначается терапия ГКС по той же схеме, что и при лечении аутоиммунного гепатита. Иногда только наблюдение позволяет дифференцировать аутоиммунный гепатит и ЛППП [9]. Однако отмена у нашей пациентки НПВП и проведение неспецифичной гепатопротективной терапии привели к нормализации лабораторных показателей (биохимическому разрешению) и не потребовали назначения ГКС. В настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении.

В этой связи отметим исследование J. Kwon и соавт. (2019), в котором приведен систематический обзор и метаанализ баз данных PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov до 2017 г. Авторы показали, что применение нимесулида связано приблизительно с двукратным повышенным риском гепатотоксичности. Связь между приемом нимесулида и гепатотоксичностью оценивали с использованием относительного риска с 95% доверительным интервалом [40]. В 14 случаях (42,4%) из 33 идентифицированных наблюдался гепатоцеллюлярный тип поражения печени, в 6 (18,2%) – холестатический, в 4 (12,1%) – смешанный, в 9 (27,3%) тип был неизвестен из-за недостаточных данных. Восемнадцать пациентов (54,5%) выздоровели; из оставшихся 15 (45,5%),

перенесших трансплантацию печени, выжили 9 больных.

Заключение

ЛППП нередко представляет собой заболевание с простой терапевтической тактикой и весьма сложной диагностикой, которая обусловлена наличием неопределенного латентного периода, бессимптомным течением или, наоборот, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием специфических диагностических маркеров. Трудности диагностики ЛППП связаны с тем, что они могут имитировать практически все известные формы острых и хронических заболеваний печени и нередко протекают по типу холангитов. ЛППП – диагноз исключения, который требует широкого дифференциально-диагностического поиска.

Умение врачей оценивать причинно-следственные связи, повышенная осведомленность о различных фенотипах ЛППП, тщательно собранный анамнез – краеугольные камни профилактики и своевременной диагностики ЛППП. В помощь клиницистам появляются растущие реестры случаев ЛППП (<http://www.livertox.nih.gov>; <https://diln.org/>), информационные сайты межлекарственных взаимодействий (<https://www.drugs.com/interaction/list/>). ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Ю.Г. Сандлер – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста;

Е.В. Винницкая – поисково-аналитическая работа, участие в клинической работе, редактирование и финальное утверждение рукописи; К.Г. Салиев – поиск и анализ литературы, редактирование статьи, обработка исходного материала, оформление рисунков, таблиц; С.Г. Хомерики – концепция статьи и клинического наблюдения, разбор и описание морфологической картины, оформление фотосунков морфологии клинического наблюдения, редактирование текста; Т.Ю. Хайменова – обсуждение и описание клинического наблюдения, редактирование текста, обработка исходного материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(1):3–13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04320.x.
2. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95–106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
3. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065–76. doi: 10.1002/hep.23937.
4. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1340–52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
5. Stine JG, Chalasani N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. *Liver Int.* 2015;35(11):2343–53. doi: 10.1111/liv.12958.
6. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
7. Shin J, Hunt CM, Suzuki A, Papay JI, Beach KJ, Cheetham TC. Characterizing phenotypes and outcomes of drug-associated liver injury



- using electronic medical record data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(2):190–8. doi: 10.1002/pds.3388.
8. Ettel M, Gonzalez GA, Gera S, Eze O, Sigal S, Park JS, Xu R. Frequency and pathological characteristics of drug-induced liver injury in a tertiary medical center. *Hum Pathol.* 2017;68:92–8. doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.029.
9. Cornberg M, Tacke F, Karlsen TH; European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver – Advancing methodology but preserving practicability. *J Hepatol.* 2019;70(1):5–7. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.011.
10. Stine JG, Chalasani NP. Drug Hepatotoxicity: Environmental Factors. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1): 103–13. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.008.
11. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(10):1159–72. doi: 10.1007/s00228-014-1734-6.
12. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(1):27–36. doi: 10.5009/gnl15114.
13. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ.* 2013;346:f3195. doi: 10.1136/bmj.f3195.
14. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):285–91. doi: 10.1016/j.ijim.2015.03.008.
15. Motola D, Vargiu A, Leone R, Cocci A, Salvo F, Ros B, Meneghelli I, Venegoni M, Cutroneo PM, Vaccheri A, Velo G, Montanaro N. Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):73–9. doi: 10.1007/s00228-006-0222-z.
16. Pillans PI, Ghiculescu RA, Lampe G, Wilson R, Wong R, Macdonald GA. Severe acute liver injury associated with lumiracoxib. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(6):1102–5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07036.x.
17. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015;89(3):327–34. doi: 10.1007/s00204-015-1456-2.
18. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010;16(45):5651–61. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651.
19. Rubenstein JH, Laine L. The hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2004;20(4):373–80. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x.
20. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol.* 2018;2018:5253623. doi: 10.1155/2018/5253623.
21. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(1):27–38. doi: 10.1111/jcpt.12484.
22. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, Moretti U, Vannacci A, Rafaniello C, Vaccheri A, Arzenton E, Bonaiuti R, Sportiello L, Leone R; DILI-IT Study Group. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):238–48. doi: 10.1111/bcp.12938.
23. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(5):489–98. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00777-3.
24. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11): 1323–30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
25. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M, Fontana RJ, Hayashi PH; US Drug-Induced Liver Injury Network. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology.* 2010;51(6):2117–26. doi: 10.1002/hep.23577.
26. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924–34. 1934.e1–4. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
27. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52(2):730–42. doi: 10.1002/hep.23696.
28. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Hayashi PH, Davern TJ, Navarro V, Reddy R, Talwalkar JA, Stolz A, Gu J, Barnhart H, Hoofnagle JH; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661–70. doi: 10.1002/hep.26709.
29. Guttmacher AE, Collins FS. Realizing the promise of genomics in biomedical research. *JAMA.* 2005;294(11):1399–402. doi: 10.1001/jama.294.11.1399.
30. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399–401. doi: 10.1038/nature08309.
31. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poyndard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010;139(1):120–9.e18. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.013.
32. Zucman D, Truchis Pd, Majerholc C, Stegman S, Caillaud-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(1):1–3. doi: 10.1097/QAI.0b013e318046ea31.
33. Nicoletti P, Aithal GP, Björnsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, Barnhart HX, Bondon-Guitton E, Hayashi PH, Bessone F, Carvajal A, Cascorbi I, Cirulli ET, Chalasani N, Conforti A, Coulthard SA, Daly MJ, Day CP, Dillon JF, Fontana RJ, Grove JI, Hallberg P, Hernández N, Ibáñez L, Kullak-Ublick GA, Laitinen T, Larrey D, Lucena MI, Maitland-van der Zee AH, Martin JH, Molokhia M, Pirmohamed M, Powell EE, Qin S, Serrano J, Stephens C, Stolz A, Wadelius M, Watkins PB, Floratos A, Shen Y, Nelson MR, Urban TJ, Daly AK; International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, and International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1078–89. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.016.
34. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, Daly MJ, Goldstein DB, John S, Nelson MR, Graham J, Park BK, Dillon JF, Bernal W, Cordell HJ, Pirmohamed M, Aithal GP, Day CP; DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009;41(7):816–9. doi: 10.1038/ng.379.



35. Weiler S, Merz M, Kullak-Ublick GA. Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers? *F1000Prime Rep.* 2015;7:34. doi: 10.12703/P7-34.
36. Шабров АВ, Успенский ЮП, ред. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.: ИнформМед; 2013. 284 с. [Shabrov AV, Uspenskiy YP, editors. Digestive disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Saint Petersburg: InformMed; 2013. 284 p. Russian.]
37. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 789 p.
38. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation [Internet]. Drug Safety; 2009. Available from: <https://www.fda.gov/media/116737/download>.
39. Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxi A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. *Dig Liver Dis.* 2010;42(2): 143–8. doi: 10.1016/j.dld.2009.06.009.
40. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264.

Drugs-induced liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report and clinical insights

Yu.G. Sandler¹ • E.V. Vinnitskaya¹ • K.G. Saliev¹ • S.G. Khomeriki¹ • T.Yu. Khaimenova¹

Aim: To raise the awareness of general practitioners with special characteristics of the clinical manifestations of the drug-induced liver injury (DILI), which can manifest with various signs, symptoms and types of morphological injury, from asymptomatic increase in transaminases and liver steatosis to chronic hepatitis with advanced fibrosis. **Key points:** NSAID is one of the most commonly prescribed groups of agents worldwide. Most of them have low risk of liver toxicity. However, prolonged uncontrolled intake of NSAID by patients without proper medical follow-up and monitoring may lead to serious liver injury, illustrated by the clinical case presented. The case manifested as an extremely rare liver injury in the form of chronic hepatitis with advanced fibrosis that developed after prolonged NSAID use. **Conclusion:** DILI usually occur as idiosyncratic (non-predictable) reactions. This is an exclusion diagnosis requiring comprehensive medical knowledge and awareness on potential drug-induced liver toxicity, including that associated with drug interactions. To minimize

potential risk of liver toxicity induced by NSAID, it is recommended to take them in the lowest effective dose and for a minimally required period. A thorough assessment of a patient's past history, monitoring of clinical chemistry parameters, and clinical judgment of the physician remain to be decisive for prevention, timely diagnosis, and treatment of DILI.

Key words: drug-induced liver injury (DILI), hepatitis, hepatotoxicity, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), hepatoprotective drugs (hepatic protectors)

For citation: Sandler YuG, Vinnitskaya EV, Saliev KG, Khomeriki SG, Khaimenova TYu. Drugs-induced liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report and clinical insights. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(6):579–91. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-060.

Received 30 July 2019; revised 9 September 2019; accepted 7 October 2019; published online 13 November 2019

Yuliya G. Sandler – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 417 96 41.
E-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Elena V. Vinnitskaya – MD, PhD, Head of Department of Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Kirill G. Saliev – MD, Laboratory Researcher, Department of Hepatology¹; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4581-7052>

Sergey G. Khomeriki – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Pathomorphology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Tat'yana Yu. Khaimenova – MD, PhD, Head of Department of Liver Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

Yu. G. Sandler, the paper concept and design, literature search and analysis, data management and text writing; E.V. Vinnitskaya, literature search and analysis, management of the patient, editing and final approval of the manuscript; K.G. Saliev, the literature search and analysis, data management and text editing, preparation of figures and tables; S.G. Khomeriki, the paper and clinical case concept, liver morphology of the clinical case, including description, photographs and figures, text editing; T.Yu. Khaimenova, discussion and description of the clinical case, data management and text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

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



Клиническое наблюдение

Болезнь Крона с изолированным поражением желудка как пример редкого фенотипа заболевания: клиническое наблюдение

Авалуева Е.Б.^{1,2} • Бакулин И.Г.¹ • Ситкин С.И.^{1,3,4} • Воробьев С.Л.⁵ • Беляков И.А.⁵ • Трушников Н.А.² • Карпеева Ю.С.²

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; врач-гастроэнтеролог отделения общей терапии²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>
✉ 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47–24, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 303 50 00, доб. 86 56. E-mail: avaluева@mail.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Ситкин Станислав Игоревич – Dr. med., канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии³; заведующий научно-исследовательской группой элигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии⁴; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Воробьев Сергей Леонидович – канд. мед. наук, директор⁵

Беляков Илья Александрович – врач-патологоанатом, заведующий отделением патологической анатомии⁵

Трушников Нина Анатольевна – канд. мед. наук, заведующая отделением эндоскопии²

Карпеева Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, врач-терапевт отделения общей терапии²

Болезнь Крона (БК) наряду с язвенным колитом представляет собой одну из преобладающих нозологических форм в структуре воспалительных заболеваний кишечника. При БК может быть поражена любая часть желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но обычно процесс связан с вовлечением терминального отдела подвздошной или толстой кишки. Случаи БК с изолированным или сочетанным поражением верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки) – редко встречаемые и наименее изученные варианты заболевания. При изолированном поражении желудка жалобы неспецифичны и включают боли в эпигастриальной области, желудочную диспепсию, чувство раннего насыщения, снижение аппетита, тошноту. Диагноз изолированной БК верхних отделов ЖКТ может быть установлен при комплексном обследовании, что всегда требует высокого уровня диагностики (клинической, эндоскопической, морфологической). В статье дано описание клинического наблюдения БК с изолированным поражением желудка у 62-летней женщины. Диагноз был подтвержден наличием эпителиоидноклеточной гранулемы в антральном отделе желудка при патогистологическом исследовании. На фоне лечения системными глюкокортикостероидами достигнуто снижение клинической активности заболевания и улучшение гистологических характеристик биоптатов из

желудка, полученных при эндоскопии. В нашем наблюдении было выявлено специфическое макроскопическое поражение желудка, наблюдаемое при эндоскопии у больных БК верхних отделов ЖКТ, характеризующееся утолщенными продольными складками и линейными бороздами, описанное ранее в литературе как «сочленения ствола бамбукового дерева» (англ. bamboo-joint-like appearance). **Заключение.** Комплексная оценка клинической картины, эндоскопических и гистопатологических особенностей имеет решающее значение для своевременной диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: болезнь Крона, болезнь Крона с изолированным поражением желудка, глюкокортикостероиды, эндоскопия

Для цитирования: Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Ситкин СИ, Воробьев СЛ, Беляков ИА, Трушников НА, Карпеева ЮС. Болезнь Крона с изолированным поражением желудка как пример редкого фенотипа заболевания: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):592–602. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-074.

Поступила 27.08.2019; доработана 25.11.2019; принята к публикации 04.12.2019; опубликована онлайн 16.12.2019

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 195015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» УДП РФ; 197110, г. Санкт-Петербург, Морской проспект, 3, Российская Федерация

³ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2А, Российская Федерация

⁵ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; 192283, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8/2А–6Н, Российская Федерация



Блезнь Крона (БК) наряду с язвенным колитом представляет собой одну из преобладающих нозологических форм в структуре воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В настоящее время, несмотря на проводимые исследования по изучению этиологии и патогенеза БК и успехи, достигнутые в понимании механизмов развития болезни, БК продолжает считаться хроническим заболеванием, возникающим в результате сложной взаимосвязи экологических, микробных и генетических факторов [1, 2], его этиология до конца не ясна.

В.В. Crohn и его коллеги идентифицировали БК как заболевание только тонкой кишки – регионарный илеит – в 1932 г. Несколько лет спустя, в 1937 г., С. Gottlieb и соавт. описали первый случай поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при БК у пациента с заболеванием двенадцатиперстной кишки, но БК как процесс, встречающийся в любом месте ЖКТ (от полости рта до прямой кишки), был описан в литературе M.W. Comfort и соавт. лишь в 1950 г. [3, 4]. При БК может быть поражена любая часть ЖКТ, но чаще всего процесс связан с вовлечением терминальной подвздошной или толстой кишки и редко затрагивает желудок и двенадцатиперстную кишку [5]. Случаи БК с изолированным или сочетанным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (БК ВО ЖКТ) – редко встречающиеся и наименее изученные варианты болезни Крона (БК) [6].

Приводим собственное клиническое наблюдение доказанной БК с поражением желудка и без признаков поражения других отделов ЖКТ и краткий обзор литературы по данному вопросу.

Клиническое наблюдение

Ранее здоровая 62-летняя женщина обратилась в ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ в Санкт-Петербурге с жалобами на периодические ноющие боли в эпигастальной области, абдоминальный дискомфорт, тяжесть в правом подреберье, небольшое вздутие живота. При расспросе пациентки каких-либо факторов, провоцирующих указанные симптомы, выявлено не было: симптомы были постоянными, не имели связи с приемом пищи и ее характером, дефекацией, физической нагрузкой или какими-либо другими причинами. У пациентки не было жалоб на другие симптомы желудочной или кишечной диспепсии, а также на изменения качества стула. Отмечала периодические запоры продолжительностью 1–2 дня в течение всей жизни, регулировала их диетой. При

активном расспросе жаловалась на боли в суставах – правом коленном и обоих тазобедренных – в течение последнего года и постоянную горечь во рту. Вес был стабильным, сон и аппетит не изменены.

Описанные жалобы впервые появились за 3 месяца до обращения. Пациентка самостоятельно в течение 3–4 недель по требованию принимала спазмолитики (дротаверин) и/или антациды для облегчения симптомов, но боли и диспепсия после приема препаратов не исчезали. Затем обратилась к терапевту по месту жительства. Были назначены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и илеоколоноскопия.

Результаты ЭГДС. Заключение: недостаточность кардии. Хронический антральный гастрит. Экспресс-тест на *H. pylori* отрицательный. Выполнена биопсия из тела желудка и антрального отдела по OLGA. Гистологическое заключение: *H. pylori*-ассоциированный диффузный атрофический гиперпластический гастрит с умеренным воспалительным компонентом и очаговой высокой активностью, участками эпителия регенераторного типа, с множественными очагами полной кишечной метаплазии эпителия, неравномерной гиперплазией желез, умеренным атрофическим компонентом. *H. pylori* положительный, 2-я стадия, 2-я степень по OLGA.

Результаты илеоколоноскопии. Подготовка хорошая. Осмотрены толстая кишка и 20–25 см терминального отдела подвздошной кишки. Патологических изменений не выявлено. Внутренние геморроидальные узлы увеличены, не воспалены. Заключение: хронический внутренний геморрой.

Пациентке была назначена терапия первой линии, направленная на эрадикацию хеликобактерной инфекции (пантопрозол 40 мг 2 раза в сутки, амоксициллин и кларитромицин по 2 г в день), длительностью 14 дней, а также *Saccharomyces boulardii* (штамм CNCM I-745) для предотвращения антибиотик-ассоциированной диареи; рекомендован контроль эффективности эрадикации с помощью анализа кала на *H. pylori* или уреазный дыхательный тест через 6 недель по окончании лечения.

Пациентка выполнила все назначения врача, но через 4 недели после окончания терапии у нее вновь появились упорные боли в эпигастрии, более интенсивные, чем ранее, возникающие через 30–40 минут после еды, постоянная тошнота, чувство быстрого насыщения, ощущение тяжести в желудке после еды, горечь во рту и вздутие живота. Отметила снижение веса на 2 кг, с ее слов – по причине ограничения объема принимаемой пищи. Периодически принимала пантопрозол для купирования болей, но облегчения симптомов не отмечала. Текущее обращение к врачу было обусловлено ухудшением состояния: постоянная абдоминальная боль после еды и явления диспепсии.



Рис. 1. Результаты эндоскопического исследования. **А** – фундальный отдел желудка, переход тела желудка в антральный отдел. **Б** – антральный отдел. Видны очаги истончения слизистой оболочки. **В** – антральный отдел, угол желудка. Режим NBI

Медицинская и хирургическая история пациентки была малопримечательной. Пациентка с высшим образованием, работает. Питается регулярно. На момент обращения никаких лекарственных препаратов не принимала. Хронические заболевания отрицает. Артериальное давление в прошлом было стабильным. С 50 лет регулярно проходила обследование пищеварительного тракта для исключения онкопатологии, так как у матери пациентки в прошлом был выявлен рак кишечника; по результатам ранее проведенных ЭГДС и илеоколоноскопии органических изменений не выявлено. Гинекологический анамнез: на момент осмотра пациентка находилась в менопаузе уже 10 лет, в прошлом двое родов. В 2011 г. была выполнена конизация шейки матки. Вредные привычки: курит около 20 лет, 6 сигарет в сутки, алкоголь и наркотики не употребляет. Аллергических реакций на лекарственные препараты и пищевые продукты не отмечала.

При физикальном обследовании пациентки изменений выявлено не было. Индекс массы тела 23,4. Предоставила выполненные по месту жительства лабораторные анализы (исследования крови, кала, мочи), в которых также не отмечено изменений.

При повторной ЭГДС выявлено диффузное утолщение слизистой в своде и теле желудка, в антральном отделе желудка слизистая оболочка пестрая, блестящая, с очагами истончения. Складки тела желудка непрерывные, извитые, мягкие. Признаки лимфостазы в постбульбарном отделе желудка. Заключение: недостаточность кардии. Поверхностный пангастрит, дуоденит. Выполнена повторная биопсия по OLGA после антихеликобактерной терапии.

Результаты вышеприведенного ЭГДС-исследования представлены на рис. 1.

Гистологическое исследование биоптатов выполнено в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» г. Санкт-Петербург (директор центра канд. мед. наук С.Л. Воробьев). Данные,

полученные при гистологическом исследовании, оказались неожиданными находками. Гистологическое заключение по результатам исследования биоптатов: атрофический метапластический гастрит с преобладанием изменений в фундальном отделе желудка, умеренным воспалительным компонентом, наличием эпителиоидноклеточных гранул с гигантскими многоядерными клетками, крупноочаговой полной кишечной метаплазией, гиперплазией панетовских G-клеток, изменениями эпителия регенераторного типа. *H. pylori* отрицательный, 2-я стадия, 2-я степень по OLGA.

Морфологическая картина с большей степенью вероятности соответствует БК в сочетании с аутоиммунным гастритом.

Результаты гистологического исследования представлены на рис. 2.

Был выполнен пересмотр биоптатов, взятых во время предшествующих ЭГДС. В ранее выполненных гистологических препаратах специфических изменений и признаков БК не выявлено.

Пациентке проведено исследование секреторной функции желудка. Отмечено снижение уровня пепсиногенов крови и повышение уровня гастрин-17, соответствующие гипосекреторной функции желудка. Исследование антител к париетальным клеткам желудка и к *Saccharomyces cerevisiae* классов IgG и IgA не выявило увеличения титра антител. Лабораторные анализы пациентки (анализы крови клинический и биохимический, анализ мочи) были не изменены.

Результаты анализа крови в динамике представлены в таблице.

Выполнены исследования копрограммы и фекального кальпротектина, которые на момент установления диагноза и в процессе динамического наблюдения были в пределах референсных значений.

Для исключения БК тонкой кишки пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография

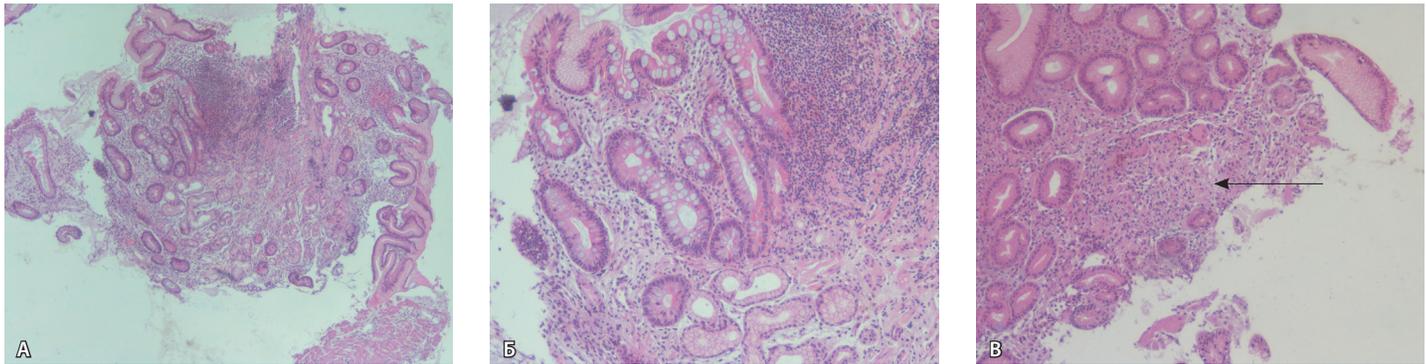


Рис. 2. Результаты гистологического исследования. **А, Б** – тело желудка; окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$. Умеренная атрофия желез, крупноочаговая кишечная метаплазия эпителия, фокальная умеренная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки. **Б** – антральный отдел желудка; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Одиночная эпителиоидноклеточная гранулема с единичными многоядерными гигантскими клетками в глубоких отделах собственной пластинки слизистой оболочки (указана стрелкой), умеренная преимущественно лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки

(МРТ) – энтерография с двойным контрастированием (аппарат Magnetom Avanto, 1,5 Т, исследование проведено врачом-рентгенологом первой квалификационной категории В.Ю. Собко, ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ, г. Санкт-Петербург). По результатам МРТ данных за органическое поражение тонкой кишки в контрастированных отделах толстой кишки получено не было.

С учетом клинической картины (наличие клинических симптомов, таких как рецидивирующие абдоминальные боли и явления диспепсии) и характерных гистопатологических данных пациентке был установлен диагноз впервые выявленной БК с изолированным поражением желудка. Клинических, эндоскопических, рентгенологических признаков, характерных для БК других отделов пищеварительного

тракта, выявлено не было. Сопутствующая патология: хронический атрофический гастрит, *H. pylori*-ассоциированный (эрадикация инфекции). Крупноочаговая кишечная метаплазия тела и антрального отдела желудка.

Пациентке было назначено лечение системными глюкокортикостероидами (ГКС) (метилпреднизолон 16 мг *per os*) и рекомендовано принимать антациды короткого действия или альгинаты при появлении болей в эпигастрии или желудочной диспепсии, так как она отказалась принимать ингибиторы протонной помпы (ИПП). Болевой синдром и явления диспепсии, кроме легкой тошноты и горечи во рту, были купированы на 10-й день приема кортикостероидов. Пациентка чувствовала себя хорошо. Через 4–5 недель от начала лечения пациентка отметила уменьшение болей в суставах

Динамика показателей крови

Показатель	До лечения	На фоне лечения (через 8 недель)	Референсные значения
Пепсиноген I, мкг/л	25	42	30–130
Пепсиноген II, мкг/л	4	4	4–22
Пепсиноген I / пепсиноген II, мкг/л	6,3	11,4	> 3
Гастрин-17 (базальный), пмоль/л	18,9	14,3	1,0–7,0
ASCA IgA, ОЕ/мл	< 2	–	1,0
ASCA IgG, ОЕ/мл	< 20	–	20,0
Антитела к париетальным клеткам желудка (определение методом НРИФ на тройном субстрате)	< 1:40	–	< 1:40
Антитела к внутреннему фактору Кастла (IgG), ОЕ/мл	0,08	–	< 6

ASCA IgA – антитела к *Saccharomyces cerevisiae* класса IgA, ASCA IgG – антитела к *Saccharomyces cerevisiae* класса IgG, НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции

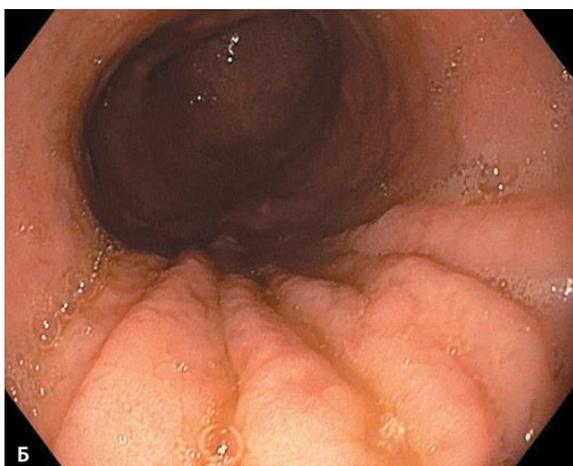


Рис. 3. Результаты повторного эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта: **А** – двенадцатиперстная кишка, **Б** – похожие на «бамбуковый сустав» диффузные утолщения слизистой оболочки в зоне перехода фундального отдела в антральный отдел желудка; **В** – тело желудка. Картина продольных диффузных утолщений слизистой оболочки (**Б, В**)

нижних конечностей, улучшение подвижности в суставах и аппетита, увеличение массы тела на 2 кг.

В процессе лечения у пациентки отмечена тенденция к улучшению показателей секреторной функции желудка – снижение уровня гастрина-17 и повышение уровня пепсиногена I (см. таблицу), что вероятно, было связано с частичным восстановлением секреторной функции париетальных клеток на фоне снижения активности воспалительного процесса как в теле, так и в антральном отделе желудка.

В указанной дозе пациентка принимала ГКС 8 недель, после чего, с учетом положительной клинической динамики, было принято решение снизить дозу препарата до 4 мг 1 раз в неделю. Через 4 недели, после постепенного снижения дозы, прием ГКС был закончен. К этому времени пациентка отмечала хорошее самочувствие при полном отсутствии жалоб, в том числе исчезновение чувства горечи во рту. Общая продолжительность приема ГКС составила 12 недель.

Для оценки динамики эндоскопической картины через 2 недели после окончания приема ГКС была выполнена ЭГДС. Отмечено более отчетливое появление неравномерных продольных утолщений слизистой оболочки фундального отдела желудка, похожих на сочленения ствола бамбука. Признаков лимфостаза в постбульбарном отделе желудка не выявлено. Заключение: недостаточность кардии. Поверхностный пангастрит, дуоденит, бульбит. Болезнь Крона с поражением желудка. Пациентке также была выполнена повторная биопсия по OLGA после лечения.

Эндофото представлены на рис. 3.

Гистологическое заключение исследований биоптатов, полученных при эндоскопии ВО ЖКТ после лечения: хронический фундальный гастрит с умеренным воспалительным компонентом и минимальной активностью, псевдопилорической метаплазией эпителия, распространенной полной и неполной кишечной метаплазией, слабым атрофическим компонентом, обсеменение *H. pylori* отсутствует; хронический антральный гастрит со слабым воспалительным компонентом, минимальной активностью, мелкоочаговой кишечной метаплазией эпителия, обсеменение *H. pylori* отрицательное; 3-я стадия, 2-я степень по OLGA (рис. 4).

Таким образом, после проведенного лечения у пациентки с впервые установленным диагнозом БК с изолированным поражением желудка отмечено исчезновение абдоминального болевого синдрома и симптомов желудочной диспепсии, а также тенденция к улучшению секреторной функции желудка. При повторном эндоскопическом исследовании по окончании терапии выявлены диффузные изменения антрального отдела, характерные для БК, при повторном

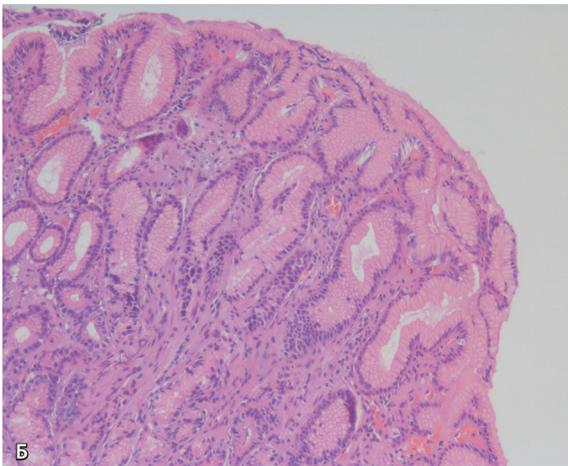
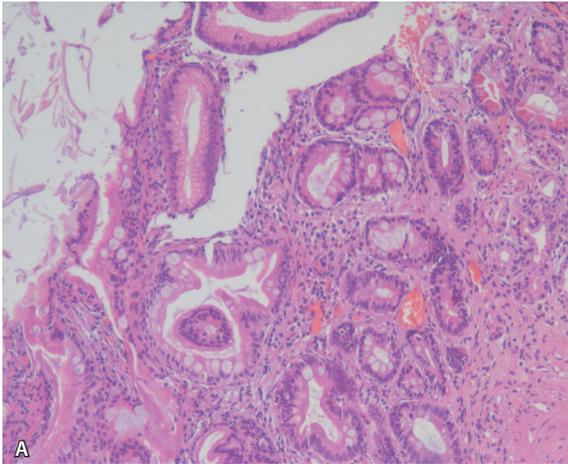


Рис. 4. Результаты повторного гистологического исследования: **А** – тело желудка; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Умеренная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, очаговая кишечная метаплазия. **Б** – фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка со слабой лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

гистологическом исследовании эпителиоидноклеточной гранулемы выявлено не было, сохранялась умеренная лимфоцитарная инфильтрация в теле желудка.

Пациентка категорически отказалась от приема каких-либо лекарственных препаратов после лечения, но согласилась посещать контрольные осмотры и выполнять исследование лабораторных показателей 1 раз в 3 месяца, провести ЭГДС-контроль через 6 месяцев.

Обсуждение

Вышеприведенный клинический случай представляет определенные диагностические трудности: нам сложно было верифицировать

у пациентки достаточно редкое изолированное поражение желудка при БК с поздним дебютом. Кроме того, несмотря на наличие достоверных гистопатологических данных, в начале наблюдения у нее отсутствовали макроскопические изменения при ЭГДС и не было выявлено признаков БК толстой или тонкой кишки.

Изолированные проявления со стороны ВО пищеварительного тракта при БК у взрослых встречаются редко. Н.Ж. Freeman при анализе результатов исследований 877 пациентов с БК приводит сведения о том, что изолированное поражение ВО ЖКТ было выявлено у 7 (0,8%) больных обследованной группы, у 113 (13,1%) пациентов БК ВО ЖКТ сочеталась с поражением подвздошной или толстой кишки [7]. Этим же автором в исследовании 2007 г. при ретроспективном анализе базы данных 1015 пациентов с БК было показано, что изолированное поражение ВО ЖКТ обнаруживается только у 2,5% больных. В этом исследовании увеличение возраста на момент установления диагноза коррелировало с более низкой частотой проявлений со стороны ВО ЖКТ и более распространенным поражением толстой кишки, что позволило автору проследить взаимосвязи между вовлечением ВО ЖКТ, более ранним возрастом начала БК и более агрессивным общим фенотипом заболевания [8]. Чаще всего в литературе распространенность БК ВО ЖКТ у взрослых пациентов указывают в диапазоне от 0,5 до 6%, при этом доля изолированной БК с гастродуоденальной локализацией составляет 0,07% от всех пациентов с БК, но большинство исследований, в которых сообщается о проксимальной локализации БК, представляют собой ретроспективные когортные, а не популяционные исследования [9–14]. В некоторых исследованиях показано, что частоты выявления БК ВО ЖКТ могут быть заниженными, так как у взрослых пациентов при первоначальной оценке БК эндоскопия ВО ЖКТ проводится не всегда и не является обязательной процедурой, особенно в отсутствие симптомов желудочной диспепсии [12]. Сегодня в литературе имеются только единичные документированные сообщения о случаях выявления у взрослых изолированного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки при БК. Болезнь Крона с поражением ВО ЖКТ встречается преимущественно в педиатрической практике, частота выявления такого поражения у детей и подростков может составлять до 28% [15]. В Российской Федерации эпидемиологические исследования по частоте выявления БК ВО ЖКТ не проводились.



Патогенетический механизм БК ВО ЖКТ на данный момент не известен. Предложено несколько гипотез: 1) гигиеническая гипотеза – относительно слабая иммунная система, способствующая неэффективному иммунному ответу на новые антигены; 2) влияние факторов окружающей среды (в том числе ареал проживания, курение, наркотики, диета); 3) микробиота ЖКТ с аберрантными свойствами; 4) изменение иммунного ответа – потеря иммунной толерантности к собственным антигенам кишечной флоры, что приводит к неадекватному иммунному ответу; 5) роль различных медиаторов – интерферона- γ , интерлейкина (IL)-12, -18 и др. [6, 16, 17].

Симптомами БК желудка могут быть тошнота, рвота, боли в эпигастральной области и потеря веса ($> 4,5$ кг), иногда массивное кровотечение [18, 19]. Такие клинические проявления при БК ВО ЖКТ были документированы еще в 1977 г. F.W. Nugent и соавт. [20]. Клинически симптоматическое заболевание наблюдается в 4% случаев [21]. Симптомы могут возникать из-за язвенного поражения слизистой оболочки желудка и/или обструкции на выходе из желудка [22, 23]. Наличие таких симптомов, как вздутие живота, рвота после приема пищи, потеря веса и раннее насыщение часто могут указывать на более тяжелую гастродуоденальную патологию, обычно обструкцию вследствие стеноза. S.B. Ingle и соавт. полагают, что иногда при БК ВО ЖКТ выявляются неспецифические признаки, например, язвы во рту, или нехарактерные для данной патологии – может наблюдаться задержка роста и/или полового созревания у детей, перианальное заболевание [24]. Отмечаются также внекишечные проявления, предшествующие желудочным или желудочно-кишечным симптомам, главным образом, появление артрита или артралгий [25]. Некоторые авторы подчеркивают, что хотя гематемезис и мелена возникают редко, заболевание может проявляться хронической железодефицитной анемией [26].

В нашем случае у пациентки преобладали абдоминальные боли, постоянная тошнота, чувство быстрого насыщения, ощущение тяжести в желудке после еды и вздутие живота.

Как правило, диагноз БК основывается на клинических проявлениях, результатах гастро- и колоноскопии, рентгенологических нарушениях и неспецифических или типичных патологических особенностях. Европейский консенсус по диагностике и лечению БК, принятый Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита (European

Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) и опубликованный в 2017 г., рекомендует независимо от результатов колоноскопии проводить дополнительные исследования для выявления и установления локализации и степени активности процесса в проксимальных отделах пищеварительного тракта. Однако вопрос целесообразности выполнения рутинной ЭГДС у взрослых пациентов с бессимптомной БК продолжает оставаться спорным [6, 27].

В настоящее время Американская коллегия гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) описывает стандарт диагностики БК как комбинацию рентгенологических и эндоскопических результатов, а само заболевание – как патологию, демонстрирующую морфологические очаговые, асимметричные, трансмуральные или гранулематозные изменения [28]. БК хорошо распознается при компьютерно-томографической энтерографии, но эта процедура связана с риском облучения, в связи с чем наиболее точным неинвазивным инструментом для оценки степени воспаления и распространения заболевания признана МРТ [29]. Однако золотым стандартом для прямой визуализации слизистой оболочки и установления диагноза при подозрении на БК считается эндоскопия. Этот метод дает дополнительное преимущество в оценке степени выраженности и локализации заболевания, а также предоставляет образцы для гистопатологического исследования [29, 30].

В случае изолированного поражения желудка диагноз БК установить трудно. При эндоскопии ВО ЖКТ при БК желудка эндоскопическая картина в целом иногда не изменена, но могут обнаруживаться различные комбинации изменений слизистой оболочки (отек, эритема, очаговые изъязвления, афты, неравномерное утолщение слизистой оболочки различных отделов желудка, полиповидные образования, вид «бульжной мостовой»). Продольные язвы, фистулы и стриктуры считаются специфическими для БК признаками независимо от их местоположения. Чаще всего выявляется поражение антрального отдела желудка, проксимальный отдел обычно не изменен. Эрозии могут быть круглыми или продольно выровненными, обычно расположены в антральном отделе и трудно дифференцируются от других типов гастрита, не связанных с БК [25, 31]. Подобные визуальные изменения неспецифичны и могут наблюдаться при других состояниях, таких как гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, туберкулез, гастропатии, индуцированные



нестероидными противовоспалительными препаратами, болезнь Менетрие, злокачественные новообразования, лимфомы, сосудистые заболевания, коллагеновые болезни [6, 32].

В 1997 г. исследователи-эндоскописты из Японии впервые сообщили о том, что у пациентов с БК было обнаружено визуальное изменение слизистой оболочки желудка, названное ими «вид сочленения ствола бамбукового дерева» (англ. bamboo-joint-like appearance) [33]. Эти изменения характеризуются утолщенными продольными складками и линейными бороздами, которые могут пересекаться эрозивными трещинами, и определяются у 54% пациентов с БК желудка. Места их непосредственного появления – верхняя часть тела желудка, антральный отдел, обычно наблюдается малая кривизна. Подобный вид поражения (выступающие повреждения с продольным расположением) был описан и другими исследователями, причем не менее образно: «выпуклые повреждения, похожие на четки» [6]. В настоящее время этиология появления слизистой оболочки, имеющей вид сочленения ствола бамбукового дерева, остается неясной. Благодаря высокой точности и специфичности такой внешний вид утолщенной слизистой оболочки, согласно мнению японских эндоскопистов, служит возможным биомаркером для БК желудка [31]. Тем не менее вид желудочного поражения не всегда отражает активность заболевания. Внешний вид слизистой оболочки, подобный «бамбуковому суставу», может наблюдаться независимо от того, активна БК желудка у пациента или находится в стадии ремиссии [31, 34].

При контрольном эндоскопическом исследовании, выполненном после проведенного лечения, нами получены эндоскопические данные (см. рис. 3), сходные с описанными в 2017 г. Y. Nomura и соавт. [31].

Наиболее частый гистологический признак при БК ВО ЖКТ – хронический воспалительный инфильтрат с преобладанием лимфоцитов в собственной пластинке и наличием язв [23, 35, 36]. Подтвержденная биопсией гранулема считается определяющей для диагноза БК [37]. Обнаружение гранулем в образцах биопсии делает диагноз более точным, так как неказеозные гранулемы служат типичным гистологическим признаком БК, но они редки [36, 38]. Согласно данным исследований G.A. Decker и соавт. [35] и K.M. De Felice и соавт. [39], распространенность гранулем различна – 0 и 21,7% соответственно. Y. Nomura и соавт. сообщают, что гранулема обнаруживается в 40–60% хирургических образцов

и 15–36% образцов биопсии [31]. Подобная гистологическая дисперсия предполагает, что при БК желудка может не всегда выявляться прямое соответствие между данными гистопатологического исследования ткани и результатами, полученными при эндоскопии ВО ЖКТ [30]. Другие авторы полагают, что повторные биопсии не приводят к более высокой частоте обнаружения гранулемы [40]. К ключевым факторам, которые влияют на частоту выявления гранулемы, относят количество взятых биопсий, количество серийных срезов, исследованных для каждого образца биопсии, и мастерство патолога [38, 41].

Интересно, что и у нашей пациентки гистологическая картина не коррелировала с внешним видом слизистой оболочки желудка при эндоскопическом исследовании до и после лечения. При первичном обследовании в описываемом нами случае не было выявлено визуальных макроскопических изменений слизистой оболочки желудка при эндоскопии, однако были обнаружены эпителиоидноклеточные гранулемы в биоптатах из желудка. При повторной эндоскопии после лечения в антральном отделе желудка наблюдались диффузные утолщения и продольные борозды между ними, и, несмотря на то что эпителиоидноклеточных гранул в биоптатах выявлено не было и отмечалось уменьшение лимфоцитарной инфильтрации в антральном отделе желудка, в теле желудка выраженность лимфоцитарной инфильтрации осталась прежней.

В работах, посвященных БК ВО ЖКТ рекомендовано рассматривать возможность наличия сочетанных поражений желудка, вызванных не ВЗК [30], что и наблюдалось у данной пациентки: сочетание БК ВО ЖКТ и хронического атрофического *H pylori*-ассоциированного гастрита, а также крупных очагов кишечной метаплазии тела и антрального отдела желудка.

Согласно рекомендации ACG, при лечении пациентов с БК препараты выбираются на основе клинических проявлений и прогноза пациента [28]. Несмотря на то что ИПП могут использоваться в качестве первоначального лечения желудочных поражений при БК [22], их эффективность в лечении подобных поражений остается спорной [42, 43]. Различия в определении конечных целей лечения, таких как улучшение симптомов или заживление слизистой оболочки, могут быть одной из причин этого противоречия. У нашей пациентки ИПП не использовались в связи с ее отказом принимать данные препараты из-за отсутствия выраженного клинического эффекта в купировании синдрома



абдоминальной боли и желудочной диспепсии на начальных этапах лечения. Кроме того, у пациентки имело место снижение секреторной функции желудка (снижение пепсиногена I и гипергастринемия), определялась умеренная атрофия желез и крупноочаговая кишечная метаплазия эпителия желудка при гистологическом исследовании желудочных биоптатов, что также ограничивает использование ИПП [43].

S. Banerjee и соавт., А.М. Pimentel и соавт. в работах, посвященных БК ВО ЖКТ, указывают на возможность использования при данной патологии кортикостероидов, 6-меркаптопурина, азатиоприна и анти-ФНО- α [22, 23]. Показано, что в одних случаях БК ВО ЖКТ выявляется резистентность к этим терапевтическим агентам, а в других необходимо хирургическое вмешательство [44]. Диетическая терапия может рассматриваться как дополнение к другим методам лечения в индукционной терапии [28, 45].

Роль генно-инженерных биологических препаратов, в частности анти-ФНО- α , в лечении пациентов с БК желудка почти не изучена. В одной серии случаев инфликсимаб был эффективен при лечении язв у двух пациентов, но развитие рака легких у одного и хирургическое вмешательство у второго потребовали прекращения лечения. В другом тематическом исследовании симптомы у пациента с диффузным утолщением слизистой оболочки и изъязвлениями в области антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки не исчезали, несмотря на прием

преднизолона и ИПП. Лечение инфликсимабом привело к заметному улучшению в течение одной недели [44].

Хирургическое лечение при БК ВО ЖКТ может быть обосновано при язвах, не реагирующих на медикаментозную терапию, при массивных кровотечениях, обструкциях на выходе из желудка в случае неэффективности баллонной дилатации или при развитии желудочных свищей [22]. Рецидив после хирургического вмешательства – распространенное явление, вследствие чего пациентам часто требуются повторные операции [40, 46].

Заключение

Нами представлено клиническое наблюдение случая БК желудка у пациентки 62 лет – редкий фенотип данного заболевания из-за отсутствия специфических клинических симптомов. Диагноз был подтвержден на основании клинических данных (наличие симптомов желудочной диспепсии, болевого абдоминального синдрома), типичной эндоскопической картины (обнаружены эндоскопические изменения в виде «ствола бамбукового дерева»), а также гистопатологически (выявление эпителиоидноклеточных гранул в биоптатах из желудка). Комплексная оценка клинической картины, эндоскопических и гистопатологических особенностей имеет решающее значение для своевременной диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию результатов ее обследования в журнале «Альманах клинической медицины».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в оценку результатов исследования, написание и редактирование рукописи, оформление иллюстраций и анализ литературы, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(1):51–60. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01140.x.
- Loftus EV Jr. Update on the Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016;12(11):704–7.
- Comfort MW, Weber HM, Baggenstoss AH, Kiely WF. Nonspecific granulomatous inflammation of the stomach and duodenum; its relation to regional enteritis. *Am J Med Sci.* 1950;220(6):616–32. doi: 10.1097/0000441-195022060-00004.
- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA.* 1984;251(1):73–9. doi: 10.1001/jama.251.1.73.
- Kefalas CH. Gastrointestinal Crohn's disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2003;16(2):147–51. doi: 10.1080/08998280.2003.11927896.
- Ingle SB, Adgaonkar BD, Jamadar NP, Siddiqui S, Hinge CR. Crohn's disease with gastroduodenal involvement: Diagnostic approach. *World J Clin Cases.* 2015;3(6):479–83. doi: 10.12998/wjcc.v3.i6.479.
- Freeman HJ. Application of the Vienna Classification for Crohn's disease to a single clinician database of 877 patients. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(2):89–93. doi: 10.1155/2001/426968.
- Freeman HJ. Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients.



- Can J Gastroenterol. 2007;21(6):363–6. doi: 10.1155/2007/951526.
9. Goldstein NS, Amin M. Upper Gastrointestinal Tract in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(2):349–59. doi: 10.1016/j.path.2010.05.004.
 10. Ando T, Nobata K, Watanabe O, Kusugami K, Maeda O, Ishiguro K, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Abnormalities in the upper gastrointestinal tract in inflammatory bowel disease. *Inflammopharmacology*. 2007;15(3):101–4. doi: 10.1007/s10787-006-0735-1.
 11. Lazarev M, Huang C, Bitton A, Cho JH, Durrer RH, McGovern DP, Proctor DD, Regueiro M, Rioux JD, Schumm PP, Taylor KD, Silverberg MS, Steinhardt AH, Hutfless S, Brant SR. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):106–12. doi: 10.1038/ajg.2012.389.
 12. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1618–23. doi: 10.1007/s10620-012-2072-0.
 13. Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, Naganuma M, Ogata H, Kanai T, Hibi T. Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610767. doi: 10.1155/2014/610767.
 14. Horjus Talabur Horje CS, Meijer J, Rovers L, van Lochem EG, Groenen MJ, Wahab PJ. Prevalence of Upper Gastrointestinal Lesions at Primary Diagnosis in Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1896–901. doi: 10.1097/MIB.0000000000000786.
 15. Goodhand J, Dawson R, Hefferon M, Tshuma N, Swanson G, Wahed M, Croft NM, Lindsay JO. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):947–52. doi: 10.1002/ibd.21145.
 16. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004;3(5):394–400. doi: 10.1016/j.autrev.2004.03.002.
 17. Giancchetti E, Fierabracci A. Recent Advances on Microbiota Involvement in the Pathogenesis of Autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2). pii: E283. doi: 10.3390/ijms20020283.
 18. Cary ER, Tremaine WJ, Banks PM, Nagorney DM. Isolated Crohn's disease of the stomach. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(7):776–9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61750-9.
 19. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T; Guidelines Project Group of the Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease subsidized by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Guidelines Committee of the Japanese Society of Gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):31–72. doi: 10.1007/s00535-012-0673-1.
 20. Nugent FW, Richmond M, Park SK. Crohn's disease of the duodenum. *Gut*. 1977;18(2):115–20. doi: 10.1136/gut.18.2.115.
 21. Gray RR, St Louis EL, Grosman H. Crohn's disease involving the proximal stomach. *Gastrointest Radiol*. 1985;10(1):43–5. doi: 10.1007/bf01893068.
 22. Banerjee S, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):185–202, x. doi: 10.1016/s0889-8553(01)00012-7.
 23. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019;10(2):35–49. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i2.35.
 24. Ingle SB, Hinge CR, Dakhure S, Bhosale SS. Isolated gastric Crohn's disease. *World J Clin Cases*. 2013;1(2):71–3. doi: 10.12998/wjcc.v1.i2.71.
 25. Inayat F, Ullah W, Hussain Q, Shafique K. Crohn's disease presenting as gastric outlet obstruction: a therapeutic challenge? *BMJ Case Rep*. 2017;2017. pii: bcr-2016-218181. doi: 10.1136/bcr-2016-218181.
 26. van Hogezaand RA, Witte AM, Veenendaal RA, Wagtmans MJ, Lamers CB. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(4):328–37. doi: 10.1097/00054725-200111000-00010.
 27. Gomollón F, Dignass A, Anness V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
 28. 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.
 29. Dambha F, Tanner J, Carroll N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: what is the new gold standard? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(3):421–36. doi: 10.1016/j.bpg.2014.04.010.
 30. Aggarwal SN, Cavanagh Y, Wang L, Akmal A, Grossman MA. Upper Gastrointestinal Crohn's Disease: Literature Review and Case Presentation. *Case Rep Gastrointest Med*. 2019;2019:2708909. doi: 10.1155/2019/2708909.
 31. Nomura Y, Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. The endoscopic findings of the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Clin J Gastroenterol*. 2017;10(4):289–96. doi: 10.1007/s12328-017-0759-7.
 32. Schwartzberg DM, Brandstetter S, Grucela AL. Crohn's Disease of the Esophagus, Duodenum, and Stomach. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(4):231–42. doi: 10.1055/s-0039-1683850.
 33. Yokota K, Saito Y, Einami K, Ayabe T, Shibata Y, Tanabe H, Watari J, Ohtsubo C, Miyokawa N, Kohgo Y. A bamboo joint-like appearance of the gastric body and cardia: possible association with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 1997;46(3):268–72. doi: 10.1016/s0016-5107(97)70100-7.
 34. Hashiguchi K, Takeshima F, Akazawa Y, Matsushima K, Minami H, Yamaguchi N, Shiozawa K, Ohnita K, Ichikawa T, Isomoto H, Nakao K. Bamboo joint-like appearance of the stomach: a stable endoscopic landmark for Crohn's disease regardless of anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Med Sci Monit*. 2014;20:1918–24. doi: 10.12659/MSM.891060.
 35. Decker GA, Loftus EV Jr, Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(2):113–9. doi: 10.1097/00054725-200105000-00006.
 36. Montgomery EA, Voltaggio L. Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Vol. 1: Non-neoplastic. 3rd ed. Wolters Kluwer; 2018. 320 p.
 37. Song DJ, Whang IS, Choi HW, Jeong CY, Jung SH. Crohn's disease confined to the duodenum: A case report. *World J Clin Cases*. 2016;4(6):146–50. doi: 10.12998/wjcc.v4.i6.146.
 38. Alcántara M, Rodríguez R, Potenciano JL, Carrobles JL, Muñoz C, Gomez R. Endoscopic and biopsic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Endoscopy*. 1993;25(4):282–6. doi: 10.1055/s-2007-1010315.
 39. De Felice KM, Katzka DA, Raffals LE. Crohn's Disease of the Esophagus: Clinical Features and Treatment Outcomes in the Biologic Era. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2106–13. doi: 10.1097/MIB.0000000000000469.
 40. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(9):1467–71.
 41. Korelitz B, Wayne JD, Kreuning J, Sommers SC, Fein HD, Beeber J, Gelber BJ. Crohn's disease in endoscopic biopsies of the gastric antrum and duodenum. *Am J Gastroenterol*. 1981;76(2):103–9.



42. Miehsler W, Püspök A, Oberhuber T, Vogel-sang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(2): 99–105. doi: 10.1097/00054725-200105000-00004.
43. Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(22): 2373–80. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2373.
44. Grübel P, Choi Y, Schneider D, Knox TA, Cave DR. Severe isolated Crohn's-like disease of the gastroduodenal tract. *Dig Dis Sci.* 2003;48(7): 1360–5. doi: 10.1023/a:1024123613071.
45. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):398–414.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.019.
46. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(3):249–54.

Crohn's disease with isolated gastric involvement as an example of a rare disease phenotype: a clinical case

E.B. Avalueva^{1,2} • I.G. Bakulin¹ • S.I. Sitkin^{1,3,4} • S.L. Vorobyev⁵ • I.A. Belyakov⁵ • N.A. Trushnikova² • Yu.S. Karpeeva²

Crohn's disease (CD), along with ulcerative colitis, is one of the predominant nosological forms of inflammatory bowel diseases. In CD, any part of the gastrointestinal tract can be affected; however, the process is commonly associated with terminal ileum or colon involvement. CD cases with isolated or mixed involvement of upper gastrointestinal tract (esophagus, stomach, and duodenum) are rare and least studied types of the disease. In isolated stomach involvement, the complaints are non-specific and include epigastric pain, gastric dyspepsia, early satiety, decreased appetite, and nausea. Isolated CD of upper gastrointestinal tract can be diagnosed after comprehensive work-up and always requires a high diagnostic level, including clinical, endoscopic and morphological one. We present a clinical case of CD with isolated stomach involvement in a 62-year-old woman. The diagnosis was confirmed by the histopathological findings of an epithelioid cell granuloma in the gastric antrum. Treatment with systemic corticosteroids reduced the disease clinical activity and improved the histological characteristics of the gastric biopsy sampled obtained by endoscopy. In this clinical

case, there were specific macroscopic gastric lesions found at endoscopy in CD patients with upper gastrointestinal tract involvement, which is characterized by thickened longitudinal folding and linear grooves. This type of lesion has been described in the literature as “bamboo joint-like appearance”. **Conclusion:** Comprehensive assessment of clinical manifestations, endoscopic and histopathological specific features is crucial for the timely diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases.

Keywords: Crohn's disease, Crohn's disease with isolated lesions of the stomach, glucocorticoids, endoscopy

For citation: Avalueva EB, Bakulin IG, Sitkin SI, Vorobyev SL, Belyakov IA, Trushnikova NA, Karpeeva YuS. Crohn's disease with isolated gastric involvement as an example of a rare disease phenotype: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(6):592–602. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-074.

Received 27 August 2019; revised 25 November 2019; accepted 4 December 2019; published online 16 December 2019

Elena B. Avalueva – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Gastroenterologist, Department of Therapy and General Physician Practice²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>
✉ 47–24 Piskarevsky prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 303 50 00, add. 86 56. E-mail: avalueva@mail.ru

Igor G. Bakulin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Stanislav I. Sitkin – Dr. med., PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology³, Head of Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics⁴

Sergey L. Vorobyev – MD, PhD, Director⁵

Ilya A. Belyakov – MD, Pathologist, Head of Department of Pathology⁵

Nina A. Trushnikova – MD, PhD, Head of Department of Endoscopy²

Yulia S. Karpeeva – MD, PhD, Physician, Department of Therapy and General Physician Practice²

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent for the publication of her personal medical results in the Almanac of Clinical Medicine.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have made their significant contributions to the study results, writing and editing of the manuscript, preparation of the figures and literature analysis. All of them have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

²Diagnostic Center with Clinic; 3 Morskoy prospekt, Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

³State Research Institute of Highly Pure Biopreparations; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

⁴Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

⁵National Center for Clinical Morphological Diagnostics; 8/2A–6H Oleko Dundicha ul., Saint Petersburg, 192283, Russian Federation



гранулы пролонгированного действия



таблетки пролонгированного действия



Доказанная эффективность для лечения язвенного колита^{1,2}

1. Rubin D.T. et al. Budesonide Multi-Matrix Is Efficacious for Mesalazine-Refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2017;4:785-791. 2. Harbord M. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-784.

Краткая информация о препарате Пентаса® (гранулы)

Регистрационный номер: ЛП-002648. **Торговое наименование препарата:** Пентаса®. **МНН:** месалазин. **Лекарственная форма:** гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь. **Состав на 1 пакетик:** дозировка 1 г: действующее вещество: месалазин 1000 мг; вспомогательные вещества: этилцеллюлоза 4-15 мг, повидон К 29/32 50 мг; дозировка 2 г: действующее вещество: месалазин 2000 мг; вспомогательные вещества: этилцеллюлоза 8-30 мг, повидон К 29/32 100 мг. **Показания к применению:** язвенный колит легкой или средней степени тяжести; болезнь Крона. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к салicyлатам и другим компонентам препарата; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; детский возраст до 6 лет. Если есть одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата следует обязательно проконсультироваться с врачом. **Полный перечень ограничений и информация по применению при беременности и в период грудного вскармливания содержится в инструкции по применению препарата.** **Способ применения и дозы:** гранулы рекомендуется принимать после еды, не разжевывая. Содержимое одного пакетика высыпать на язык и запить водой или апельсиновым соком. **Взрослые: острый период:** дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза в период обострения – до 4 г в сутки, разделенных на 2-4 приема. **Поддерживающая терапия:** дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза – 2 г в сутки. Для лечения болезни Крона препарат может быть назначен в суточной дозе до 4 г, разделенной на несколько приемов. **Дети старше 6 лет:** острый период: дозировка подбирается индивидуально, рекомендованная доза в период обострения – 30-50 мг месалазина на 1 кг массы тела в сутки в несколько приемов, максимальная разовая доза – не более 75 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза – не более 4 г. **Поддерживающая терапия:** доза подбирается индивидуально. Рекомендованная поддерживающая доза – 15-30 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов, максимальная суточная доза – не более 2 г [4 г – для лечения болезни Крона]. **Детям с массой тела менее 40 кг** рекомендуется назначать ½ дозы взрослых, детям с массой тела более 40 кг рекомендуется назначать дозы для взрослых. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом. **Побочные действия.** Наиболее часто: диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и кожная сыпь. **Полный перечень побочных эффектов, взаимодействия и особых указаний содержится в инструкции по применению препарата.** **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и производитель:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Сан-Пре, Швейцария. С претензиями обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел: [495] 287-03-43.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пентаса®. GASTRO/PENTASA/004/2018

Краткая информация о препарате Кортимент®

Регистрационный номер: ЛП-003015. **Торговое название препарата:** Кортимент®. **Международное непатентованное название:** бudesонид. **Лекарственная форма:** таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит: действующее вещество: бudesонид 9,0 мг; вспомогательные вещества: стеариновая кислота 10,0 мг, лецитин соевый 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 156,0 мг, гидроксипропилпропилцеллюлоза 60,0 мг, лактозы моногидрат 50,0 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, магния стеарат 3,0 мг; оболочка таблетки: метакриловой кислоты и метакрилата сополимер (1:1), тип А 8,0 мг, метакриловой кислоты и метакрилата сополимер (1:2), тип В 8,0 мг, тальк 7,9 мг, титана диоксид 4,5 мг, триэтилцитрат 1,6 мг. **Показания к применению.** Индукция ремиссии у пациентов с легким или умеренным активным язвенным колитом при неэффективности терапии 5-аминосалициловой кислотой. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата; гиперчувствительность к арахису или сое; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет. **Полный перечень ограничений содержится в инструкции по применению препарата.** **Способ применения и дозы.** Препарат Кортимент следует принимать внутрь утром, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка (9 мг) утром, продолжительность лечения – до 8 недель. При завершении курса лечения нельзя резко прекращать прием препарата, необходима постепенная отмена. **Особенности применения препарата у отдельных категорий пациентов содержится в инструкции по применению.** **Побочное действие.** Могут отмечаться нежелательные реакции, типичные для глюкокортикостероидов системного действия. Эти реакции зависят от дозы, продолжительности лечения, сопутствующего или предшествующего лечению другими глюкокортикостероидами и индивидуальной чувствительности. **Полный перечень побочных эффектов, взаимодействий с другими лекарственными средствами и особые указания содержится в инструкции по применению препарата.** **Условия отпуска:** по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Швейцария. **Производитель:** Космо С.п.А., Италия. С претензиями обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел: [495] 287-03-43, факс: [495] 287-03-42.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кортимент®



ООО «НоваяМедика»
125196, Москва, 2-ая Брестская улица, 8
Тел.: [495] 230 0290
E-mail: novamedica@novamedica.com
www.novamedica.com



ООО «ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ»
115054, Москва, Космодамианская наб.,
д. 52, стр. 4, БЦ «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: [495] 287 0343, факс: [495] 287 0342
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru

