

# АЛЬМАНАХ

## КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 48 (6) • 2020 —

Обновленная этиологическая классификация  
панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация  
для российской клинической практики

Диагностическая и прогностическая  
значимость серологических маркеров  
воспалительных заболеваний кишечника

Роль бактериальных производных  
ароматических аминокислот в развитии  
неалкогольной жировой болезни печени

Прогностическое значение перфузионной  
компьютерной томографии в диагностике  
фиброза и цирроза печени

Суставные поражения  
при воспалительных заболеваниях  
кишечника

Аппаратный способ подготовки  
биоматериала для фекальной  
трансплантации

Поражение печени при COVID-19:  
два клинических наблюдения

Выбор способа формирования  
пищеводно-кишечного анастомоза  
после полного удаления желудка

ТЕМА НОМЕРА:  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



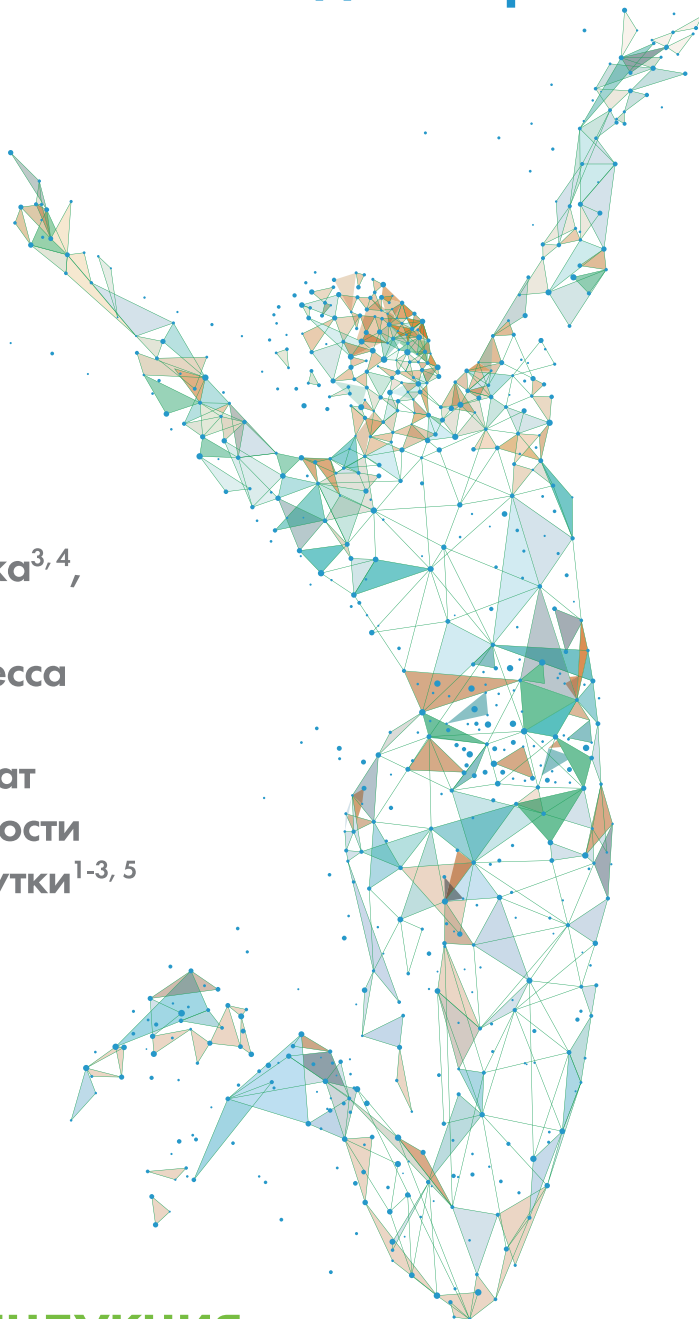
# Пентаса®

месалазин

## Язвенный колит под контролем<sup>1,2</sup>

Действует на всем  
протяжении кишечника<sup>3,4</sup>,  
вне зависимости  
от локализации процесса

Эффективный результат  
и при снижении кратности  
приёма до 1-2 раз в сутки<sup>1-3, 5</sup>



Реклама

## Эффективная индукция и поддержание ремиссии язвенного колита

<sup>1</sup> Dignass A. et al. Symptoms resolution and clinical remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: analysis of the PODIUM trial. ECCO 2013 P360.

<sup>2</sup> Nagahori M. et al. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. BMC Gastroenterology (2017) 17:47.

<sup>3</sup> Bokemeyer B. et al. Mesalazine in left-side ulcerative colitis: Efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. Journal of Crohn's and Colitis. 2012; 6:476-482.

<sup>4</sup> Layer P. H. et al. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human intestine. Gastroenterology. 1995;108(5):1427-33.

<sup>5</sup> Инструкция по применению препарата Пентаса®.

# АЛМАНАХ

## 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 48 • № 6 • 2020

### 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, 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 «ННИИП 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 «ННПЦСХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Давыдов Михаил Михайлович**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. кафедрой онкологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (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 ФГБУ НЦН (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, чл.-корр. 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, зав. 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 ИПФ 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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Обзор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А.<br><b>Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики</b> .....                                                                                                                                               | 349 |
| Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Шукина О.Б.<br><b>Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы)</b> .....                                                                                                                                             | 364 |
| Щербакова Е.С., Салль Т.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В.<br><b>Роль бактериальных производных ароматических аминокислот в развитии неалкогольной жировой болезни печени</b> .....                                                                                                                                   | 375 |
| Оригинальные статьи                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| Сташук Г.А., Смирнова Д.Я., Подрез Д.В.<br><b>Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии в диагностике фиброза и цирроза печени. Пилотное исследование</b> .....                                                                                                                                              | 387 |
| Таратина О.В., Белоусова Е.А.<br><b>Суставные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК): анализ данных центра наблюдения больных ВЗК Московской области и клинический пример</b> .....                                                                                                                           | 395 |
| Шедоева Л.Р., Чашкова Е.Ю., Карноухова О.Г., Коган Г.Ю.<br><b>Аппаратный способ подготовки биоматериала для фекальной трансплантации</b> .....                                                                                                                                                                                   | 403 |
| Клинические наблюдения                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
| Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г.<br><b>Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения</b> .....                                                                                                                                                                                                | 412 |
| Клинические рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
| Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М., Логинова Е.Ю., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Шапина М.В., Шукина О.Б.<br><b>Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов</b> ..... | 422 |
| Точка зрения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
| Иванов Ю.В., Данилина Е.С., Истомин Н.П., Величко Е.А., Мамошин А.В., Агibalов Д.Ю.<br><b>Выбор способа формирования пищеводно-кишечного анастомоза после полного удаления желудка</b> .....                                                                                                                                     | 437 |

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

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

© 2020 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

[www.monikiweb.ru](http://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 содержание рекламных публикаций.

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

**Адрес редакции:**

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

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: [o\\_papara@monikiweb.ru](mailto:o_papara@monikiweb.ru)

[www.almclinmed.ru](http://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 48 • Number 6 • 2020

---

## 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, 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 Chair of Oncology,  
Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

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

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

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

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

**Nikolay E. Kushlinskii**, 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)

# TOPIC OF THE ISSUE:

## GASTROENTEROLOGY

Almanac of Clinical Medicine.  
2020; 48 (6)

## Content

### Review Article

*D.S. Bordin, Yu.A. Kucheryavyy, M.A. Kiryukova*

**The revised pancreatitis etiology-based classification system TIGAR-O, version 2: adaptation for the Russian clinical practice** ..... 349

*D.A. Kuznetsova, S.V. Lapin, O.B. Shchukina*

**The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review)** ..... 364

*E.S. Shcherbakova, T.S. Sall, S.I. Sitkin, T.Ya. Vakhitov, E.V. Demyanova*

**The role of bacterial metabolites derived from aromatic amino acids in non-alcoholic fatty liver disease** ..... 375

### Articles

*G.A. Stashuk, D.Ya. Smirnova, D.V. Podrez*

**Prognostic value of computed tomographic perfusion in the diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. Pilot study** ..... 387

*O.V. Taratina, E.A. Belousova*

**Joint lesions in inflammatory bowel diseases: the analysis of the Moscow regional patient registry and a clinical case** ..... 395

*L.R. Shedoeva, E.Yu. Chashkova, O.G. Karnoukhova, G.Yu. Kogan*

**The hardware method of biomaterial preparation for fecal transplantation** ..... 403

### Clinical Cases

*I.G. Nikitin, L.Yu. Ilchenko, I.G. Fedorov, G.G. Totolyan*

**Liver injury in COVID-19: two clinical cases** ..... 412

### Clinical Guidelines

*D.I. Abdulganieva, A.L. Bakulev, E.A. Belousova, A.V. Veselov, T.V. Korotaeva, A.M. Lila, E.Yu. Loginova, E.V. Sokolovskiy, M.M. Khobeysh, M.V. Shapina, O.B. Shchukina*

**Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion** ..... 422

### Point of View

*Yu.V. Ivanov, E.S. Danilina, N.P. Istomin, E.A. Velichko, A.V. Mamoshin, D.Yu. Agibalov*

**Choosing a method to perform an esophagealintestinal anastomosis after complete removal of the stomach** ..... 437

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

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

© 2020 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://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](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)





Обзор

# Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики

Бордин Д.С.<sup>1,2,3</sup> • Кучерявый Ю.А.<sup>2,4</sup> • Кирюкова М.А.<sup>1</sup>

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта<sup>1</sup>; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии<sup>2</sup>; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины факультета последипломного образования<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. Тел.: +7 (495) 304 30 35, доб. 15 85. E-mail: d.bordin@mknc.ru

**Кучерявый Юрий Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии<sup>2</sup>; заведующий отделением гастроэнтерологии<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091> ✉ 143421, Московская область, г.о. Красногорск, дер. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 645 33 77. E-mail: proped@mail.ru

**Кирюкова Мария Анатольевна** – мл. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-3826>. E-mail: m.kirukova@mknc.ru

Открытия в молекулярной генетике и прорыв в технологиях визуализации, произошедшие за последние два десятилетия, перевернули наши представления о причинах и биомаркерах панкреатита, расширили знания о патогенезе заболевания и способствовали появлению новых дополнительных аспектов консервативного лечения. С практической точки зрения чрезвычайно важно, чтобы врач понимал этиологию болезни. Именно поэтому уже продолжительное время идет работа по созданию этиологических классификаций панкреатита. Первой международно признанной системой стала TIGAR-O, увидевшая свет в 2001 г. Будучи абсолютно инновационной, она структурировала представления об этиологии хронического панкреатита. Вторая версия (редакция) этой системы опубликована в 2019 г. и мало знакома отечественному читателю. При этом, на наш взгляд, документ существенно дополнен и выстроен таким образом, чтобы быть максимально удобным и полезным

практикующему врачу. Данная обзорная статья содержит ключевые положения второй версии TIGAR-O и рекомендации по их адаптации к российской клинической практике.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, острый панкреатит, классификация, диагностика, генетические факторы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, сахарный диабет

**Для цитирования:** Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Кирюкова МА. Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):349–63. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062.

Поступила 19.08.2020; доработана 17.11.2020; принята к публикации 19.11.2020; опубликована онлайн 10.12.2020

<sup>1</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Российская Федерация

<sup>4</sup> АО «Ильинская больница»; 143421, Московская область, г.о. Красногорск, дер. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2/2, Российская Федерация



**П**ричины острого панкреатита (ОП), рецидивирующего ОП (РОП) и хронического панкреатита (ХП) могут быть идентичными для разных фенотипов воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ). Вариативные комбинации генетических, эпигенетических, метаболических факторов и факторов окружающей среды, по-видимому обладая кумулятивным эффектом, инициируют и стимулируют воспалительный процесс и его последствия в нескольких системах, обычно регулирующих и поддерживающих функционирование ПЖ [1]. Взаимосвязь между фенотипами воспалительных заболеваний ПЖ подчеркивается доказанными рисками трансформации одной формы панкреатита в другую. Так, ОП переходит в РОП примерно в 20% случаев, РОП в ХП – в 35%, в то время как у 40% пациентов с ХП в анамнезе нет ОП или РОП и паттерны прогрессии определяются множественными факторами риска и патогенетическими механизмами [2].

Как известно, этиотропный подход наиболее целесообразен и, в конечном итоге, эффективен для предотвращения тяжелого течения заболевания и модификации тактики ведения больного с панкреатитом [3]. Именно поэтому важно пытаться определить этиологию панкреатита и оценить значение всех факторов риска в дебюте заболевания, что позволит персонализированно сформировать представление о прогнозе и потенциальной профилактике РОП и ХП, а также их осложнений – рефрактерной абдоминальной боли, экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ), сахарного диабета (СД) и рака поджелудочной железы (РПЖ) [1]. Большинство этиологических факторов панкреатита и механизмов патогенеза к настоящему времени хорошо изучено, что позволяет составлять эффективные терапевтические планы в соответствии с принципами доказательной медицины [4].

Предшествующая версия этиологической классификации TIGAR-O (версия 1) опубликована в 2001 г. [5], ее название представляет собой аббревиатуру и включает первые буквы шести основополагающих факторов риска или этиологических факторов развития панкреатита:

- токсико-метаболический (Т);
- идиопатический (И);
- генетический (G);
- аутоиммунный (А);
- рецидивирующий (R) и тяжелый ОП;
- обструктивный (О).

Последняя категория была отделена от других дефисом для обособления этиологии

повреждения ПЖ экстраацинарной природы. Система предназначалась для регистрации каждого из возможных факторов риска (препанкреатит) или определенных этиологических факторов, способствующих его развитию (постпанкреатит), на основе нового механистического подхода, заключающегося в обратном проектировании патогенеза сложных заболеваний [6]. Первая версия TIGAR-O показала свою состоятельность в клинической практике, множестве клинических и эпидемиологических исследований, консенсусных документах в разных регионах мира, включая Россию [7–9]. Следующей исторически значимой этиологической классификацией ХП, увидевшей свет в 2007 г., стала система M-ANNHEIM [10], которая включала систему классификации тяжести ХП [11].

В исследованиях последних двух десятилетий получено много новой информации о факторах риска панкреатита и механизмах его развития. Принципиально важно рассмотреть данные, касающиеся количественного употребления алкоголя в контексте восприимчивости и потенциального прогрессирования заболевания, независимой роли курения, значения гипертриглицеридемии (ГТГ), подтипов аутоиммунного панкреатита (АИП), ряда генетических аспектов, и новые представления о влиянии сложных генотипов, особенностей патофизиологии ПЖ при обструктивных панкреатитах, СД и РПЖ. Все это стало основой для обновления перечня факторов риска/этиологии панкреатитов в рамках второй версии TIGAR-O V2 [1].

## Структура TIGAR-O V2

Вторая версия разработана на базе TIGAR-O 2001 г. [5] и существенно дополнена (таблица) по иерархической структуре. Она обеспечивает большую специфичность и точность в отношении факторов риска/этиологии у пациента. Отмечено, что некоторые агенты служат первичными факторами повреждения или стресса, другие повышают восприимчивость за счет снижения толерантности к повреждению или стрессу, а третьи влияют на защитные реакции, подавляют регенерацию или вносят свой вклад в патогенез другими способами. Каждая из шести категорий и некоторых подкатегорий включает в себя раздел «неуточненный» (англ. not otherwise specified, NOS), в который можно добавлять другие, в том числе нетипичные факторы. Таким образом, чек-лист пациента представляет собой список факторов, связанных с развитием панкреатита, который должен дополняться и датироваться по мере





Классификация факторов риска и этиологии панкреатитов TIGAR-O V2 (адаптировано по [1])

| Этиологические факторы риска / подтип       | Характеристики и комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Токсические/метаболические факторы</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Алкоголь                                    | <p>Количество употребляемого алкоголя:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• от 0 до &lt; 1 стандартной дозы алкоголя в день (включая не употребляющих алкоголь и употребляющих редко)</li> <li>• 1–2 стандартные дозы алкоголя в день</li> <li>• 3–4 стандартные дозы алкоголя в день</li> <li>• 5 или более стандартных доз алкоголя в день</li> </ul> <p>Оценивается:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• восприимчивость (до верификации панкреатита)</li> <li>• прогрессирование (после верификации панкреатита)</li> </ul> |
| Курение                                     | <p>Если да, указать индекс «пачко-лет»</p> <p>Не курит (&lt; 100 сигарет за всю жизнь)</p> <p>Курил в прошлом</p> <p>Курит</p> <p>Другое</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Гиперкальциемия                             | Уровень общего кальция > 12 мг/дл или 3 ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Гипертриглицеридемия                        | <p>Риск гипертриглицеридемии (натошак &gt; 300 мг/дл; после еды &gt; 500 мг/дл)</p> <p>ОП на фоне гипертриглицеридемии в анамнезе (&gt; 500 мг/дл в первые 72 часа)</p> <p>Семейная гипертриглицеридемия</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Медикаменты                                 | См. текст статьи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Другие токсические факторы                  | <p>ХБП (5-я стадия – терминальная ХБП):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• на диализе</li> <li>• без диализа</li> </ul> <p>Перенес трансплантацию почки</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Факторы, связанные с окислительным стрессом | <p>Лучевая терапия / химиотерапия</p> <p>Ишемический панкреатит</p> <p>Другие токсины</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Метаболические факторы                      | <p>Сахарный диабет (с датой диагностики, если известна):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• контролируется диетой</li> <li>• необходимы пероральные препараты</li> <li>• инсулинпотребный СД (<math>\geq 10</math> ед/д или <math>\geq 0,1</math> ед/кг/д)</li> </ul> <p>Рацион питания (красное мясо &lt; 60 г/сут, вегетарианская / веганская диета)</p> <p>Ожирение (ИМТ &gt; 30 кг/м<sup>2</sup>)</p> <p>Висцеральное ожирение</p> <p>Другое</p>                                                                                   |
| <b>Идиопатические факторы</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Раннее начало                               | < 35 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Позднее начало                              | $\geq 35$ лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Генетические факторы</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Предполагаемый наследственный ХП            | Нет результатов или ограниченные данные генетического исследования при наличии признаков наследственного характера поражения ПЖ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Аутосомно-доминантные формы ХП              | <p>Мутация гена <i>PRSS1</i> (наследственный панкреатит)</p> <p>Мутация гена <i>CEL</i> (фенотип MODY8)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Аутосомно-рецессивные формы ХП              | <p>Мутации гена <i>CFTR</i>, 2 тяжелых варианта в транс-положении (муковисцидоз)</p> <p>Мутации гена <i>CFTR</i>, &lt; 2 тяжелых вариантов в транс-положении (<i>CFTR</i>-ассоциированное заболевание)</p> <p><math>\geq 1</math> мутации <i>CFTR</i> (все в цис-положении) при положительном потовом тесте и поражении хотя бы одного органа-мишени (<i>CFTR</i>-ассоциированное заболевание)</p> <p>Мутации <i>SPINK1</i>, 2 патогенных варианта в транс-положении (<i>SPINK1</i>-ассоциированный семейный панкреатит)</p> <p>Другое</p>       |



|                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Варианты ХП со сложным наследованием                                                                                                                                                                                                                             | ≥ 1 варианта гена <i>CFTR</i> (все в цис-положении) при сомнительных результатах потового теста либо при отсутствии его результатов<br>Варианты гена <i>CTRC</i><br>Варианты гена <i>CASR</i><br>≥ 1 варианта гена <i>SPINK1</i> (все в цис-положении)<br>Варианты гена <i>CPA1</i><br>Варианты гена <i>CEL</i> или <i>CEL-HYB</i><br>Другое   |
| Гены-модификаторы                                                                                                                                                                                                                                                | <i>PRSS1-PRSS1</i> локус<br><i>CLDN2</i> локус<br><i>SLC26A9</i><br><i>GGT1</i><br>ABO – группа крови В (III)<br>Другое                                                                                                                                                                                                                        |
| Семейная гипертриглицеридемия                                                                                                                                                                                                                                    | Дефицит липопротеинлипазы LPL<br>Дефицит аполипопротеина С II APOC2<br>Другие синдромы семейной хиломикронемии<br>Многофакторный синдром хиломикронемии<br>Другое                                                                                                                                                                              |
| Редкие неопухолевые генетически обусловленные нарушения ПЖ                                                                                                                                                                                                       | Синдром Швахмана – Даймонда<br>Синдром Йохансона – Близзарда<br>Митохондриальные заболевания<br>Другое                                                                                                                                                                                                                                         |
| АИП/ панкреатит, отвечающий на лечение кортикостероидными препаратами                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| АИП 1-го типа – IgG4-ассоциированное заболевание                                                                                                                                                                                                                 | Поражена изолированно ПЖ<br>Поражены другие органы (IgG4-ассоциированная болезнь)                                                                                                                                                                                                                                                              |
| АИП 2-го типа                                                                                                                                                                                                                                                    | Поражена изолированно ПЖ<br>Сочетается с болезнью Крона<br>Сочетается с язвенным колитом<br>Поражены другие органы                                                                                                                                                                                                                             |
| АИП неуточненный                                                                                                                                                                                                                                                 | Отвечающий на стероиды, но не 1-й и не 2-й тип                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| РОП и тяжелый ОП                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ОП                                                                                                                                                                                                                                                               | Единственный эпизод:<br>• ОП без персистирующей полиорганной недостаточности и < 30% панкреонекроза<br>• ОП без персистирующей полиорганной недостаточности и > 30% панкреонекроза<br>• ОП с персистирующей полиорганной недостаточностью и < 30% панкреонекроза<br>• ОП с персистирующей полиорганной недостаточностью и ≥ 30% панкреонекроза |
| ОП внепанкреатической этиологии                                                                                                                                                                                                                                  | Билиарный панкреатит<br>После ЭРХПГ<br>Травматический<br>Ишемический<br>Инфекционный: вирусный, другой (не вторичная инфекция)<br>Неопределенный / неуточненный<br>Исключены алкогольная этиология, гипертриглицеридемия, гиперкальциемия и генетическая этиология                                                                             |
| Обструктивные факторы                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Pancreas divisum</i><br>Ампулярный стеноз<br>Вирсунголитиаз<br>Кальцинаты паренхимы ПЖ<br>Стриктуры ГПП<br>Обструкция ГПП новообразованием:<br>• РПЖ<br>• IPMN<br>• другая опухоль<br>Сдавление образованием неуточненное<br>Анатомические варианты<br>Другое |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

IPMN – intraductal papillary mucinous neoplasm (внутрипротоковые папиллярно-муцинозные неоплазии), АИП – аутоиммунный панкреатит, ГПП – главный панкреатический проток, ИМТ – индекс массы тела, ОП – острый панкреатит, ПЖ – поджелудочная железа, РОП – рецидивирующий острый панкреатит, РПЖ – рак поджелудочной железы, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХП – хронический панкреатит, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография



получения новой информации. Такой подход обеспечивает более точное понимание патогенеза и течения заболевания во времени у конкретного пациента и дает возможность оценивать эффективность лечения [1].

#### Токсико-метаболические факторы

Группа токсико-метаболических факторов фокусируется на агентах, которые специфически вызывают нарушение функции, или повреждение ацинарных/протоковых клеток, или изменяют реакцию клеток, связанных с ПЖ в цепочке «повреждение → воспаление → разрешение → регенерация и ее последствия» [12].

#### Алкоголь

ХП, связанный с употреблением алкоголя, на основании ряда исследований стратифицирован по уровням:

- 1) от 0 до < 1 стандартной дозы алкоголя в день или время от времени;
- 2) 1–2 стандартные дозы алкоголя в день;
- 3) 3–4 стандартные дозы алкоголя в день;
- 4) 5 или более стандартных доз алкоголя в день.

Риск ХП существенно возрастает при употреблении приблизительно 4–5 и более стандартных доз алкоголя в день (стандартная доза алкоголя = 13,7 мл чистого спирта), особенно при запойном алкоголизме или длительном употреблении алкоголя. После первого эпизода ОП продолжительное употребление алкоголя с дозозависимым эффектом увеличивает риск РОП, а также скорость прогрессирования до ХП и развития СД и других осложнений [13]. Безопасный уровень употребления алкоголя после эпизода ОП и особенно РОП без риска прогрессирования еще не определен. У многих пациентов ОП, РОП и ХП развиваются при употреблении алкоголя ниже ожидаемого порогового уровня в случае тяжелого алкоголизма. Периодическое употребление алкоголя или употребление алкоголя в компании (англ. social drinking) довольно распространено среди взрослых пациентов, однако панкреатит у них встречается редко – даже среди пациентов, употребляющих алкоголь в больших количествах. Кроме того, во многих популяциях, включая США, у большинства пациентов с РОП и ХП этиология не связана с алкоголем, что указывает на то, что для развития ОП, РОП и ХП необходимы дополнительные факторы или случайные инициирующие события (генетическая предрасположенность и воздействие факторов внешней среды) [1].

#### Курение

Курение выступает независимым фактором риска развития РОП и ХП, причем продолжающие курить пациенты подвержены более высокому риску, чем отказавшиеся от этой вредной привычки. Риск от курения возрастает с увеличением количества выкуриваемых сигарет в день [3]. Для регистрации данных о курении сигар, трубок или марихуаны может использоваться раздел «Другое». Категория «курил в прошлом» предназначена для описания пациентов, ранее подвергавшихся воздействию курения, что могло инициировать процесс развития панкреатита. Категория «продолжает курить» предназначена для пациентов как куривших в прошлом, так и продолжающих курить. Такой подход описывает паттерн и степень воздействия и может использоваться для расчета «пачко-лет» (количество пачек в день × годы курения) [1].

#### Гиперкальциемия

В качестве фактора риска развития ОП и ХП гиперкальциемия рассматривается, когда уровень общего кальция крови составляет  $\geq 12,0$  мг/дл ( $\geq 3$  ммоль/л). Примерно 90% случаев гиперкальциемии вызваны первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) или гиперкальциемией на фоне злокачественных новообразований, и лишь небольшая доля случаев ассоциирована с генетическими нарушениями, саркоидозом, хронической болезнью почек (ХБП) и другими причинами.

Гиперпаратиреоз вызывает гиперкальциемию, обычно сопровождающуюся гипофосфатемией, но ОП среди больных с ПГПТ возникает менее чем в 7% случаев. Риск ОП коррелирует с самыми высокими уровнями кальция в сыворотке крови среди пациентов с ПГПТ [14]. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия – аутосомно-доминантное заболевание, связанное со специфическими мутациями в гене плеiotропного кальцийчувствительного рецептора (англ. calcium-sensing receptor gene, CASR), отвечающего за различные реакции в клетках. Самостоятельно мутации CASR не вызывают ОП, РОП и ХП, но есть данные о случаях диагностики панкреатита у пациентов с ПГПТ и мутациями CASR. Следовательно, комплексный риск панкреатита, связанный с генетическими вариантами CASR, может иметь место и в отсутствие гиперкальциемии [15]. Категория «Другое» предназначена для выявленных причин гиперкальциемии, таких как опухоли паращитовидных желез, множественная эндокринная неоплазия типа 1 или 2а,



множественная миелома или иные редкие причины [1].

Дополнительно следует учитывать такие факторы, как мочекаменная болезнь, прием лекарственных препаратов, в том числе препаратов лития и витамина D, а также основные лабораторные показатели, включая уровни паратиреоидного гормона, общего кальция и фосфора в сыворотке, уровень кальция в моче, если подозревается семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.

### *Гипертриглицеридемия*

Неоднозначные данные ранних исследований роли гиперлипидемии в развитии ХП стали причиной того, что в качестве фактора риска вместо гиперлипидемии стали рассматривать гипертриглицеридемию. Продолжаются споры о том, какой уровень триглицеридов (ТГ) считать диагностическим – минимальный (натошак) или максимальный (во время болевого эпизода панкреатита или после приема пищи), поскольку риск ОП увеличивают именно постприандиальные значения ТГ. Так, риск ОП возрастает при легком и умеренном повышении ТГ ( $>177$  мг/дл) в крови после еды (отношение рисков (ОР) 2,3 для уровня ТГ 177–265 мг/дл) и коррелирует с ростом постприандиальной ГТГ (ОР 2,9 для уровня ТГ 353–366 мг/дл, ОР 3,9 для уровня ТГ 354–442 мг/дл и ОР 8,7 для уровня ТГ  $>442$  мг/дл) [15]. Важно отметить, что ГТГ не только увеличивает риск развития ОП, РОП и ХП, но также усиливает тяжесть эпизода ОП в отношении ряда параметров, в том числе развития панкреонекроза, синдрома системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, длительности пребывания в стационаре и смертности [16].

### *Лекарственные препараты*

Риск развития ОП и ХП может повышаться под воздействием более 100 лекарственных средств, включая метилпреднизолон, фенофибрат, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, эстрогены, вальпроевую кислоту, с наибольшей доказательностью – азатиоприн (и его метаболит 6-меркаптопурин), 2',3'-дидезоксиинозин и L-аспарагиназу. Механизмы панкреотоксического действия могут быть различными, при этом прямые причинно-следственные связи обычно отсутствуют. В большинстве описанных клинических наблюдений не были исключены сопутствующие факторы, такие как, например,

генетические [17]. Именно поэтому в TIGAR-O V2 не содержится конкретного списка лекарственных препаратов с потенциальным панкреотоксическим действием [1].

### *Токсины*

Под токсинами подразумевается любой агент, потенциально вызывающий повреждение ацинарных или протоковых клеток ПЖ, за исключением алкоголя и табака, в том числе ХБП, факторы, вызывающие окислительный стресс, и другие токсические вещества.

*Хроническая болезнь почек.* В первой версии TIGAR-O использовался термин «хроническая почечная недостаточность». В TIGAR-O V2 терминология обновилась, и степень тяжести ХБП определяется как стадия 5 или терминальная стадия хронической почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин или ниже вне зависимости от того, находится ли пациент на диализе или же он перенес трансплантацию почек. ХБП может утяжелять течение ОП или ХП вследствие либо невозможности элиминировать метаболиты обмена ПЖ либо дисбаланса электролитов, как, например, при гиперкальциемии. У пациентов с ХБП также возникают трудности в коррекции водно-электролитных нарушений и оценке эпизодов ОП [1].

*Факторы, связанные с окислительным стрессом.* Эти факторы включены в отдельную категорию на основании полученных в некоторых исследованиях данных об определенной эффективности антиоксидантов. Кроме того, в этот подраздел отнесены панкреатиты, ассоциированные с лучевой и химиотерапией, хронической ишемией, а также с любыми факторами, вызывающими токсичность через механизмы окислительного стресса, действие которых может быть смягчено антиоксидантами. Изолированное воздействие данных факторов недостаточно для того, чтобы вызывать панкреатит, но они, вероятно, вносят свой вклад в его развитие на фоне употребления алкоголя, курения, мальабсорбции или дефицита в рационе витаминов и антиоксидантов, изнурительных физических упражнений и/или наличия генетических факторов [1].

Подраздел «Другое» в категории «Токсины» включает в себя агенты с дозозависимым или идиосинкразийным действием, которые вызывают ОП, РОП или ХП за счет гиперстимуляции (например, яд скорпиона и антихолинэстеразные инсектициды) [18]. В этой подкатегории можно также указать факторы, которые считаются



токсичными и повышают риск, но имеют неизученный механизм действия.

#### *Метаболические и другие факторы*

Это новая категория, объединяющая СД, ожирение, метаболический синдром, рацион питания и другие факторы, вероятно, связанные с развитием РОП и/или ХП, при этом ГТГ выделена выше в отдельную категорию из-за уникального механизма прямой токсичности жирных кислот, повышающей заболеваемость и риск осложнений при РОП и ХП [1, 16].

*Сахарный диабет* может быть причиной атрофии и фиброза ПЖ (то есть экзокринной панкреатопатии), осложнением ОП и ХП, а также выступать ранним диагностическим маркером РПЖ. Панкреатогенный сахарный диабет (тип 3с) в ряде случаев из-за потери островковых  $\alpha$ -клеток, продуцирующих глюкагон, характеризуется лабильным течением, определяя склонность к тяжелой гипогликемии [19]. Во многих случаях сложно ответить на вопрос, наступил диабет до или после инициации воспаления, затронувшего экзокринный аппарат ПЖ, но цель состоит лишь в том, чтобы зафиксировать наличие и степень тяжести эндокринной недостаточности. О наличии СД уместно говорить при повышении уровня гликолизированного гемоглобина  $\geq 6,5\%$ , глюкозы в плазме натощак  $\geq 126$  мг/дл или уровня глюкозы  $\geq 200$  мг/дл через 2 часа в рамках глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы. Термин «предиабет» используется для описания состояния, при котором уровень гликолизированного гемоглобина или глюкозы в сыворотке крови выходит за пределы нормальных, но не является диагностически значимым для СД, например, уровень гликолизированного гемоглобина 5,7–6,4% и глюкозы в плазме натощак 100–125 мг/дл или 140–199 мг/дл после глюкозотолерантного теста. Если результаты исследований не дают однозначного ответа, их следует повторить [1].

*Рацион питания.* Диета может быть важным фактором, меняющим течение заболевания прямо или косвенно, например, путем воздействия на микробиом кишечника. Рацион питания пациента или диета выступают одним из самых сложных для оценки факторов. Порог риска РОП и ХП был обнаружен при потреблении красного мяса в количестве более чем 24,5 г/1000 ккал/сут (ОР 1,37, 95% доверительный интервал 1,01–1,87), при этом интересно, что он не растет с увеличением количества красного мяса в рационе [20]. Около 60 г красного мяса – пороговый уровень для рациона в 2300 ккал/день,

поэтому «2 унции» (~57 г) были произвольно приняты в качестве обоснованного порогового уровня риска для большинства взрослых. В свете вышесказанного авторы указывают, что вегетарианская/веганская диета должна рассматриваться как возможный защитный фактор [1].

*Ожирение.* Висцеральное ожирение, то есть избыток висцеральной жировой ткани, связано с риском развития ГТГ, СД, метаболического синдрома и других заболеваний [21], включая заболевания ПЖ [22]. На висцеральное ожирение указывает отношение талии к бедрам  $> 0,9$  у мужчин и  $> 0,85$  у женщин. Общепринятые высокие значения индекса массы тела, характерные для ожирения, не обязательно исключают мальнутрицию у пациентов с заболеваниями ПЖ. Пациенты с высоким потреблением простых углеводов или низким содержанием жиров в рационе могут иметь избыточный вес или ожирение и при этом не проявлять симптомов мальдигестии, но в то же время иметь дефицит белка и/или микроэлементов, прежде всего жирорастворимых витаминов и витамина В<sub>12</sub>. Таким образом, высокий индекс массы тела не должен быть причиной отказа от проведения полного анализа нутритивного статуса пациента [1, 3, 7, 23].

#### *Идиопатический панкреатит*

В первой версии TIGAR-O идиопатический панкреатит подразделяли на 3 подтипа – с ранним и поздним манифестом и тропический. В TIGAR-O V2 категории раннего и позднего начала панкреатита являются основными и дифференцируются по возрасту  $< 35$  и  $\geq 35$  лет [1]. Тропический панкреатит, по-видимому, представляет собой сложное генетически обусловленное заболевание, он обсуждается далее в разделе «Редкие неопухолевые генетически обусловленные нарушения поджелудочной железы».

#### *Наследственный панкреатит*

За последние 20 лет был достигнут существенный прогресс в понимании генетических аспектов панкреатита, при этом в большинстве случаев идиопатического и алкогольного панкреатита описаны важные генетические факторы, оказывающие влияние на развитие заболевания [24]. В TIGAR-O V2 приведено восемь генетических категорий.

#### *Предполагаемый наследственный хронический панкреатит*

Данная форма устанавливается при подозрении на наличие генетических факторов, во время





ожидания результатов генетического тестирования, либо когда первоначальный генетический тест содержал ограниченное число параметров (например, только исследование частых мутаций в генах *PRSSI*, *CFTR*, *SPINK1* и *CTRC*). Генетическая этиология должна рассматриваться в следующих случаях [1]:

- ранний возраст развития ХП (моложе 35 лет);
- идиопатический ОП, РОП и ХП, когда отсутствуют другие очевидные причины (такие как желчнокаменная болезнь или тяжелая абдоминальная травма);
- наследственный анамнез отягощен по ХП, СД, дислипидемии и РПЖ;
- имеются необычные биомаркеры, позволяющие предположить наследственную этиологию заболевания (например, в случае муковисцидоза);
- при условии тяжелого прогрессивного течения заболевания или плохого ответа на проводимое лечение.

#### *Аутосомно-доминантный панкреатит*

В эту категорию включены синдромы с менделевским наследованием, в том числе панкреатит, обусловленный мутациями приобретения функции (англ. gain of-function) в гене *PRSSI*, и фенотип MODY8, связанный с вариантами гена *CEL*.

#### *Аутосомно-рецессивные заболевания*

Аутосомно-рецессивные заболевания ПЖ с менделевским наследованием включают в себя классическую форму муковисцидоза, *CFTR*-ассоциированные заболевания и биаллельные патогенные мутации гена *SPINK1*.

**Муковисцидоз и *CFTR*-ассоциированные заболевания.** Прежде всего стоит отметить, что все мутации гена *CFTR* в зависимости от своего эффекта на белок-продукт гена подразделяются на 7 классов (I–VII) [25]. Мутации классов I, II, III и VII считаются тяжелыми. У пациентов с двумя патогенными вариантами *CFTR* этих классов, затрагивающими обе копии гена, то есть находящимися в транс-положении, как правило, развивается клиническая картина классической формы аутосомно-рецессивного заболевания муковисцидоз, которая включает в себя типичные для муковисцидоза жалобы и симптомы со стороны более чем одного органа-мишени и сопровождается нарушением функции белка *CFTR*. Последнее может быть выявлено путем проведения потовой пробы [26]. В то же время при обнаружении у пациента наряду с тяжелыми мутациями I, II, III и VII классов мутаций

гена *CFTR* классов IV, V или VI в транс-положении относительно друг друга также может быть установлен диагноз муковисцидоза. Это возможно, если указанный генотип пациента сочетается с наличием у него клинических симптомов, характерных для муковисцидоза, даже если патологический процесс затрагивает лишь один орган-мишень. При этом для установления диагноза муковисцидоза в таком случае также необходимо подтвердить заболевание результатами потовой пробы [27].

В некоторых случаях доминирующим признаком заболевания у пациентов с мутациями гена *CFTR* становится панкреатит. Состояния, которые не могут быть определены как муковисцидоз (например, моносимптомные – затрагивающие только один орган, например, ПЖ, и имеющие 1 патогенный вариант *CFTR* любого класса), классифицируются как *CFTR*-ассоциированные заболевания [1]. Как правило, это ситуации, когда у больного патологическим процессом затронут лишь один орган, например, ПЖ, то есть наблюдается моносимптомное течение заболевания, потовый тест положителен или дает сомнительный результат (обычно хлориды пота лежат в диапазоне 30–59 ммоль/л), а в генотипе выявлена лишь одна мутация *CFTR* любого класса, либо больной – носитель генного варианта *CFTR* неопределенного значения. Отметим: *CFTR*-ассоциированные заболевания по сути нельзя отнести к категории аутосомно-рецессивных болезней, так как они связаны с наличием генного дефекта только в одной копии гена *CFTR*. Однако не исключено, что второй вариант гена *CFTR* у таких пациентов просто еще не идентифицирован в силу ограничения применяемых методов генотипирования или недостаточности знаний в отношении молекулярных особенностей функционирования *CFTR* на данный момент. Тем не менее категория *CFTR*-ассоциированных заболеваний крайне важна, поскольку она может влиять на выбор терапевтической тактики ведения пациента. Кроме панкреатита к *CFTR*-ассоциированным заболеваниям относят мужской фактор бесплодия и хронический синусит [25].

***SPINK1*-ассоциированный семейный панкреатит.** Случаи заболевания у пациентов с двумя патогенными вариантами гена *SPINK1* в транс-положении также классифицируются как аутосомно-рецессивный панкреатит. Гетерозиготное носительство патогенных вариантов гена *SPINK1* может в значительной степени увеличивать риск развития панкреатита и вносить свой вклад



в развитие ХП в рамках сложного мультигенного взаимодействия.

*Варианты хронического панкреатита со сложным наследованием* представляют собой наиболее важную категорию для всех типов панкреатита и других заболеваний ПЖ. Тщательное определение отдельных генетических факторов риска у пациента в конечном итоге способствует лучшему пониманию молекулярного патогенеза заболевания и персонализированному подходу в лечении больного в контексте парадигмы прецизионной медицины. Эта категория фокусируется на генетических вариантах, которые повышают восприимчивость к повреждению ПЖ через трипсинзависимый путь, неправильную укладку (мисфолдинг) белка, связанную с эндоплазматической сетью и активацией системы ответа на мисфолдинг, или другие механизмы ответа ацинарных или протоковых клеток на стресс или повреждение, включая нарушение регуляции кальциевого обмена. В эту категорию должны быть включены только генные варианты с доказанным патогенным эффектом или рассматриваемые в качестве вероятно патогенных вариантов ([www.pancreasgenetics.org](http://www.pancreasgenetics.org)). Вместе с тем следует отдельно сохранять результаты генетического исследования пациента, так как у него могут быть выявлены варианты, не описанные в мировой литературе и геномных базах данных, однако, возможно, имеющие значение для развития заболевания.

В категорию «Варианты со сложным наследованием» должны быть включены патогенные или вероятно патогенные варианты генов *SPINK1* и *CTRC*, обнаруженные в гетерозиготной форме. Варианты гена *CFTR* в этой категории отражаются, в случае если выявлен один генный вариант в гене или несколько патогенных вариантов в одной копии гена (то есть в цис-положении), при этом информация о нарушении функции белка-продукта гена отсутствует (например, потовая проба не проводилась) либо функция белка сохранена (например, уровни хлорида потовой пробы < 30 ммоль/л) [1].

Подгруппа «Другое» предназначена для генетических вариантов, не перечисленных выше, но считающихся генетическими факторами риска развития панкреатита.

#### *Гены-модификаторы*

Такие гены отличаются от генетических факторов предрасположенности тем, что изолированно не вызывают РОП или ХП, но фенотипически утяжеляют течение заболевания. К их числу

в настоящей версии классификации отнесены мутации генов *CLDN2* (ассоциация с приемом алкоголя), *SLC26A9* (связь с тяжестью течения муковисцидоза и недостаточным ответом на терапию), *GGT1* (ассоциация с панкреатитом и раком ПЖ), а также связанные с III группой крови (риск развития панкреатита и рака ПЖ) [1].

Категория «Другое» предназначена для генетических вариантов, не перечисленных выше, но считающихся значимыми в отношении модификации течения заболевания.

#### *Гипертриглицеридемические наследственные синдромы*

ГТГ отмечена в разделе «Токсико-метаболические факторы, гипертриглицеридемия». Однако наследственный генез ГТГ требует отражения и в этой части классификации для описания вариантов генов, наиболее часто связанных с развитием семейной хиломикронемии (гены липопротеинлипазы *LPL* и аполипопротеина С II *APOC2*) и другими менее распространенными вариантами мутаций одиночных генов или сложными комбинациями вариантов [28].

*Многофакторный синдром хиломикронемии* включает как генетические факторы, так и кофакторы окружающей среды в их сложных комбинациях. Эту категорию следует отмечать у пациентов с ГТГ после получения результатов генетического тестирования или при наличии у пациента убедительных клинических данных о фенотипе ГТГ на фоне известного существенно унаследованного генетического риска развития данного состояния.

В категорию «Другое» относят варианты, отмеченные в медицинской документации больного, но не попадающие в вышеупомянутые разделы. Например, сюда можно включить генные варианты *ANGPTL3*, *APOA5*, *APOB*, *CELSR2*, *FABP4*, *FADS1*, -2, -3, *GCKR*, *GPIHBP1*, *LMF1*, *MLXIPL*, *PPARG* и др. [1, 28].

#### *Редкие неопухолевые генетически обусловленные нарушения поджелудочной железы*

Данная категория – новая, она включает в себя несколько клинических синдромов нарушения функций ПЖ, которые могут быть вызваны патогенными вариантами в одном или нескольких генах.

*Синдром Швахмана – Даймонда* представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *SBDS* и, вероятно, других генах, таких как *DNAJC21*, *ELF1* и *SRP54*, характеризуется развитием тяжелой



ЭНПЖ без панкреатита, гематологическими нарушениями (например, циклическая нейтропения), низким ростом и дефектами опорно-двигательного аппарата [1, 29].

*Синдром Йохансона – Близзарда* – редкий аутосомно-рецессивный синдром, связанный с мутациями в гене убиквитинлигазы E3 (UBR1), характеризующийся липоматозом ПЖ с развитием ЭНПЖ, типичными чертами лица, аномалиями зубов, гипотиреозом, нейросенсорной тугоухостью, дефектами скальпа, урогенитальными и анаректальными аномалиями, низким ростом и когнитивными нарушениями различной степени [1].

*Митохондриальные заболевания.* Для функционирования ПЖ требуется большое количество энергии. Особое значение в регуляции обмена кальция имеет аденозинтрифосфат, его дефицит может предрасполагать к активации трипсина. Нарушение функции митохондрий увеличивает риск панкреатита [28]. К этой категории можно, например, отнести синдром Пирсона, характеризующийся прогрессирующим поражением различных систем органов и приводящий к ранней гибели больного. В эту же категорию следует включать и другие мутации, приводящие к развитию митохондриальной патологии, у пациентов с РОП или ХП [1].

*Другое.* Тропический панкреатит – исторический термин, используемый для описания идиопатического ХП в тропических регионах. Во многих случаях у этих пациентов присутствуют сложные генетические нарушения, схожие с другими сложно наследуемыми случаями ХП. Фенотипически выделяют две разновидности: «тропический кальцифицирующий панкреатит» и «фиброкалькулезный панкреатогенный диабет». Для того чтобы определить, представляют ли они собой различные синдромы, которые отличаются от других сложно наследуемых случаев панкреатита, и выявить факторы риска развития данной категории заболевания, необходимы дальнейшие исследования [30, 31].

#### Аутоиммунный панкреатит

АИП – воспалительное заболевание ПЖ с атипичным ответом В-лимфоцитов и эффектом применения кортикостероидов. Рассматриваются два основных типа.

АИП I типа патоморфологически описывают как лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит, который обычно связан с повышением уровня IgG4 и может быть частью IgG4-ассоциированного заболевания с поражением других органов [28].

АИП II типа патоморфологически характеризуется гранулоцитарной деструкцией протокового эпителия. В настоящее время сывороточных маркеров АИП II типа не существует. Поскольку постановка точного диагноза с помощью биопсии ПЖ сопряжена с высоким риском, часто предпочтительным признается применение кортикостероидов *ex juvantibus* (пробное применение). В большом количестве наблюдений помимо АИП II типа у пациентов диагностируют воспалительные заболевания кишечника [1].

*АИП неуточненный* – сложные случаи панкреатита с очевидным аутоиммунным компонентом, не соответствующие критериям АИП I или II типа, но отвечающие на терапию кортикостероидами.

#### Рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит

К числу наиболее значимых факторов риска развития ХП относятся РОП и тяжелый ОП [13]. РОП устанавливают в случае второго и последующих эпизодов ОП независимо от степени тяжести, эта форма панкреатита считается гораздо более сильным фактором риска прогрессирования ХП, чем единственный эпизод ОП [13, 32].

Тяжелый ОП диагностируется при наличии синдрома персистирующей системной воспалительной реакции  $\geq 48$  часов с полиорганной недостаточностью (дыхательная, сердечно-сосудистая и почечная), наличии показаний к пребыванию в отделении интенсивной терапии, хирургическим вмешательствам, а также в случае формирования постнекротических псевдокист.

К этиологическим факторам ОП/РОП, возникшим за пределами ацинарного и протокового аппарата ПЖ и не относящимся к токсико-метаболическим факторам, причисляют:

- билиарный ОП, который служит основным этиологическим фактором тяжелого ОП;
- панкреатит, развившийся после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (постманипуляционный);
- инфекционные факторы – вирусные и другие в зависимости от результатов лабораторных исследований и выявленного возбудителя. Бактерии как этиологический фактор не следует путать со вторичной инфекцией при инфицированном панкреонекрозе.

Анализ информации о первом эпизоде ОП, РОП и ХП важен для понимания развития заболевания у отдельных пациентов, поскольку у некоторых из них путь к ХП выглядит как ОП → РОП → ХП, в то время как у других (примерно 40%) ХП развивается без РОП или ОП в анамнезе.



Это позволяет предположить, что существует другой механизм патогенеза ХП. Важно фиксировать даты и осложнения каждого эпизода ОП, а также любые новые симптомы, в том числе СД, ЭНПЖ или изменение характера абдоминальной боли. Кроме того, должна быть описана частота приступов. Эти данные важны для оценки течения заболевания, результатов и эффективности выполненных вмешательств [32, 33].

#### Обструктивный панкреатит

Основное различие между первой и обсуждаемой версиями TIGAR-O – замена противоречивого термина «дисфункция сфинктера Одди» на «ампулярный стеноз» и расширение локализации и этиологии факторов, которые могут нарушать проходимость протоков ПЖ и способствовать развитию обструктивного ХП [1].

Патофизиологические механизмы образования кальцинатов в протоках ПЖ изучены плохо. Степень кальцификации/камнеобразования варьирует среди пациентов, поэтому рассматривается разделение пациентов на группы с кальцинатами преимущественно больших (вирсунголитиаз) и преимущественно малых (диффузная кальцификация) протоков [34]. Стриктуры главного панкреатического протока (ГПП) считаются значительными, если присутствует его расширение дистальнее места сужения. Новообразования также могут вызывать обструкцию ГПП с перманентным повреждением тканей ПЖ дистальнее места обструкции. Протоковая аденокарцинома ПЖ обычно инициирует десмопластическую реакцию, которая по своей сути не является ХП. В качестве причин обструктивного ХП следует рассматривать только локализованные протоковые аденокарциномы ПЖ с обструкцией ГПП и остаточным ХП после удаления опухоли. Внутрипротоковые папиллярно-муцинозные неоплазии с дистальным расширением ГПП из-за обструкции тоже могут рассматриваться в качестве причины обструктивного панкреатита. К «анатомическим вариантам» относятся периапулярные кисты двенадцатиперстной кишки, холедохоцеле, кисты санториниева протока (фокальная кистозная дилатация терминального отдела добавочного протока ПЖ), патология панкреатобилиарного конfluence, кольцевидная ПЖ и др. *Pancreas divisum* – распространенный вариант, служащий предметом исследований в настоящее время, – остается в отдельной категории [1].

#### Обсуждение и заключение

Наши знания о воспалительных заболеваниях ПЖ в последние десятилетия претерпели

серьезные изменения, что во многом объясняется открытием генетических причин и многогранностью патогенеза панкреатитов [35]. Это формирует сложности восприятия клиницистами хронических заболеваний ПЖ и делает необходимым признание важности целостного подхода к профилактике и контролю заболеваний, требует от лечащего врача более глубокого понимания механизмов патогенеза, факторов риска/этиологии и конкретных биомаркеров активности и стадии заболевания [1, 2]. Цель обновления классификации TIGAR-O состоит не столько в том, чтобы учесть недавно открытые и/или доказанные факторы риска, сколько в том, чтобы дать механистическое представление о различных заболеваниях ПЖ с общими характеристиками и лежащими в их основе механизмами. Например, ни атрофия, ни фиброз, ни ЭНПЖ, ни панкреатическая боль, ни СД не являются специфичными для ХП, особенно на ранних стадиях заболевания [36]. Дифференциально-диагностический ряд для выявления этих клинических признаков и биомаркеров включает АИП, синдромы, сопровождающиеся недостаточностью ПЖ, СД, образования, вызывающие обструкцию протоков ПЖ, внутрипротоковые папиллярно-муцинозные неоплазии, РПЖ и др. Кроме того, у пациента может наблюдаться более одного заболевания, что затрудняет диагностику и лечение на основании клинической картины и рутинных методов исследования. Таким образом, выявление и классификация факторов риска и этиологических факторов на основе результатов дальнейших исследований и установленных критериев позволяет ранжировать и подтверждать относительную вероятность заболеваний из дифференциально-диагностического ряда [37].

У пациентов с идиопатическим панкреатитом следует рассматривать все факторы риска. Историю болезни необходимо дополнять новой информацией (например, результатами генетического исследования) или изменениями в статусе факторов риска (например, прекращение курения, лечение ГТГ и устранение обструкции), давая все изменения и дополнения.

Профилактика развития и прогрессирования заболевания в большей степени, чем поддерживающее лечение, будет зависеть от использования в здравоохранении новых информационных технологий, связывающих личность пациента, результаты его обследования, работающих с ним специалистов и мир информации. Кроме того, этот инструмент предоставит клиницисту, нацеленному на пациент-ориентированную помощь,





осязаемую информацию для работы с пациентами. У них появится возможность обсуждать этиологию и факторы риска, а также способы непосредственного снижения индивидуальных рисков пациента [1].

Преимущество стандартизированного подхода к заболеваниям ПЖ на ранних стадиях заключается в обеспечении критического анализа в парадигме прецизионной медицины,

необходимого для эффективного лечения заболевания. Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O V2 имеет большое значение в определении модифицируемых факторов риска и профилактике их воздействия, что поможет предотвратить прогрессирование патологии ПЖ у пациентов, а также у членов их семей при выявлении генетических аспектов и генетическом консультировании. ©

## 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

- 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.
- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Охлобыстин АВ, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, Шептулин АА, Шифрин ОС, Лапина ТЛ, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Хлынов ИБ, Алексеенко СА, Алексеева ОП, Чикунова МВ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):70–97.
- Forsmark CE, Andersen DK, Farrar JT, Golden M, Habtezion A, Husain SZ, Li L, Mayerle J, Pandol SJ, Uc A, Zhu Z, Yadav D. Accelerating the Drug Delivery Pipeline for Acute and Chronic Pancreatitis: Summary of the Working Group on Drug Development and Trials in Chronic Pancreatitis at the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2018;47(10):1200–7. doi: 10.1097/MPA.0000000000001174.
- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682–707. doi: 10.1053/gast.2001.22586.
- Whitcomb DC. What is personalized medicine and what should it replace? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(7):418–24. doi: 10.1038/nrgastro.2012.100.
- Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, Арутюнов ГГ, Бакулин ИГ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Буриев ИМ, Быстровская ЕВ, Вертянкин СВ, Винокурова ЛВ, Гальперин ЭИ, Горелов АВ, Гриневич ВБ, Данилов МВ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Загайнов ВЕ, Захарова НВ, Израйлов РЕ, Корочанская НВ, Корниенко ЕА, Коробка ВЛ, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лоранская ИД, Никольская КА, Осипенко МФ, Охлобыстин АВ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Полякова СИ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Урсова НИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Ивашкин ВТ. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: этиология хронического панкреатита и диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. *Дневник казанской медицинской школы*. 2017;2(16):33–8.
- Бордин ДС, Кучерявый ЮА. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога. *ПМЖ*. 2017;25(10):730–7.
- Кучерявый ЮА, Кирюкова МА, Дубцова ЕА, Бордин ДС. Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):60–73. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-60-72.
- Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101–19. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
- Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Буриев ИМ, Быстровская ЕВ, Вертянкин СВ, Винокурова ЛВ, Гальперин ЭИ, Горелов АВ, Гриневич ВБ, Данилов МВ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Загайнов ВЕ, Захарова НВ, Израйлов РЕ, Корочанская НВ, Корниенко ЕА, Коробка ВЛ, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лоранская ИД, Никольская КА, Осипенко МФ, Охлобыстин АВ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Полякова СИ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Урсова НИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):105–13. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113.
- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol*. 2016;16(2):218–24. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490–500.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066.
- Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):656–61. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c.
- Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1834–42. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6875.
- Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*.





- 2018;11(6):441–8. doi: 10.1007/s12328-018-0881-1.
17. Chung EK, Lee JH, Jang DK, Lee SH, Lee JH, Park BJ, Kwon K, Lee JK. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328–36. doi: 10.1097/MPA.0000000000001152.
18. Khurana V, Barkin JS. Pancreatitis induced by environmental toxins. *Pancreas*. 2001;22(1):102–5. doi: 10.1097/00006676-200101000-00019.
19. Тарасова ЖС, Бордин ДС, Килейников ДВ, Кучерявый ЮА. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(15):92–101. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100.
20. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wei PC, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):257–65.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.038.
21. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2016.
22. Маев ИВ, Москалева АБ, Сальникова ЕА, Кучерявый ЮА. Ожирение и болезни поджелудочной железы. *Consilium Medicum* 2008;(1): 24–9.
23. Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J Nutr Ther*. 2014;(3):122–32. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.033.
24. Кучерявый ЮА, Маев ИВ, Петрова НВ, Смирнов АВ, Тибилова ЗФ. Хронический панкреатит в свете последних открытий в молекулярной генетике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012;(4): 3–10.
25. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColey SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:54–15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: *J Pediatr*. 2017;184:243.
26. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8): 662–74. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
27. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Marçais C, Alvarez-Sala Walthers LA, Banach M, Borén J, Cramb R, Gouni-Berthold I, Hughes E, Johnson C, Pintó X, Reiner Ž, van Lennep JR, Soran H, Stefanutti C, Stroes E, Bruckert E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265–72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.
28. Литвинова ММ, Хафизов КФ, Сперанская АС, Мацвай АД, Никольская КА, Винокурова ЛВ, Дубцова ЕА, Мухина ТФ, Хавкин АИ, Бордин ДС. Спектр мутаций гена CFTR у больных хроническим панкреатитом в России. Вопросы детской диетологии. 2020;18(3):5–18. doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-5-18.
29. Biczó G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, Gretler S, Lugea A, Malla SR, Dawson D, Ruchala P, Whitelegge J, French SW, Wen L, Husain SZ, Gorelick FS, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018;154(3):689–703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012.
30. Ипатова МГ, Георгиева ЕА, Швеиц ОА, Мухина АА, Моисеева АА, Родина ЮА, Шумилов ПВ, Павлова АВ, Райкина ЕВ, Асанов АЮ, Литвинова ММ, Щербина АЮ. Генетические и клинико-лабораторные особенности синдрома Швахмана-Даймонда в России: проспективное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(5):393–400. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2057.
31. Singh G, Bhat B, Jayadev MSK, Madhusudhan C, Singh A. mutTCPdb: a comprehensive database for genomic variants of a tropical country neglected disease-tropical calcific pancreatitis. *Database (Oxford)*. 2018;2018:bay043. doi: 10.1093/database/bay043.
32. Буеверов АО, Кучерявый ЮА. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт; 2014. 128 с.
33. Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC, Levy P, Garg P, Cote G, Uc A, Varadarajulu S, Vege SS, Chari ST, Forsmark CE, Yadav D, Reddy DN, Tenner S, Johnson CD, Akisik F, Saluja AK, Lerch MM, Mallery JS, Freeman ML. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. *Pancreas*. 2018;47(6):653–66. doi: 10.1097/MPA.0000000000001053.
34. Coté GA, Yadav D, Abberbock JA, Whitcomb DC, Sherman S, Sandhu BS, Anderson MA, Lewis MD, Alkaade S, Singh VK, Baillie J, Banks PA, Conwell D, Guda NM, Muniraj T, Tang G, Brand R, Gelrud A, Amann ST, Forsmark CE, Wilcox MC, Slivka A, Gardner TB. Recurrent Acute Pancreatitis Significantly Reduces Quality of Life Even in the Absence of Overt Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(6):906–12. doi: 10.1038/s41395-018-0087-7.
35. Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006;16(5):4–10.
36. Литвинова ММ, Хафизов КФ, Шипулин ГА, Айгинин АА, Винокурова ЛВ, Никольская КА, Дубцова ЕА, Бордин ДС, Асанов АЮ. Генетические факторы развития хронического панкреатита. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(3):29–40. doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40.
37. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, Hegyi P, Hirooka Y, Irisawa A, Ishikawa T, Isaji S, Lerch MM, Levy P, Masamune A, Wilcox CM, Windsor J, Yadav D, Sheel A, Neoptolemos JP; Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol*. 2018;15424-3903(18)30113-3. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.

## References

1. 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.
2. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and clinical prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
3. Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkova VI, Khlynov IB, Alekseyenko SA, Alekseyeva OP, Chikunova M.V. [Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2014;24(4): 70–97. Russian.
4. Forsmark CE, Andersen DK, Farrar JT, Golden M, Habtezion A, Husain SZ, Li L, Mayerle J, Pandol SJ, Uc A, Zhu Y, Yadav D. Accelerating the Drug Delivery Pipeline for Acute and Chronic Pancreatitis: Summary of the Working Group on Drug Development and Trials in Chronic Pancreatitis at the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2018;47(10):1200–7. doi: 10.1097/MPA.0000000000001174.



5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3): 682–707. doi: 10.1053/gast.2001.22586.
6. Whitcomb DC. What is personalized medicine and what should it replace? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(7):418–24. doi: 10.1038/nrgastro.2012.100.
7. Khatkov IE, Mayev IV, Bordin DS, Kucheryavy YuA, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, Arutyunov GG, Bakulin IG, Baranovsky AYU, Beloborodova EV, Belousova EA, Buriev IM, Bystrovskaya EV, Vertyankin SV, Vinokurova LV, Galperin EI, Gorelov AV, Grinevich VB, Danilov MV, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Zagaynov VE, Zakharova NV, Izrailov RE, Korochanskaya NV, Kornienko EA, Korobka VL, Kokhanenko NYU, Livzan MA, Loranskaya ID, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Okhlobystin AV, Pasechnikov VD, Plotnikova EYu, Polyakova SI, Sablin OA, Simanenko VI, Ursova NI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Ivashkin VT. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: etiology of chronic pancreatitis and diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Kazan Medical School Diary*. 2017;2(16):33–8. Russian.
8. Bordin DS, Kucheryavy YuA. [The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist]. *Russian Medical Journal*. 2017;25(10):730–7. Russian.
9. Kucheryavy YuA, Kiryukova MA, Dubtsova YeA, Bordin DS. [ACG-2020 Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis: Overview of Key Provisions in Practice]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]*. 2020;16(15):60–73. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-60-72.
10. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2): 101–19. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
11. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, Bakulin IG, Baranovsky AYU, Beloborodova EV, Belousova EA, Buriev IM, Bystrovskaya EV, Vertyankin SV, Vinokurova LV, Galperin EI, Gorelov AV, Grinevich VB, Danilov MV, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Zakharova NV, Zagaynov VE, Ivashkin VT, Izrailov RE, Korochanskaya NV, Kornienko EA, Korobka VL, Kokhanenko NYU, Kucheryavy YuA, Livzan MA, Loranskaya ID, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Okhlobystin AV, Pasechnikov VD, Plotnikova EYu, Polyakova SI, Sablin OA, Simanenko VI, Ursova NI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. [The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis]. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):105–13. Russian. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113.
12. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol*. 2016;16(2):218–24. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
13. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490–500.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066.
14. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):656–61. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c.
15. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1834–42. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6875.
16. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(6): 441–8. doi: 10.1007/s12328-018-0881-1.
17. Chung EK, Lee JH, Jang DK, Lee SH, Lee JH, Park BJ, Kwon K, Lee JK. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328–36. doi: 10.1097/MPA.0000000000001152.
18. Khurana V, Barkin JS. Pancreatitis induced by environmental toxins. *Pancreas*. 2001;22(1): 102–5. doi: 10.1097/00006676-200101000-00019.
19. Tarasova ZhS, Bordin DS, Kileynikov DV, Kucheryavy YuA. [Pancreatogenic Diabetes Mellitus: Endocrinologist's and Gastroenterologist's Point of View]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]*. 2020;16(15):92–101. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100.
20. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wei PC, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):257–65.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.038.
21. Maev IV, Kucheryavy YuA, Andreev DN. [Obesity and comorbidity: a manual for doctors]. Moscow: Prima Print, 2016. Russian.
22. Maev IV, Moskalyova AB, Salnikova EA, Kucheryavy YuA. [Obesity and pancreatic diseases]. *Consilium Medicum*. 2008;(1):24–9. Russian.
23. Kucheryavy YuA, Andreev DN. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J Nutr Ther*. 2014;(3):122–32. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3.
24. Kucheryavy YuA, Mayev IV, Petrova NV, Smirnov AV, Tibilova ZF. [Chronic pancreatitis in the light of recent molecular genetics discoveries]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii [Clinical Perspectives in Gastroenterology, Hepatology]*. 2012;(4):3–10. Russian.
25. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColl SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4–15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: *J Pediatr*. 2017;184:243.
26. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8): 662–74. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
27. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Marçais C, Alvarez-Sala Walther LA, Banach M, Borén J, Cramb R, Gouni-Berthold I, Hughes E, Johnson C, Pinto X, Reiner Ž, van Lennep JR, Soran H, Stefanutti C, Stroes E, Bruckert E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265–72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.
28. Litvinova MM, Khafizov KF, Speranskaya AS, Matsvay AD, Nikolskaya KA, Vinokurova LV, Dubtsova EA, Muhina TF, Khavkin AI, Bordin DS. [Spectrum of CFTR gene mutations in patients with chronic pancreatitis in Russia]. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(3):5–18. Russian. doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-5-18.
29. Biczó G, Vegh ET, Shalbuva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, Gretler S, Lugea A, Malla SR, Dawson D, Ruchala P, Whitelegge J, French SW, Wen L, Husain SZ, Gorelick FS, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018;154(3):689–703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012.
30. Ipatova MG, Deordieva EA, Shvets OA, Mukhina AA, Moiseeva AA, Rodina YuA, Shumilov PV, Pavlova AV, Raikina EV, Asanov AYU, Litvinova MM, Shcherbina AY. [Genetic and Clinical Features of Shwachman-Diamond Syndrome in Russian Population: Prospective Study]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2019;18(5):393–400. Russian. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2057.
31. Singh G, Bhat B, Jayadev MSK, Madhusudhan C, Singh A. mutTCPdb: a comprehensive database for genomic variants of a tropical country neglected disease-tropical calcific pancreatitis. *Database (Oxford)*. 2018;2018:bay043. doi: 10.1093/database/bay043.



32. Bueverov AO, Kucheryavyy YuA. [IgG4-related disease]. Moscow: Forte Print; 2014. 128 p. Russian.
33. Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC, Levy P, Garg P, Cote G, Uc A, Varadarajulu S, Vege SS, Chari ST, Forsmark CE, Yadav D, Reddy DN, Tenner S, Johnson CD, Akisik F, Saluja AK, Lerch MM, Mallery JS, Freeman ML. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. *Pancreas*. 2018;47(6):653–66. doi: 10.1097/MPA.0000000000001053.
34. Côté GA, Yadav D, Abberbock JA, Whitcomb DC, Sherman S, Sandhu BS, Anderson MA, Lewis MD, Alkaade S, Singh VK, Baillie J, Banks PA, Conwell D, Guda NM, Muniraj T, Tang G, Brand R, Gelrud A, Amann ST, Forsmark CE, Wilcox MC, Slivka A, Gardner TB. Recurrent Acute Pancreatitis Significantly Reduces Quality of Life Even in the Absence of Overt Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(6):906–12. doi: 10.1038/s41395-018-0087-7.
35. Maev IV, Kucheryavyy YuA. [Lithostatin: a modern view on biological role and pathogenesis of chronic pancreatitis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(5):4–10. Russian.
36. Litvinova MM, Khafizov KF, Shipulin GA, Aygin AA, Vinokurova LV, Nikolskaya KA, Dubtsova EA, Bordin DS, Asanov AYU. [Genetic factors of the development of chronic pancreatitis]. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(3):29–40. Russian. doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40.
37. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, Hegyi P, Hirooka Y, Irisawa A, Ishikawa T, Isaji S, Lerch MM, Levy P, Masamune A, Wilcox CM, Windsor J, Yadav D, Sheel A, Neoptolemos JP; Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol*. 2018;51424-3903(18)30113-3. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.

## The revised pancreatitis etiology-based classification system TIGAR-O, version 2: adaptation for the Russian clinical practice

D.S. Bordin<sup>1,2,3</sup> • Yu.A. Kucheryavyy<sup>2,4</sup> • M.A. Kiryukova<sup>1</sup>

The discoveries in molecular genetics and breakthrough visualization techniques in the last 20 years have changed our understanding of the pancreatitis causes and biomarkers, expanded our knowledge on the pathophysiology of the disease, and promoted the development of new additional conservative treatments. From the practical perspective, the physician's comprehension of the etiology is of particular importance. It is for this reason that the activities to elaborate an etiology-based classification of pancreatitis have been already started since long ago. The first internationally acknowledged system was TIGAR-O checklist, introduced in 2001. Being innovative at the time, it structured our understanding of the etiology of chronic pancreatitis. The revised version (version 2) was published in 2019 and is less known to the Russian medical community, although from the authors' point of view, it has been substantially extended and structured to be

maximally convenient and useful for physicians in routine medical practice. The review presents key provisions of the TIGAR-O, version 2 and recommendations for its adaption to the Russian clinical setting.

**Key words:** chronic pancreatitis, acute pancreatitis, classification, diagnostics, genetic factors, exocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus

**For citation:** Bordin DS, Kucheryavyy YuA, Kiryukova MA. The revised pancreatitis etiology-based classification system TIGAR-O, version 2: adaptation for the Russian clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):349–63. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062.

Received 19 August 2020; revised 17 November 2020; accepted 19 November 2020; published online 10 December 2020

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

**Dmitry S. Bordin** – MD, PhD, Head of Department of Pancreatic, Biliary, and Upper Digestive tract disorders<sup>1</sup>; Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology<sup>2</sup>; Professor, Chair of Outpatient Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. Tel.: +7 (495) 304 30 35, ext. 15 85. E-mail: d.bordin@mknc.ru

**Yury A. Kucheryavyy** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology<sup>2</sup>; Head of Department of Gastroenterology<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>. ✉ 2/2 Rublevskoe predmest'e ul., derevnya Glukhovo, Krasnogorsk, Moskovskaya oblast', 143421, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 645 33 77. E-mail: proped@mail.ru

**Maria A. Kiryukova** – MD, Junior Research Fellow, Department of Pancreatic and Biliary Diseases<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-3826>. E-mail: m.kiryukova@mknc.ru

<sup>1</sup> The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Tver State Medical University; 4 Sovetskaya ul., Tver, 170100, Russian Federation

<sup>4</sup> Ill'inskaya Hospital; 2/2 Rublevskoe predmest'e ul., derevnya Glukhovo, Krasnogorsk, Moskovskaya oblast', 143421, Russian Federation



Обзор

# Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы)

Кузнецова Д.А.<sup>1</sup> • Лапин С.В.<sup>1</sup> • Щукина О.Б.<sup>1,2</sup>

**Кузнецова Дарья Александровна** – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X> ✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8, Российская Федерация. Тел.: +7 (923) 497 21 10. E-mail: [lariwar@mail.ru](mailto:lariwar@mail.ru)

**Лапин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: [svlapin@mail.ru](mailto:svlapin@mail.ru)

**Щукина Оксана Борисовна** – д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)<sup>1</sup>; руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника<sup>2</sup>. E-mail: [burmao@gmail.com](mailto:burmao@gmail.com)

Диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) основана на комбинации клинических, эндоскопических, гистологических, лучевых и лабораторных методов исследования. Однако традиционные методы не всегда обладают достаточной информативностью в диагностике ВЗК, особенно в случаях неклассифицируемого колита, что обуславливает необходимость расширения стандартных диагностических подходов. В настоящее время активно ведется поиск неинвазивных серологических маркеров для ранней и дифференциальной диагностики ВЗК, а также оценки активности и прогноза течения болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК). Среди показателей, вызывающих наибольший интерес, выделяют антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (англ. anti-*Saccharomyces cerevisiae*, ASCA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (англ. antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), аутоантитела к бокаловидным клеткам кишечника (англ. goblet cells antibodies, GAB) и ацинарным клеткам поджелудочной железы (англ. pancreatic autoantibodies, PAB). Целью настоящего обзора стала оценка диагностической и прогностической значимости ASCA, ANCA, GAB, PAB при БК и ЯК.

В статье приведены обобщенные данные о роли вышеуказанных антител в нарушениях механизма иммунологической толерантности к кишечной микрофлоре и проницаемости кишечника при ВЗК. Обсуждаются результаты исследований ассоциаций ASCA с осложненным фенотипом БК, ответом на генно-инженерную биологическую терапию,

а также необходимостью хирургических вмешательств. Представлены данные о связи ANCA с риском прогрессирования левостороннего ЯК до распространенного (тотального) поражения толстой кишки, резистентного к проведению гормональной терапии, а антител к ДНК-лактоферриновым комплексам и протеиназе 3 – с первичным склерозирующим холангитом. Отмечено, что PAB могут выступать в качестве прогностического маркера илеоколита, периаанальных поражений, внекишечных проявлений и осложненного течения БК, а GAB – предиктора тотального ЯК с хроническим постоянным течением. Подчеркивается высокая информативность комбинированного определения ASCA, ANCA, GAB и PAB по сравнению с изолированным выявлением аутоантител при проведении дифференциальной диагностики и прогнозирования БК и ЯК.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, аутоантитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, *Saccharomyces cerevisiae*, бокаловидные клетки, гликопротеин 2, CUZD1

**Для цитирования:** Кузнецова ДА, Лапин СВ, Щукина ОБ. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2020;48(6):364–74. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-061.

Поступила 19.08.2020; доработана 14.11.2020; принята к публикации 17.11.2020; опубликована онлайн 27.11.2020

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

<sup>2</sup> СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31»; 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, 3, Российская Федерация





**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – занимают особое место в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с агрессивным течением, высокой частотой рецидивов, тяжелыми осложнениями и, как следствие, неблагоприятным прогнозом и инвалидизацией больных [1]. Однозначные диагностические критерии БК и ЯК по-прежнему отсутствуют, диагноз устанавливается на основании комбинации результатов клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических методов обследования. При этом использование традиционных диагностических подходов не всегда позволяет подтвердить или исключить одно из заболеваний: в 15% новых случаев ВЗК изначально устанавливается диагноз неклассифицируемого колита, а почти у 14% пациентов с течением времени происходит смена первоначального диагноза ЯК на БК и наоборот [2]. Кроме того, разнообразие фенотипических проявлений, наличие внекишечных поражений, тяжелых осложнений, сопряженных с повторным оперативным вмешательством, и различный ответ на проводимую терапию определяют трудности прогнозирования клинического течения и эффективности лечения ВЗК. В этой ситуации возникает потребность в использовании дополнительных диагностических тестов, включая серологические маркеры, которые могли бы выявлять группы людей с высоким риском развития ВЗК, дифференцировать БК и ЯК, а также индивидуально прогнозировать течение уже имеющегося заболевания, что помогло бы в ряде случаев оптимизировать базисную терапию.

Для ВЗК характерно появление нескольких типов антител с различной антигенной специфичностью, в том числе антимикробных антител и аутоантител. Помимо наиболее изученных антинейтрофильных цитоплазматических антител (англ. antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) и антител к *Saccharomyces cerevisiae* (англ. anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, ASCA) в серологической диагностике БК и ЯК используют аутоантитела к бокаловидным клеткам кишечника (англ. goblet cells antibodies, GAB) и панкреатические аутоантитела (англ. pancreatic autoantibodies, PAB) [3, 4]. Остается нерешенным практический вопрос – как наиболее эффективно применять эти серологические маркеры для ранней и дифференциальной диагностики, а также индивидуального долгосрочного прогнозирования клинических исходов БК и ЯК. В связи с этим целью настоящего обзора стал анализ существующих

данных по оценке клинко-диагностической и прогностической значимости ASCA, ANCA, GAB и PAB при ВЗК.

### Антитела к *Saccharomyces cerevisiae*

Антитела к *S. cerevisiae* (ASCA) классов IgA и IgG относятся к семейству антигликановых антител. Гликаны представляют собой молекулы, несущие гликозидную связь, к ним относятся моно-, олиго- и полисахариды, которые служат преобладающими поверхностными компонентами эритроцитов, иммунных клеток и микроорганизмов, включая бактерии и дрожжи. Обладая структурно-модулирующими свойствами, гликаны участвуют в защите белка от протеолиза, межклеточных взаимодействиях, молекулярном распознавании гликансвязывающими белками, а также поддержании барьерной функции кишечника [5]. Антигенной мишенью ASCA становятся олигоманнозные эпитопы клеточной стенки пекарских дрожжей *S. cerevisiae*. Механизм появления ASCA при ВЗК по-прежнему неясен, однако маннозоиндуцированный иммунологический ответ может объясняться перекрестной реакцией с дрожжевым грибом *Candida albicans* [6, 7]. Для обнаружения ASCA в большинстве случаев применяется метод иммуноферментного анализа (ИФА), реже – реакции непрямой иммунофлуоресценции (ИРИФ) или иммуноблоттинг [8]. Поскольку точная структура эпитопов антител против *S. cerevisiae* еще не установлена, в качестве источника антигенов в ИФА используются очищенные и разрушенные *S. cerevisiae* (Inova Diagnostics, США), олигопептидоманнаны из клеточной стенки дрожжей (Prometheus Laboratories, США) или манноза (Medipan, Германия) [9, 10], что может определять некоторые различия в интерпретации результатов обнаружения ASCA.

Индукция ASCA и других антигликановых антител, включая антимагнобиозидные (AMCA), антиламинариозидные (ALCA), антихитобиозидные (ACCA), антиламинариновые (Anti-L) и антихитиновые (Anti-C), была установлена при разных аутоиммунных заболеваниях: ВЗК, первичном билиарном холангите (ПБХ), первичном склерозирующем холангите (ПСХ) и целиакии [11–13]. В частности, AMCA, ALCA, ACCA, несмотря на то что их встречаемость у пациентов с БК составляет не более 20%, отмечаются преимущественно при начале заболевания в раннем возрасте, при его осложненном течении и в ситуациях, когда необходимо проведение хирургического лечения [14]. Высокие уровни AMCA и ALCA сочетались с вовлечением в процесс тонкой кишки





при БК, Anti-L – с илеоколитом, Anti-C – с пенетрирующим фенотипом и перианальным поражением [15]. Серопозитивность по ASCA и Anti-L была связана со стероидозависимостью при БК, а сочетанное обнаружение ASCA, AMCA, ACCA в концентрациях более 63 Ед/мл, 77 Ед/мл и 50 Ед/мл соответственно ассоциировалось с высоким риском развития тяжелого обострения БК, при содержании AMCA и ACCA более 52 Ед/мл и 25 Ед/мл соответственно – тяжелой атаки ЯК [16].

Частота обнаружения ASCA классов IgA и/или IgG у пациентов с БК составляет 39–70%, с ЯК – 10–15%, у родственников пациентов с ВЗК – 20–25% и у здоровых людей – 1–2% [4, 17]. Кроме того, ASCA встречается у 53% пациентов с ПСХ, 18,9% – с ПБХ, а также у 55,8% пациентов с целиакией, не придерживающихся безглютеновой диеты [11–13, 18].

Всемирная организация здравоохранения и международные консенсусы ECCO-ESGAR в отношении клинической значимости ASCA при ВЗК допускают использование антител для подтверждения диагноза БК, но не при проведении дифференциальной диагностики БК толстой кишки и ЯК [19, 20]. Вместе с тем, согласно результатам метаанализа A. Kaul и соавт., было отмечено, что показатели диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) с 95% доверительным интервалом (ДИ) ASCA у пациентов с БК/ЯК составляют 56,6% (95% ДИ 51,9–61,3) и 88,1% (95% ДИ 85,8–90,0), у пациентов с БК/другими заболеваниями ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, дивертикулит, инфекционный, псевдомембранозный и ишемический колиты) – 52,8% (95% ДИ 44,4–61,1) и 90,9% (95% ДИ 77,2–96,7), у пациентов с БК/контрольной группы (без клинических признаков ВЗК) – 53% (95% ДИ 44,6–61,3) и 90,9% (95% ДИ 75,6–104,7) соответственно [21]. Эти данные указывают на то, что при ограниченной чувствительности ASCA является высокоспецифичным маркером БК, использование которого может быть полезным при проведении дифференциальной диагностики между БК и ЯК и другими воспалительными заболеваниями кишечника, а также служить дополнительным подтверждающим тестом в диагностике БК.

Отдельного внимания заслуживают возможности использования ASCA в прогнозировании тяжести течения и выборе адекватной тактики лечения БК. В исследовании E. Israeli и соавт. ASCA были обнаружены у 31% пациентов за 36 месяцев до установления клинического диагноза БК [22]. При этом на протяжении всего

течения БК концентрация ASCA была стабильна и не зависела от приема сульфаниламидных и гормональных препаратов или хирургического лечения [23, 24]. Однако M. Ferrante и соавт. установили, что содержание антител увеличивалось в зависимости от продолжительности заболевания – при длительности до 3 лет значения составили 44 Ед/мл, более 15 лет – 91 Ед/мл [14].

Повышенное содержание ASCA IgG и IgA классов равноценно в отношении диагностической и прогностической значимости при БК. У серопозитивных по ASCA классов IgA и/или IgG пациентов с БК отмечался ранний (до 40 лет) дебют, прогрессирующее течение, поражение подвздошной кишки и развитие осложненных (пенетрирующая и стенозирующая) форм заболевания [25–27]. Вместе с тем пациенты, положительные по ASCA класса IgG, в 83,9% случаев имели илеит, в 61,1% – илеоколит и в 50% – локализацию БК в верхних отделах ЖКТ ( $p < 0,05$ ) [28, 29], тогда как при классе IgA в 45,3% случаев регистрировались перианальные поражения ( $p < 0,001$ ) [28].

P.L. Lakatos и соавт. показали, что выявление ASCA у пациентов с БК служило прогностическим маркером потребности в лечении стероидами в течение первых 30 дней, а азатиоприном – 3 лет с момента установления диагноза [30]. Выявлено наличие ассоциации ASCA класса IgG с неэффективностью тиопуринов и отсутствием клинической ремиссии БК [27]. Серопозитивные по ASCA пациенты с БК с вероятностью 70% имели необходимость в раннем проведении анти-ФНО-терапии по сравнению с серонегативными пациентами [31].

Положительные по ASCA класса IgG пациенты, получающие анти-ФНО-терапию (инфликсимаб и адалимумаб), показали более низкую частоту обострений БК по сравнению с серонегативными пациентами (отношение шансов 0,12; 95% ДИ 0,02–0,93;  $p < 0,05$ ) [32]. Вместе с тем обнаружение ASCA, особенно класса IgA, служило независимым предиктором необходимости проведения хирургического лечения в течение 5 лет после установления диагноза и послеоперационного рецидива БК [13, 23, 33].

### Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Антитела к цитоплазме нейтрофилов представляют собой группу аутоантител, в основном класса IgG, против антигенов, локализованных в азурофильных и специфических гранулах нейтрофилов и моноцитов. При выявлении ANCA методом нРИФ в зависимости



от присутствующих аутоантител микроскопически определяется несколько типов свечения нейтрофилов: цитоплазматический (англ. cytoplasmic ANCA, cANCA), перинуклеарный (англ. perinuclear ANCA, pANCA), а также так называемый атипичный вариант свечения, или xANCA. Основной антигенной мишенью cANCA выступает протеиназа 3 (PR3), pANCA – миелопероксидаза, классические высокоспецифичные маркеры ANCA-ассоциированных васкулитов. Атипичный паттерн свечения xANCA определяется различными антигенами нейтрофильных гранул, включая эластазу, катепсин G, лактоферрин, лизоцим, бактерицидный, увеличивающий проницаемость белок (BPI), азуроидин, и отмечается у пациентов с аутоиммунным гепатитом (50%), ПСХ (40%), ПБХ (5%), ревматоидным артритом (5–10%) и ВЗК [34, 35].

Механизм появления ANCA при ВЗК может быть обусловлен перекрестной реактивностью антигенов кишечной микрофлоры с нейтрофильными антигенами человека. Белки анаэробных бактерий *Bacteroides caccae* (100 кДа) и *Escherichia coli* (OmpC) были идентифицированы O. Cohavy и соавт. в качестве перекрестно-реактивных эпитопов ANCA для колит-индуцированного Т-клеточного иммунного ответа [36]. При этом ANCA могут связываться с ядерными антигенами нейтрофилов, подвергшихся апоптозу, комплекс которых служит сильным иммуногенным материалом и способен усиливать воспалительный ответ при ВЗК [36, 37].

Впервые xANCA класса IgG у пациентов с ЯК были обнаружены в 1990 г. двумя независимыми друг от друга группами исследователей из Калифорнийского и Фрайбургского университетов, которые сообщили о встречаемости аутоантител в 84 и 59% случаев соответственно [38, 39]. У больных БК позитивные титры xANCA составляют 10–20%, среди пациентов с ВЗК в сочетании с ПСХ они достигают 50–85% [34].

Сeropозитивность по xANCA ассоциирована с клиническими параметрами ВЗК. Показано, что положительные по xANCA пациенты с ВЗК имели более молодой возраст на момент установления диагноза ( $29,2 \pm 11,8$  года) по сравнению с серонегативными пациентами ( $43,5 \pm 15,3$  года) [40]. Оказалось, что серопозитивные по xANCA пациенты с ЯК имели высокую вероятность левостороннего поражения кишечника, а также тяжелого, прогрессирующего и часто рецидивирующего течения заболевания [37, 41]. Пациенты с диагностическим титром xANCA имели большую длительность заболевания, большую частоту стула

и гипертермии. Кроме того, у них чаще встречался тромбоцитоз, лейкоцитоз и гипоальбуминемия [37]. В калифорнийском исследовании выявление данных аутоантител было предложено в качестве маркера вовлечения толстой кишки в воспалительный процесс при БК, а также ЯК-подобного фенотипа БК [42]. Однако в других работах не удалось обнаружить клинические различия между серопозитивными и серонегативными по xANCA пациентами с ЯК и БК [43, 44].

Не меньший интерес представляют результаты исследований относительно ассоциации ANCA с прогнозированием ответа на терапию ВЗК. Серопозитивные по xANCA пациенты имели высокий риск развития левостороннего, рефрактерного к сульфаниламидной и гормональной терапии ЯК, служащего показанием к проведению хирургического лечения [45]. Отрицательный статус xANCA у пациентов с ЯК был независимым предиктором раннего клинического ответа на инфликсимаб, однако не влиял на достижение ремиссии заболевания [46]. Вместе с тем, в отличие от ANCA-ассоциированных васкулитов, титры аутоантител при ЯК были стабильны на всем протяжении заболевания и не зависели от эффективности медикаментозного и хирургического лечения, что не позволяет использовать ANCA для мониторинга и прогнозирования воспалительной активности заболевания [34].

Сегодня все больше внимания уделяется установлению и оценке клинко-диагностической значимости антигенов xANCA при ВЗК, среди которых наиболее распространены и изучены ДНК-лактоферриновые комплексы, PR3 и катепсин G. Лактоферрин – железосвязывающий белок, локализованный в цитоплазматических гранулах полиморфноядерных нейтрофилов, который оказывает выраженное бактериостатическое действие, обладает способностью предотвращать активацию комплемента и образование гидроксил-радикалов, а также служит неспецифическим противовоспалительным фактором защиты слизистых оболочек, в том числе кишечника. Молекулы лактоферрина, связанные с ДНК, характеризуются высокой конформационной устойчивостью, что при идентификации антигенных мишеней xANCA обуславливает высокую специфичность определения аутоантител к ДНК-лактоферриновым комплексам [47]. Частота обнаружения этих аутоантител у пациентов с ЯК составляет 72%, БК – 6,3%, ПСХ – 22% и у здоровых людей – 2% [47, 48]. При этом у пациентов с ЯК в сочетании с ПСХ частота встречаемости антител к ДНК-лактоферриновым комплексам



составляет 29% [48], что позволяет использовать их в качестве возможного диагностического и прогностического маркера внекишечных проявлений ЯК.

Согласно результатам исследований J. Schulte-Pelkum и соавт., М.Р. Horn и соавт., антитела к PR3, ассоциированные с xANCA, служат высокоспецифичным маркером ЯК (ДЧ 58%, ДС 93%) [35, 49, 50]. Частота встречаемости PR3-xANCA у пациентов с ЯК составила 31–39%, БК – 1,9–6%, целиакией – 2%, у здоровых людей – 1,5–2% [50, 51]. Высокие титры PR3-xANCA прямо коррелировали с тяжелой степенью атаки ЯК согласно индексу Мейо [51]. Данные антитела чаще (в 58,3% случаев) встречались у пациентов с более короткой продолжительностью заболевания (0–3 года) по сравнению с пациентами с длительностью заболевания 17–20 лет (22,7%,  $p=0,0001$ ), а также значительно чаще определялись у пациентов с тотальным ЯК (37,3%) по сравнению с левосторонним поражением (20,6%,  $p=0,01$ ) и проктитом (15,4%,  $p=0,04$ ) [50]. Важно отметить: PR3-xANCA были обнаружены у 48,1% пациентов с сочетанием БК и ПСХ и 40,5% – ЯК и ПСХ [52], что позволяет рассматривать эти аутоантитела при атипичном паттерне свечения ANCA в качестве маркера вероятного развития ПСХ при ВЗК.

Антитела против катепсина G были обнаружены у 40,6% пациентов с активным ЯК, и их частота была значительно выше у пациентов с тяжелым колитом по данным эндоскопии. Кроме того, антитела к катепсину G встречались у 35% пациентов с ПСХ, из которых у 80% был диагностирован ВЗК [53]. Вместе с тем некоторые результаты исследований показывают отсутствие корреляций аутоантител к ДНК-лактоферриновым комплексам, PR3, катепсину G, BPI и эластазе с клиническими признаками ВЗК [43, 54].

В пересмотренных Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) диагностических критериях (критерии Порту) ВЗК у детей и подростков указано, что комбинированное тестирование на ASCA и xANCA может выполняться в нетипичных случаях ВЗК для проведения дифференциальной диагностики БК, ЯК и неклассифицируемого колита [55]. При оценке диагностической эффективности изолированного определения xANCA у пациентов с ВЗК установлено, что показатели ДЧ и ДС у пациентов с ЯК/БК варьируют в пределах 50–71 и 75–98% соответственно, сочетанного обнаружения xANCA<sup>+</sup>/ASCA<sup>–</sup> – 42–58

и 81–100% соответственно и ASCA<sup>+</sup>/xANCA<sup>–</sup> у пациентов с БК/ЯК – 46–64 и 92–99% соответственно [56]. Из этого следует, что комплексное определение ASCA и xANCA позволяет повысить предсказательную ценность обоих тестов в диагностике БК и ЯК, особенно в тех случаях, когда диагноз не может быть установлен с помощью традиционных клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования.

### Антитела к экзокринной части поджелудочной железы

Панкреатические аутоантитела (РАВ) классов IgA и IgG направлены к цитоплазме ацинарных клеток экзокринной части поджелудочной железы или глобулярным структурам панкреатических протоков [57, 58]. Основной антигенной мишенью РАВ выступает гликопротеин 2 (англ. glycoprotein 2, GP2) – мембранный белок зимогенных гранул ацинарных клеток поджелудочной железы, также экспрессируемый микроскладчатыми клетками фолликул-ассоциированного эпителия Пейеровых бляшек. Обладая высокой структурной гомологией с белком Тамма – Хорсфалла (почечный гликопротеин, уромодулин, основной компонент гиалиновых цилиндров в моче), GP2 выполняет антибактериальную, противовоспалительную и иммуномодулирующую функции в просвете кишечника [59]. Дополнительным антигеном РАВ служит zona pellucida-подобный белок (ZP), содержащий домен 1 (CUZD1) – гликозилированный мембранный протеин ацинарных секреторных гранул поджелудочной железы, матки и яичников, который выполняет протективную роль при повреждении кишечника за счет полимеризации ZP-доменов, агрегации бактерий и предотвращения их адгезии к клеткам слизистой оболочки кишечника [60].

С помощью метода нРИФ выделяются два основных типа свечения РАВ – ретикулогранулярное цитоплазматическое окрашивание срезов тканей поджелудочной железы человека, которое строго коррелирует с присутствием аутоантител к CUZD1, и внеклеточное каплеобразное (англ. droplet-like pattern) – GP2 [8]. Детекция РАВ может выполняться на трансфицированной GP2 и CUZD1 клеточной линии НЕК 293, полученной из эмбриональных почек человека методом нРИФ, а также с использованием ИФА. Появление аутоантител к GP2 и CUZD1, как подчеркивали D.P. Bogdanos и соавт., свидетельствует о наличии патологического иммунного ответа слизистой оболочки кишечника на нарушение количества и состава кишечной микробиоты, что может



приводить к повышению проницаемости кишечного барьера, развитию хронического воспаления и, как следствие, ВЗК [57].

Частота выявления антител к GP2 у пациентов с БК составила 27–42%, ЯК – 0–5%, целиакией – 13%, аутоиммунным панкреатитом и у здоровых людей – 5% [60]. Антитела к CUZD1 были обнаружены у 12–26% пациентов с БК, 1–11% с ЯК, 19% с целиакией и у 0–6% здоровых людей [61–63]. Показатели ДЧ обнаружения РАВ у пациентов с БК/контрольной группы составили 42% (95% ДИ 33–46), ДС – 90% (95% ДИ 85–93), антител против GP2 – 24% (95% ДИ 18–32) и 96% (95% ДИ 93–97) и CUZD1 – 38% (95% ДИ 32–45) и 92% (95% ДИ 87–95) соответственно [61, 64]. Эти данные подтверждают, что при низкой чувствительности РАВ служат высокоспецифичными маркерами в диагностике БК. Кроме того, как показало недавнее исследование S. Zhang и соавт., обнаружение РАВ обладает большей информативностью по сравнению с ASCA при проведении дифференциальной диагностики БК с кишечным туберкулезом и интестинальной формой болезни Бехчета [65].

Выявление РАВ коррелирует с фенотипическими особенностями БК. Антитела к GP2 ассоциированы с ранним дебютом заболевания, стриктурирующим и пенетрирующим фенотипом, илеоколитом, перианальным поражением, умеренной или тяжелой эндоскопической активностью и наличием внекишечных проявлений БК в виде ПСХ и идиопатического хронического панкреатита [61, 62, 66]. Положительные по аутоантителам к GP2 класса IgA пациенты с БК имели высокий риск проведения хирургической резекции, тогда как в послеоперационном периоде присутствие данных антител не было предиктором рецидива и последующего оперативного лечения БК. Серопозитивность по антителам к CUZD1 указывала на колит, перианальное поражение и кожные внекишечные проявления БК [62]. Вместе с тем титры аутоантител к GP2 и CUZD1 не были связаны с клинической активностью и эффективностью терапии БК и оставались стабильными на протяжении заболевания [61].

### Антитела к бокаловидным клеткам кишечника

Бокаловидные клетки кишечника представляют собой секреторные эпителиальные клетки тонкой и толстой кишок, продуцирующие гликопротеиновые и мембраносвязанные муцины (MUC1, MUC2, MUC3, MUC17), трефоиловые пептиды

(TFF), резистиноподобную молекулу  $\beta$  (RELM $\beta$ ) и Fc- $\gamma$ -связывающий белок (FCGBP), которые служат основными компонентами слизи, необходимой для увлажнения слизистой оболочки кишечника, продвижения химуса и нормального пристеночного пищеварения [67]. Бокаловидные клетки могут выступать в качестве основной антигенной мишени при развитии аутовоспалительных заболеваний кишечника. Индукция антител к бокаловидным клеткам кишечника (GAB) при ВЗК связана с дефектом муцинового слоя вследствие уменьшения размеров бокаловидных клеток и/или снижением продукции слизи, нарушением проницаемости слизистой кишечника и повышенной бактериальной адгезией к поверхностному эпителию [68].

Основной метод обнаружения GAB – нРИФ на аутопсийных срезах кишечника человека и обезьяны. Наибольшей чувствительностью обладают нРИФ на клетках аденокарциномы кишечника человека HT29-18-N2, позволяющая точно дифференцировать муцинпродуцирующие бокаловидные клетки кишечника, а также ИФА с использованием растворимых и мембраносвязанных муцинов, полученных из макроскопически нормальных участков слизистой оболочки кишечника пациентов с ЯК [8].

Частота выявления GAB класса IgG у пациентов с ЯК составляет 15–46,6%, БК – 1,4–33%, аутоиммунной энтеропатией – 28,4%, аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа – 9,3% и у здоровых людей – 2% [56]. У родственников первой линии пациентов с ВЗК данные аутоантитела могут быть обнаружены в 20% случаев [69]. Вариабельность распространенности GAB у пациентов с ВЗК обусловлена различием методов детекции этих аутоантител, а именно источником антигенного субстрата и его подготовкой.

К настоящему времени накоплено недостаточное количество данных об ассоциациях GAB с клиническими параметрами ЯК. В единичных исследованиях было показано, что серопозитивность по GAB связана с хроническим постоянным течением ЯК, а также в 66,7% случаев с тотальным поражением кишечника (против 10,7 и 10% с левосторонней локализацией и проктитом соответственно) [70, 71]. При этом достоверно значимых ассоциаций обнаружения данных аутоантител с тяжестью атаки, эндоскопической активностью, эффективностью медикаментозной терапии и необходимостью проведения хирургического лечения ЯК установлено не было, что ограничивает использование GAB в оценке и прогнозировании клинических параметров ЯК [72, 73].





Клинико-лабораторные ассоциации серологических маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника

| Показатель             | БК                                    |                                   | ЯК                                    |                        |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                        | ASCA                                  | PAB (GP2)                         | ANCA                                  | GAB                    |
| Частота, %             | 39–70                                 | 27–42                             | 59–84                                 | 39–46,4                |
| Локализация            | L1, L3, L4                            | L3                                | E2                                    | E3                     |
|                        | Перианальные поражения                |                                   |                                       |                        |
| Клиническое течение    | Прогрессирующее                       | Нет                               | Прогрессирующее, часто рецидивирующее | Хроническое постоянное |
| Фенотип                | B2, B3                                |                                   | ЯК-подобный фенотип БК                | –                      |
| Внекишечные проявления | Нет                                   | Первичный склерозирующий холангит |                                       | Нет                    |
| Гормональная терапия   | Ранняя потребность                    | Нет                               | Резистентность                        | Нет                    |
| Азатиоприн             | Ранняя потребность                    | Нет                               |                                       |                        |
| Инфликсимаб            | Ранняя потребность, эффективный ответ | Нет                               | Эффективный ответ у ANCA-пациентов    | Нет                    |
| Хирургическое лечение  | Ранняя потребность                    |                                   |                                       | Нет                    |

ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies) – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*, B2 – стриктурирующая форма болезни крона (БК), B3 – пенетрирующая форма БК, E2 – левосторонняя локализация язвенного колита (ЯК), E3 – распространенное (тотальное) поражение ЯК, GAB (goblet cells antibodies) – антитела к бокаловидным клеткам кишечника, GP2 (glycoprotein 2) – гликопротеин 2, L1 – терминальный илеит, L3 – илеоколит, L4 – поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, PAB (pancreatic autoantibodies) – панкреатические аутоантитела

При анализе диагностической информативности GAB было установлено, что показатели ДЧ и ДС изолированного выявления аутоантител у пациентов с ЯК и у контрольной группы без клинических признаков ВЗК составили 46 и 100% соответственно, у пациентов с ЯК и БК – 46 и 98% соответственно, при этом сочетанное обнаружение GAB и xANCA при негативном результате определения PAB значительно (до 82%) увеличивало ДЧ комбинированного тестирования ( $p < 0,05$ ) [73]. Следовательно, можно констатировать, что определение GAB при ВЗК информативно в случае использования наиболее специфичной методики выявления данных аутоантител и обладает большей предсказательной ценностью в диагностике ЯК и дифференциальной диагностике ЯК и БК при комбинации с другими серологическими маркерами.

Данные о диагностической ценности ASCA, ANCA, GAB и PAB при ВЗК обобщены в таблице.

## Заключение

Серопозитивность по ASCA, ANCA, PAB и GAB у пациентов с ВЗК, а также ассоциации этих антител с клиническими признаками, выбором

лечения и прогнозом клинических исходов БК и ЯК варьируют в опубликованных исследованиях. Различия могут быть связаны с неоднородностью исследований с точки зрения дизайна, методологических подходов обнаружения аутоантител, а также с популяционными особенностями генетики иммунного ответа при ВЗК. Традиционный диагностический подход, основанный на результатах клинических, эндоскопических и лабораторно-инструментальных методов обследования, как правило, позволяет установить диагноз БК и ЯК, оценить активность и эффективность терапии ВЗК, тогда как определение ASCA, ANCA, PAB и GAB, при их низкой чувствительности и высокой специфичности, имеет ограниченное применение для установления первоначального диагноза ВЗК, но обладает дополнительной ценностью при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК в случаях неклассифицируемого колита. В то же время, согласно растущим свидетельствам связи между величиной иммунной реактивности и конкретными фенотипами БК и ЯК, использование серологических маркеров может быть значимым при индивидуальном прогнозировании клинического





течения для выбора оптимальной лечебной тактики при ВЗК. Выявление ASCA и PAB может быть перспективным при выделении подгрупп пациентов с БК, имеющих высокий риск развития осложненного течения заболевания, перианальных поражений, а также необходимости проведения хирургического лечения, ANCA – при оценке риска прогрессирования левостороннего ЯК, резистентного к гормональной терапии, потребности в колпроктэктомии, ЯК-подобного фенотипа БК. Определение антител к ДНК-лактоферриновым комплексам и PR3, ассоциированным с xANCA,

а также PAB может быть полезным при прогнозировании развития внекишечных проявлений БК и ЯК, а именно ПСХ. И наконец, определение ASCA и ANCA служит дополнительным маркером необходимости проведения ранней генно-инженерной биологической терапии ВЗК. Вместе с тем, несмотря на высокий потенциал ASCA, ANCA, PAB и GAB в диагностике и индивидуальном прогнозировании БК и ЯК, возможности профилирования аутоантител при ВЗК в клинической практике еще ждут своего изучения в рамках многоцентровых исследований. ☺

## 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

Д.А. Кузнецова – концепция и дизайн статьи, сбор и анализ литературы по базам данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста; С.В. Лапин – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; О.Б. Щукина – редактирование и 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

- Seyedian SS, Nohostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22. doi: 10.25122/jml-2018-0075.
- Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, van Tilburg AJ, Tang TJ, Smalbraak H, Bruin KF, Lindenburg F, Peyrin-Biroulet L, van der Woude CJ; Dutch Delta IBD Group. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2215–22. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182961626.
- Lerner A. Autoantibody Profile in Inflammatory Bowel Disease. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME, editors. *Autoantibodies*. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier; 2014. p. 419–24.
- Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, Yamauchi R, Fukunaga S, Torimura T. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1304–10. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1304.
- Baum LG, Cobb BA. The direct and indirect effects of glycans on immune function. *Glycobiology*. 2017;27(7):619–24. doi: 10.1093/glycob/cwx036.
- Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3(2):219–26.
- Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B, Mallet JM, Colombel JF, Poulain D. Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1764–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.009.
- Conrad K, Schöbler W, Hiepe F, Fritzler MJ. Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases – A Diagnostic Reference: Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity. 2<sup>nd</sup> ed. Pabst, Wolfgang Science; 2017.
- Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, Groenen P, Vlietinck R, Rutgeerts P. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):827–33. doi: 10.1053/gast.2001.22546.
- Klebl FH, Bataille F, Hofstädter F, Herfarth H, Schölmerich J, Rogler G. Optimising the diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae-antibodies (ASCA) in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19(4):319–24. doi: 10.1007/s00384-003-0557-1.
- Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, Liu Z. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34(1–2):90–7. doi: 10.1159/000442934.
- Hu C, Deng C, Zhang S, Song G, Li L, Li X, Wang L, Zhang F, Li Y. Clinical significance and prevalence of anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in Chinese patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Med*. 2013;13(4):245–50. doi: 10.1007/s10238-012-0207-4.
- Kotze LM, Nisihara RM, Utiyama SR, Kotze PG, Theiss PM, Olandoski M. Antibodies anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3):242–5. doi: 10.1590/s0004-28032010000300006.
- Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, Norman GL, Altstock RT, Van Steen K, Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*. 2007;56(10):1394–403. doi: 10.1136/gut.2006.108043.
- Rieder F, Schleider S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, Lopez R, Spector L, Fire E, Yarden J, Rogler G, Dotan N, Klebl F. Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(8):1367–75. doi: 10.1002/ibd.21179.
- Paul S, Boschetti G, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Del Tedesco E, Bonneau J, Presles E, Mounsef F, Clavel L, Genin C, Flourié B, Phelip JM, Nancey S, Roblin X. Association of Anti-glycan Antibodies and Inflammatory Bowel Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2015;9(6):445–51. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv063.
- Kamm F, Strauch U, Degenhardt F, Lopez R, Kunst C, Rogler G, Franke A, Klebl F, Rieders F. Serum anti-glycan-antibodies in relatives of patients with inflammatory bowel disease.



- PLoS One. 2018;13(3):e0194222. doi: 10.1371/journal.pone.0194222. Erratum in: PLoS One. 2018;13(9):e0203709.
18. Sakly W, Jeddi M, Ghedira I. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(7):1983–7. doi: 10.1007/s10620-007-0092-y.
19. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):803–18. doi: 10.1097/MCG.0000000000000660.
20. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheeën P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.
21. Kaul A, Hutfless S, Liu L, Bayless TM, Marohn MR, Li X. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1872–84. doi: 10.1002/ibd.22862.
22. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1232–6. doi: 10.1136/gut.2004.060228.
23. Forcione DG, Rosen MJ, Kisiel JB, Sands BE. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2004;53(8):1117–22. doi: 10.1136/gut.2003.030734.
24. Müller S, Styner M, Seibold-Schmid B, Flogerzi B, Mähler M, Konrad A, Seibold F. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody titers are stable over time in Crohn's patients and are not inducible in murine models of colitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(44):6988–94. doi: 10.3748/wjg.v11.i44.6988.
25. Huang L, Zhang J, Qiao Q, Gao M, Cao Q. Clinical significance of anti-saccharomyces cerevisiae antibody in Crohn's disease: a single-center study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(11):11978–83.
26. Papp M, Altörjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Norman GL, Szamosi T, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):665–81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01652.x.
27. Щукина ОБ. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона [автореферат диссертации]. СПб.; 2017. 37 с. [Shchukina OB. [Differential diagnostic and prognostic criteria of clinical forms of Crohn's disease: extended abstract of PhD dissertation]. Saint Petersburg; 2017. 37 p. Russian.]
28. Kaur M, Panikkath D, Yan X, Liu Z, Berel D, Li D, Vasiliasukas EA, Ippoliti A, Dubinsky M, Shih DQ, Melmed GY, Haritunians T, Fleshner P, Targan SR, McGovern DP. Perianal Crohn's Disease is Associated with Distal Colonic Disease, Stricturing Disease Behavior, IBD-Associated Serologies and Genetic Variation in the JAK-STAT Pathway. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):862–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000705.
29. Wang ZZ, Shi K, Peng J. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Biomed Rep*. 2017;6(4):401–10. doi: 10.3892/br.2017.860.
30. Lakatos PL, Sipeki N, Kovacs G, Palyu E, Norman GL, Shums Z, Golovics PA, Lovasz BD, Antal-Szalmas P, Papp M. Risk Matrix for Prediction of Disease Progression in a Referral Cohort of Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):891–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv127.
31. Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, This-Evensen E, Nakstad B, Vatn MH, Perminow G. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):414–9. doi: 10.1080/00365521.2016.1259653.
32. Chandrakumar A, Georgy M, Agarwal P, 't Jong GW, El-Matary W. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):82–7. doi: 10.1097/MPG.0000000000002311.
33. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, Colombel JF, Hanauer SB, Rycroft B. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):348–54.e17. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001.
34. Kyriakidi KS, Tsianos VE, Karvounis E, Christodoulou DK, Katsanos KH, Tsianos EV. Neutrophil anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody proteins: bactericidal increasing protein, lactoferrin, cathepsin, and elastase as serological markers of inflammatory bowel and other diseases. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(3):258–67. doi: 10.20524/aog.2016.0028.
35. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, Musset L, Miyara M, Stinton L, Mahler M. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416.
36. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun*. 2000;68(3):1542–8. doi: 10.1128/iai.68.3.1542-1548.2000.
37. Харитонов АГ, Кондрашина ЭА, Барановский АЮ, Булгакова ТВ, Лапин СВ, Тотолян АА. Антитела к цитоплазме нейтрофилов как маркер неблагоприятного течения неспецифического язвенного колита. *Медицинская иммунология*. 2010;12(6):537–46. doi: 10.15789/1563-0625-2010-6-537-546. [Khari-tonov AG, Kondrashina EA, Baranovsky AYU, Bulgakova TV, Lapin SV, Totolian AA. [Antibodies to the cytoplasm of neutrophils: a marker of unfavorable clinical course in non-specific ulcerative colitis]. *Medical Immunology (Russia)*. 2010;12(6):537–46. Russian. doi: 10.15789/1563-0625-2010-6-537-546.]
38. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(2):202–10. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80067-3.
39. Rump JA, Schölmerich J, Gross V, Roth M, Helfesrieder R, Rautmann A, Lüdemann J, Gross WL, Peter HH. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology*. 1990;181(4–5):406–13. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80509-7.
40. Abu-Freha N, Badarna W, Sigal-Batikoff I, Abu Tailakh M, Etzion O, Elkrinawi J, Segal A, Mushkalo A, Fich A. ASCA and ANCA among Bedouin Arabs with inflammatory bowel disease, the frequency and phenotype correlation. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):153. doi: 10.1186/s12876-018-0884-x.
41. Papp M, Norman GL, Altörjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol*. 2007;13(14):2028–36. doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2028.
42. Vasiliasukas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, Rotter JI, Vidrich A, Targan SR. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810–9. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8964407.



43. Lee WL, Subramaniam K, Hawkins CA, Randall KL. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathology*. 2019;51(6):634–9. doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.002.
44. Yamamoto-Furusho JK, Takahashi-Monroy T, Vergara-Fernandez O, Reyes E, Uscanga L. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-anca) in chronic ulcerative colitis: experience in a Mexican institution. *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3406–9. doi: 10.3748/wjg.v12.i21.3406.
45. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(5):431–6. doi: 10.4065/71.5.431.
46. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, Wetzel M, Beigel F, Pfennig S, Stallhofer J, Schnitzler F, Tillack C, Lohse P, Göke B, Glas J, Ochsenkühn T, Brand S. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1811–9. doi: 10.1038/ajg.2010.95.
47. Teegen B, Niemann S, Probst C, Schlumberger W, Stöcker W, Komorowski L. DNA-bound lactoferrin is the major target for antineutrophil perinuclear cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173:161–5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04752.x.
48. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(5):734–41. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80241-X.
49. Horn MP, Peter AM, Righini Grunder F, Leichte AB, Spalinger J, Schibli S, Sokollik C. PR3-ANCA and panel diagnostics in pediatric inflammatory bowel disease to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208974. doi: 10.1371/journal.pone.0208974.
50. Mahler M, Bogdanos DP, Pavlidis P, Fritzler MJ, Csernok E, Damoiseaux J, Bentow C, Shums Z, Forbes A, Norman GL. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease. *Clin Chim Acta*. 2013;424:267–73. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.005.
51. Takedatsu H, Mitsuyama K, Fukunaga S, Yoshioka S, Yamauchi R, Mori A, Yamasaki H, Kuwaki K, Sakisaka H, Sakisaka S, Torimura T. Diagnostic and clinical role of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(9):1603–7. doi: 10.1111/jgh.14140.
52. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, Norman GL, Eksteen B, Mason AL, Kaplan GG, Lindkvist B, Hirschfield GM, Milkiewicz P, Cheung A, Jansen HL, Fritzler MJ. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One*. 2014;9(11):e112877. doi: 10.1371/journal.pone.0112877.
53. Koch TR. P-ANCA for ulcerative colitis management – hype or hope? *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):485. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05488.x.
54. Ooi CJ, Lim BL, Cheong WK, Ling AE, Ng HS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with inflammatory bowel disease show no correlation with proteinase 3, lactoferrin, myeloperoxidase, elastase, cathepsin G and lysozyme: a Singapore study. *Ann Acad Med Singap*. 2000;29(6):704–7.
55. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
56. Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):28–42. doi: 10.11613/bm.2013.006.
57. Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS, Roggenbuck D, Reinhold D, Forbes A, Laass MW, Conrad K. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):143–8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.004.
58. Roggenbuck D, Vermeire S, Hoffman I, Reinhold D, Schierack P, Gohl A, von Arnim U, De Hertogh G, Polymeros D, Bogdanos DP, Bossuyt X. Evidence of Crohn's disease-related anti-glycoprotein 2 antibodies in patients with celiac disease. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(9):1349–57. doi: 10.1515/cclm-2014-0238.
59. Somma V, Ababneh H, Ababneh A, Gatti S, Romagnoli V, Bendia E, Conrad K, Bogdanos DP, Roggenbuck D, Ciarrocchi G. The Novel Crohn's Disease Marker Anti-GP2 Antibody Is Associated with Ileocolonic Location of Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:683824. doi: 10.1155/2013/683824.
60. Klebl FH, Bataille F, Huy C, Hofstädter F, Schölmerich J, Rogler G. Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):73–7. doi: 10.1097/00042737-200501000-00015.
61. Pavlidis P, Komorowski L, Teegen B, Liaskos C, Koutsoumpas AG, Smyk DS, Perricone C, Mytilinaiou MG, Stocker W, Forbes A, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of Crohn's disease-specific pancreatic anti-GP2 and anti-CUZD1 antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):249–56. doi: 10.1515/cclm-2015-0376.
62. Papp M, Sipeki N, Tornai T, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Roggenbuck D, Fechner K, Stöcker W, Antal-Szalmas P, Veres G, Lakatos PL. Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(8):659–68. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv087.
63. Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumppek J, Sipka S, Udvardy M, Dinnya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M; Hungarian IBD Study Group. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):365–74. doi: 10.1002/ibd.20778.
64. Deng C, Li W, Li J, Zhang S, Li Y. Diagnostic value of the antiglycoprotein-2 antibody for Crohn's disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6):e014843. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014843.
65. Zhang S, Luo J, Wu Z, Roggenbuck D, Schierack P, Reinhold D, Li J, Zeng X, Zhang F, Qian J, Li Y. Antibodies against glycoprotein 2 display diagnostic advantages over ASCA in distinguishing CD from intestinal tuberculosis and intestinal Behçet's disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(2):e133. doi: 10.1038/ctg.2018.1.
66. Degenhardt F, Dirmeier A, Lopez R, Lang S, Kunst C, Roggenbuck D, Reinhold D, Szymczak S, Rogler G, Klebl F, Franke A, Rieder F. Serologic Anti-GP2 Antibodies Are Associated with Genetic Polymorphisms, Fibrostenosis, and Need for Surgical Resection in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(11):2648–57. doi: 10.1097/MIB.0000000000000936.
67. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):319–30. doi: 10.1007/s11894-010-0131-2.
68. Alomair A, Alswayeh A, Alhazmi A, Alshamari A, Alsaffar S, Falamarzi A, Alothman M, Rayes L, Alkhathami M, Alhamidah A. Intestinal inflammation markers in inflammatory bowel disease. *Int J Community Med Public Health*. 2018;5(3):829–33. doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20180401.
69. Folwaczny C, Noehl N, Tschöp K, Endres SP, Heldwein W, Loeschke K, Fricke H. Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-de-



- gree relatives. *Gastroenterology*. 1997;113(1): 101–6. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70085-4.
70. Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, Brown WR, Toda K, Takaishi H, Hosoda Y, Hayashi A, Iwao Y, Watanabe M, et al. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(2): 224–30. doi: 10.1136/gut.35.2.224.
71. Ye Y, Zhang L, Hu T, Chen W, Pang Z. Prospective value of serologic antibodies in Chinese patients with inflammation bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(5):4860–9.
72. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Muller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A, Veres G. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):429–35. doi: 10.1097/MPG.0b013e318256b516.
73. Homsak E, Micetić-Turk D, Bozic B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122 Suppl 2:19–25. doi: 10.1007/s00508-010-1344-y.

## The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review)

D.A. Kuznetsova<sup>1</sup> • S.V. Lapin<sup>1</sup> • O.B. Shchukina<sup>1,2</sup>

The diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) is based on a combination of clinical, endoscopic, histological, radiological and laboratory methods. However, conventional diagnostic methods are not always sufficiently informative in IBD, especially in the case of unclassified colitis, which necessitates the extension of standard diagnostic approaches. Currently, there is an active search for non-invasive serological markers for early and differential diagnosis of IBD and for the assessment of activity and prognosis of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Among the most interesting serological markers are anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), goblet cells antibodies (GAB) and pancreatic autoantibodies (PAB).

The aim of this review is to assess the diagnostic and prognostic significance of ASCA, ANCA, GAB, PAB in CD and UC.

The paper presents the summary of the data on the role of ASCA, ANCA, GAB and PAB in abnormalities of the immunological tolerance mechanisms to intestinal microflora and intestinal permeability in IBD. We discuss the results of the studies on the associations of ASCA with a complicated CD phenotype, its response to genetically engineered biological therapies, and the need for surgical intervention. The article describes the data on the association of ANCA to the risk of

progression of left-sided UC to widespread (total) colon lesions resistant to hormonal therapy, and that of antibodies to DNA-lactoferrin complexes and proteinase 3 to primary sclerosing cholangitis.

It has been noted that PAB may be a prognostic marker for ileocolitis, perianal lesions, extraintestinal manifestations and complicated CD, and GAB a predictor of total UC with chronic persistent course. It should be emphasized that combined determination of ASCA, ANCA, GAB and PAB is highly informative, compared to the isolated detection of autoantibodies, for the differential diagnosis and prognosis of CD and UC.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, autoantibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, *Saccharomyces cerevisiae*, goblet cells, glycoprotein 2, CUZD1

**For citation:** Kuznetsova DA, Lapin SV, Shchukina OB. The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):364–74. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-061.

Received 19 August 2020; revised 14 November 2020; accepted 17 November 2020; published online 27 November 2020

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

D.A. Kuznetsova, the paper concept and design, literature search and analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; S.V. Lapin, the paper concept and design, text editing; O.B. Shchukina, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

**Daria A. Kuznetsova** – MD, PhD, Pathologist, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>

✉ 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (923) 497 21 10. E-mail: [lariwar@mail.ru](mailto:lariwar@mail.ru)

**Sergey V. Lapin** – MD, PhD, Head of Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: [svlapin@mail.ru](mailto:svlapin@mail.ru)

**Oksana B. Shchukina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Family Medicine<sup>1</sup>; Head of Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases<sup>2</sup>. E-mail: [burmao@gmail.com](mailto:burmao@gmail.com)

<sup>1</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital No. 31; 3 Dinamo prospekt, Saint Petersburg, 197110, Russian Federation





Обзор

# Роль бактериальных производных ароматических аминокислот в развитии неалкогольной жировой болезни печени

Щербакова Е.С.<sup>1</sup> • Салль Т.С.<sup>1</sup> • Ситкин С.И.<sup>1,2</sup> • Вахитов Т.Я.<sup>1</sup> • Демьянова Е.В.<sup>1</sup>

**Щербакова Елена Сергеевна** – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4268-8881>  
✉ 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 235 12 25. E-mail: [elenka.shcherbakova@ya.ru](mailto:elenka.shcherbakova@ya.ru)

**Салль Татьяна Сергеевна** – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5890-5641>. E-mail: [miss\\_taty@mail.ru](mailto:miss_taty@mail.ru)

**Ситкин Станислав Игоревич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии<sup>1</sup>; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. E-mail: [drsitkin@gmail.com](mailto:drsitkin@gmail.com)

**Вахитов Тимур Яшэрвич** – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаборатории микробиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8221-6910>. E-mail: [tim-vakhitov@yandex.ru](mailto:tim-vakhitov@yandex.ru)

**Демьянова Елена Валерьевна** – канд. фарм. наук, руководитель гранта; начальник лаборатории микробиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1872-3464>. E-mail: [lenna\\_22@mail.ru](mailto:lenna_22@mail.ru)

Обзор посвящен роли ароматических аминокислот и их бактериальных производных в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Возникающие при НАЖБП патологические изменения в организме, а также нарушение состава и/или функциональной активности микробиоты кишечника приводят к нарушению метаболизма ароматических аминокислот. Обсуждается способность этих аминокислот и их бактериальных производных оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на главные звенья патогенеза НАЖБП – липогенез и воспаление, а также на функцию печени через регулирование кишечного барьера и сигналов оси «микробиота – кишечник – печень». Подробно рассмотрены механизмы биологической активности триптофана и его производных (индол, триптамиин, индолмолочная, индолпропионовая, индолуксусная кислоты, индол-3-альдегид) за счет активации арилуглеводородного рецептора AhR, что предотвращает развитие стеатоза печени. Бактериальные продукты метаболизма фенилаланина могут способствовать развитию стеатоза печени (фенилуксусная и фенилмолочная кислоты) либо, напротив, снижать воспаление в печени и повышать чувствительность к инсулину (фенилпропионовая кислота). Тирамин, *пара*-кумарат, 4-гидроксифенилуксусная кислота – продукты бактериального катаболизма тирозина – могут предотвращать

развитие НАЖБП, тогда как *пара*-крезол и фенол содействуют прогрессированию НАЖБП посредством нарушения барьерных свойств кишечного эпителия. Нарушение бактериального катаболизма тирозина, приводящее к его избытку, стимулирует синтез жирных кислот и способствует отложению липидов в печени.

Авторы подчеркивают тесное взаимодействие между бактериальным метаболизмом ароматических аминокислот, осуществляемым микробиотой кишечника, и функционированием организма человека. Высказывается предположение о том, что бактериальные производные ароматических аминокислот могут выступать в качестве не только терапевтических мишеней или неинвазивных биомаркеров, но и биоактивных агентов для терапии и профилактики НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, липогенез, воспаление, ароматические аминокислоты, микробиота кишечника, микробные метаболиты, кишечный барьер

**Для цитирования:** Щербакова ЕС, Салль ТС, Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Роль бактериальных производных ароматических аминокислот в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):375–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-066.

Поступила 11.12.2020; принята к публикации 16.12.2020; опубликована онлайн 23.12.2020

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

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

**В** настоящее время не вызывает сомнений важная роль кишечной микробиоты в патогенезе различных заболеваний [1–3], в том числе такого распространенного хронического заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [4–7]. Первая стадия НАЖБП – стеатоз печени – характеризуется избыточным накоплением липидов (свободных жирных кислот (СЖК), церамидов и холестерина) в виде везикулярных отложений в клетках печени. При последующем развитии воспаления и повреждения клеток возникает неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который может прогрессировать до фиброза и цирроза печени [8].

В процессе развития НАЖБП наблюдается нарушение метаболизма аминокислот, в частности аргинина, метионина, аминокислот с разветвленной цепью и ароматических аминокислот, которое связано не только с патологическими изменениями в организме, но и с изменением количественного и видового состава кишечной микробиоты либо ее функциональной активности. Существует достаточное количество исследований, демонстрирующих повышенные концентрации ароматических аминокислот в крови у пациентов с заболеваниями печени [9, 10]. В связи с тем что некоторые микробные производные ароматических аминокислот оказывают положительные эффекты в отношении НАЖБП, особенно актуальным представляется подробное рассмотрение механизмов их биологической активности. Данный обзор посвящен обсуждению влияния ароматических аминокислот и их бактериальных производных на патогенез НАЖБП.

## Триптофан

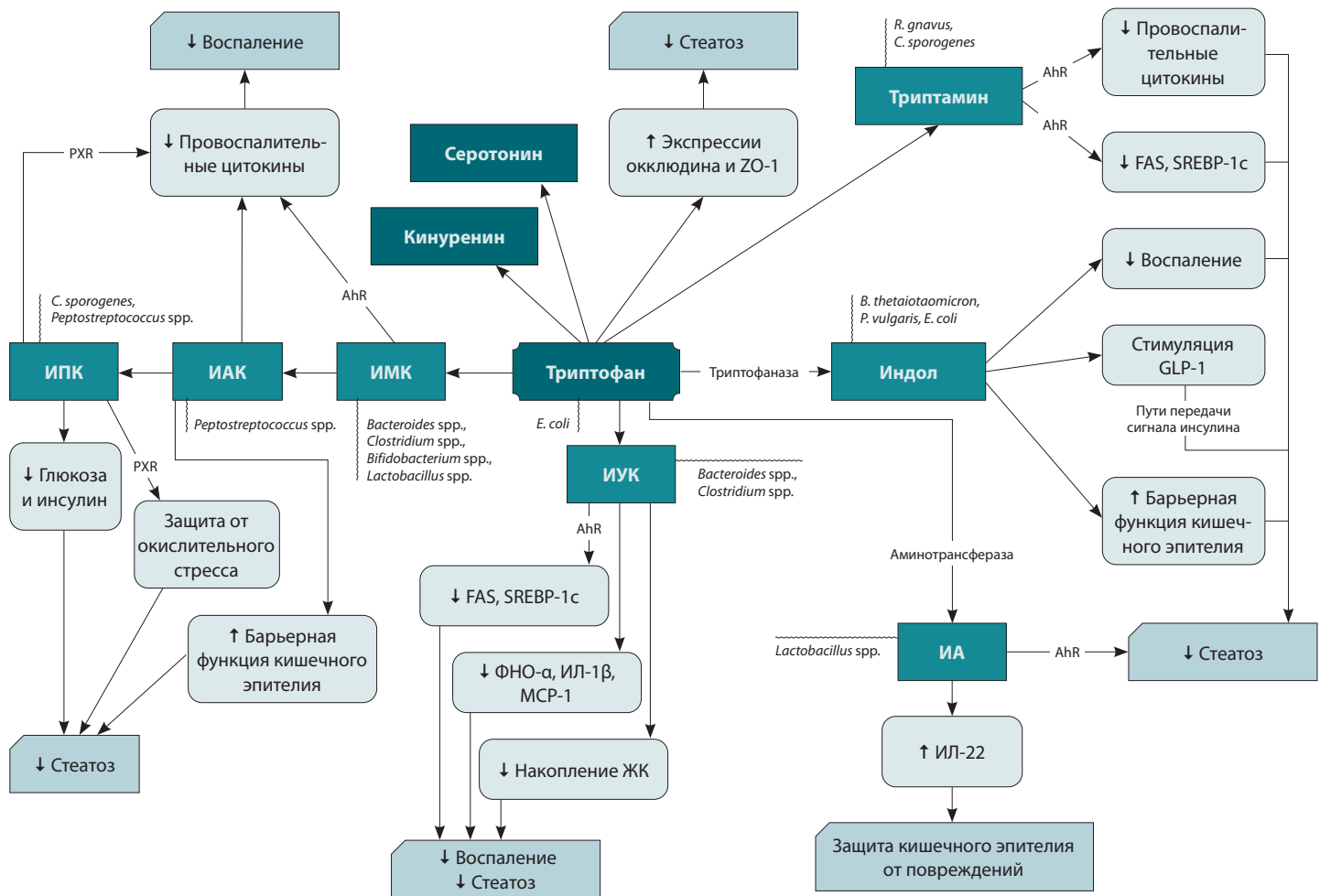
Триптофан и фенилаланин, а также тирозин, синтезирующийся из фенилаланина, – незаменимые аминокислоты в организме человека, в основном поступающие с пищей. Другим источником этих аминокислот может быть шикиматный путь прокариот. В частности, триптофан продуцируется в основном *Escherichia coli* [11, 12].

Около 90% триптофана подвергается окислению в кинурениновом пути с образованием никотиновой кислоты через кинуренин (рис. 1). Серотониновый путь метаболизма триптофана протекает в слизистой оболочке кишечника и мозге, где в результате последовательных реакций (5-гидроксилирование и декарбоксилирование

триптофан-декарбоксилазой в присутствии ионов железа и кофактора птеридина) триптофан превращается в серотонин и 5-оксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится с мочой и фекалиями. Микробиота кишечника осуществляет третий, индольный путь метаболизма триптофана, приводящий к образованию индольных производных, которые затем конъюгируются и выводятся с мочой [13].

*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli* превращают триптофан в индол с помощью триптофаназы [3]. *Clostridium sporogenes* метаболизирует триптофан в триптамины, индолмолочную (ИМК) и индолпропионовую (ИПК) кислоты. Микроорганизмы *Peptostreptococcus* spp. (*P. russellii*, *P. anaerobius*, *P. dentis*) с помощью фениллататдегидратазы конвертируют триптофан в индолакриловую кислоту (ИАК) и ИПК. Некоторые представители *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp. продуцируют ИМК и индол-3-уксусную кислоту (ИУК), последняя декарбоксилируется с образованием 3-метилиндола (скатол). *Lactobacillus* spp. конвертируют триптофан до индол-3-альдегида и ИМК с помощью аминотрансферазы ароматических аминокислот. Кроме того, ИМК продуцируют *Bifidobacterium* spp. *Ruminococcus gnavus* под действием фермента триптофан-декарбоксилазы превращает триптофан в триптамины [12].

Наиболее распространенным из перечисленных микробных метаболитов является индол (в кишечнике он содержится в миллимолярных концентрациях, в то время как содержание остальных соединений значительно ниже – менее 10 мкМ) [14]. После абсорбции через эпителий кишечника индол попадает в печень, где происходит его гидроксилирование до 3-гидроксииндола и последующее сульфатирование сульфотрансферазой до индоксил сульфата. Индол благотворно влияет на эпителиальные клетки кишечника, в частности, повышает экспрессию генов, участвующих в барьерных функциях слизистой оболочки, а также снижает воспаление [15]. Помимо этого индол стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) энтероэндокринными клетками, подавляя секрецию и перистальтику желудка, что способствует развитию чувства насыщения [16]. В исследовании М. Kalogirou и Е. Sinakos была показана ключевая роль GLP-1 в снижении выраженности стеатоза печени посредством воздействия на пути передачи сигнала инсулина. У пациентов со стеатозом и НАСГ было выявлено нарушение секреции GLP-1 [17]. Кроме того,



**Рис. 1.** Микробный и эндогенный метаболизм триптофана; ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение, AhR – арилуглеводородный рецептор, FAS – синтаза жирных кислот, GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, PXR – pregnan X рецептор, SREBP-1c – стеролрегуляторный элементсвязывающий белок 1, ЖК – жирные кислоты, ИА – индол-3-альдегид, ИАК – индолакриловая кислота, ИМК – индолмолочная кислота, ИПК – индолпропионовая кислота, ИУК – индолуксусная кислота, ФНО-α – фактор некроза опухоли α

была обнаружена обратная корреляция между содержанием индола и накоплением жира в печени [2, 18]. L. Ма и соавт. показали, что концентрация циркулирующего в крови индола значительно ниже у пациентов, страдающих ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела [18].

Другой метаболит триптофана – триптамин, нейромедиатор, участвующий в регуляции перистальтики кишечника и иммунной функции. Триптамин взаимодействует с индоламин-2,3-диоксигеназой и арилуглеводородным рецептором (AhR), которые усиливают иммунологический надзор и снижают экспрессию провоспалительных цитокинов соответственно [16]. Отмечается противоречивая роль

AhR в развитии НАЖБП. Триптамин и ИУК оказывают положительное влияние на течение заболевания за счет снижения вызванной воздействием СЖК и липополисахаридов (ЛПС) продукции провоспалительных цитокинов макрофагами [4]. Исследования на моделях трансгенных животных подтверждают, что AhR играет важную роль в регуляции метаболизма липидов и жирных кислот. Так, у мышей активация AhR приводит к снижению экспрессии нескольких генов липогенеза, включая синтазу жирных кислот (FAS) и регулятор метаболизма холестерина, стеролрегуляторный элемент-связывающий белок 1 (SREBP-1c), что предотвращает развитие стеатоза, тогда как воздействие высоких концентраций токсичного



2,3,7,8-тетрахлородибензодиоксина, агониста рецептора AhR, нарушает метаболизм липидов и жирных кислот и индуцирует прогрессирование стеатоза в НАСГ и фиброз у мышей. Высокие концентрации ИУК также способствовали развитию стеатоза, но в присутствии СЖК и/или фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) ИУК снижала накопление СЖК в клетках, препятствуя развитию стеатоза [4, 19]. Одно из возможных объяснений этих различных результатов активации AhR – зависимость негативной регуляции липогенеза с помощью AhR от того, активирован ли этот рецептор в наивном состоянии или в состоянии повышенного воспаления, когда экспрессия AhR подавлена [4].

Таким образом, ИУК активирует AhR, что способствует ослаблению липогенеза, опосредованного воздействием цитокинов и СЖК *in vitro* [20]. Кроме того, ИУК дозозависимым образом уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  и моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1)), вызванную ЛПС, что приводит к снижению синтеза СЖК в клеточной линии макрофагов [20]. ИУК ослабляет воспалительную реакцию в ответ на СЖК в гепатоцитах и снижает экспрессию FAS и SREBP-1c через активацию AhR [4].

Лигандом AhR служит еще один метаболит триптофана – индол-3-альдегид, который синтезируется из триптофана аминотрансферазой. Посредством активации AhR он может препятствовать развитию стеатоза печени [15]. Кроме того, индол-3-альдегид стимулирует выработку ИЛ-22, что способствует защите слизистой оболочки кишечника от повреждений [1].

В исследовании D. Meng и соавт. было показано, что ИМК, продуцируемая *Bifidobacterium infantis*, при взаимодействии с AhR предотвращает транскрипцию провоспалительного цитокина ИЛ-8, тем самым уменьшая воспаление [21].

ИПК выполняет функцию лиганда ядерного прегнан X рецептора (PXR). Данный рецептор является членом семейства ядерных рецепторов – лигандзависимых факторов транскрипции – и ключевым регулятором генов, вовлеченных в метаболизм ксенобиотиков и эндобиотиков [22, 23]. Через активацию PXR и ингибирование транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B ИПК подавляет продукцию провоспалительных цитокинов в кишечнике, а также защищает печень от повреждений, вызванных окислительным стрессом [1]. Известно, что последний служит одним из «множественных

ударов» в патогенезе НАЖБП, приводящих к прогрессированию стеатоза до НАСГ. Кроме того, ИПК предотвращает развитие НАЖБП за счет снижения уровня глюкозы и инсулина [24]. Известно, что в процессе прогрессирования стеатоза до НАСГ наблюдается повышенное поступление СЖК в печень и увеличивается продукция глюкозы, что приводит к активации белка, связывающего регуляторные элементы углеводов (ChREBP) и регулиującego транскрипцию генов гликолиза и липогенеза *de novo* [25]. В кишечнике ИПК индуцирует экспрессию белков плотных контактов ZO-1 и окклюдина, поддерживая целостность кишечного эпителия, что приводит к снижению уровня ЛПС в крови. Эти данные свидетельствуют о защитной роли ИПК при НАЖБП, вследствие чего использование ИПК может представлять новую терапевтическую стратегию лечения этого заболевания [26].

Бактерии-комменсалы вида *Peptostreptococcus* продуцируют из триптофана ИАК. Этот метаболит улучшает барьерные функции кишечного эпителия и снижает воспалительные реакции иммунных клеток. M. Wlodarska и соавт. обнаружили, что при обработке мышинных ЛПС-стимулированных макрофагов костного мозга ИАК происходило значительное увеличение выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Кроме того, ИАК снижала продукцию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, повышенные уровни которых в крови прямо пропорциональны степени развития НАЖБП, в мононуклеарных клетках периферической крови, выделенных у здоровых людей, в ответ на стимуляцию ЛПС [27, 28].

Биологическим эффектом в отношении НАЖБП обладают не только бактериальные производные триптофана, но и сам триптофан. Так, на экспериментальной модели НАЖБП у мышей он снижал развитие стеатоза. Основные механизмы этого воздействия не ясны, но, вероятно, они включают стабилизацию кишечного барьера в верхних отделах тонкой кишки за счет увеличения экспрессии окклюдина и улучшение нарушенной регуляции серотонинергической системы кишечника [29]. При этом ранее нами в опытах *in vitro* было показано, что триптофан подавлял клеточную пролиферацию клеток печени, почек, а также селезенки крыс линии Wistar и угнетал рост пробиотического штамма *Escherichia coli* M-17. В связи с тем что триптофан подавлял пролиферацию бактерий и клеток селезенки – органа





иммунной системы – мы предполагаем, что он может способствовать подавлению иммунитета на уровне организма хозяина и микробиоты [30].

### Фенилаланин и тирозин

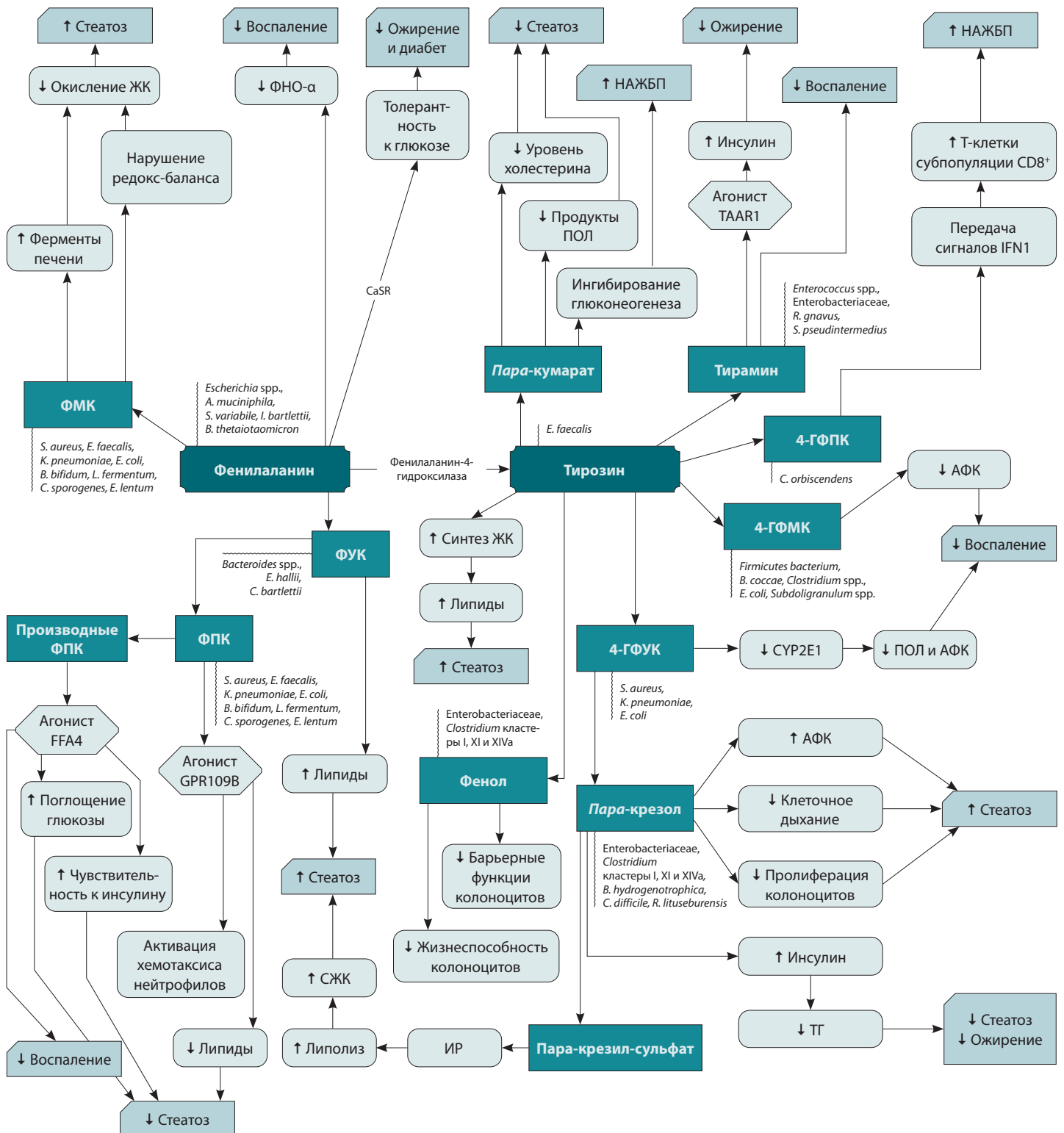
Большая часть фенилаланина, доступного кишечным бактериям в толстой кишке, образуется в результате протеолитического расщепления белков или синтезируется основной комменсальной кишечной бактерией, *Bacteroides thetaiotaomicron*, которая затем выделяет его в просвет кишечника [13]. Фенилаланин также способен продуцировать *Escherichia* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Subdoligranulum variabile* и *Intestinibacter bartlettii* [31]. Фенилаланин ингибирует продукцию ФНО- $\alpha$  в кишечнике, оказывая антиоксидантное и противовоспалительное действие. Кроме того, он регулирует высвобождение кишечных гормонов и толерантность к глюкозе с помощью кальций-чувствительного рецептора (CaSR), снижая риск развития ожирения и диабета [32].

К продуктам метаболизма фенилаланина кишечной микробиоты относятся фенилуксусная (ФУК), фенилпропионовая (ФПК) и фенилмолочная (ФМК) кислоты (рис. 2). Как было установлено Н.В. Белобородовой, в крови здоровых людей постоянно присутствуют бензойная кислота (0,7 мкМ) > ФУК (0,4 мкМ) > ФМК (0,3 мкМ) > ФПК (0,2 мкМ) [33]. Отметим: повышенные концентрации фенольных метаболитов отражают тяжесть бактериального воспалительного процесса при гнойно-воспалительных заболеваниях [34]. Кроме того, было показано, что эти микробные метаболиты оказывают влияние на функции митохондрий. При нормальных физиологических условиях (и в отсутствие дополнительных воздействий) в концентрациях 0,02–0,1 мМ они ингибировали клеточное дыхание, снижали мембранный потенциал и активировали продукцию активных форм кислорода (АФК) в митохондриях печени крыс [35]. Известно, что гепатоциты богаты митохондриями, которые активно участвуют в окислении глюкозы и СЖК для получения энергии. Ингибирование митохондриального  $\beta$ -окисления СЖК приводит к внутриклеточному накоплению СЖК и повреждению клеточных структур, что вызывает развитие стеатоза печени [36]. В свою очередь, увеличение АФК приводит к окислительному повреждению митохондриальной ДНК, изменению структуры митохондрий и перекисному окислению липидов (ПОЛ).

АФК в митохондриях и ПОЛ запускают продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , которые являются критическими медиаторами воспаления при НАСГ [37].

Одним из продуктов бактериального метаболизма фенилаланина выступает ФУК. Эту кислоту продуцируют несколько видов *Bacteroides*, *Eubacterium hallii*, *Clostridium barlettii* [38]. Было установлено, что ФУК представляет собой ключевой метаболит, посредством которого микробиота кишечника может способствовать развитию стеатоза печени [14]. На первичной культуре гепатоцитов было показано, что ФУК (10 мМ) способствовала накоплению липидов и изменению экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов [39, 40]. В экспериментах *in vivo* мышам давали ФУК в течение двух недель, что привело к значительному увеличению накопления триглицеридов в печени [41]. Под действием ФУК значительно снижается фосфорилирование протеинкиназы, в результате чего повышается резистентность организма к инсулину. ФУК увеличивает утилизацию аминокислот с разветвленной цепью, что приводит к накоплению липидов в печени [42].

Другим бактериальным метаболитом фенилаланина является ФПК. В организме человека под действием  $\beta$ -окисляющего фермента ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот средней длины цепи (МСАД) она превращается в бензойную кислоту [43]. Известно, что количество бактериальной ФПК зависит от общего количества кишечных бактерий, имеющих гены восстановительного пути (*Clostridium sporogenes*, *Peptostreptococcus anaerobius*), и доступности субстрата фенилаланина. Кроме того, ФПК может образовываться в результате расщепления флавоноидов растительного происхождения кишечными бактериями, высвобождающими или метаболизирующими агликон [44]. Производные ФПК могут служить агонистами рецептора СЖК 4-го типа (FFA4) [45], который играет важную роль в снижении воспаления в печени, повышении чувствительности к инсулину и регулировании энергетического метаболизма. Было показано, что активация FFA4 жирными кислотами или синтетическими лигандами вызывает высвобождение инкретинов (гормонов желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи), модулирует противовоспалительные функции макрофагов, улучшает усвоение глюкозы печенью [46], что способствует снижению степени тяжести стеатоза. ФПК является



**Рис. 2.** Микробный и эндогенный метаболизм фенилаланина и тирозина; ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение, CaSR – кальций-чувствительный рецептор, FFA4 – рецептор свободных жирных кислот 4-го типа, GPR109B – рецептор гидроксикарбоновых кислот, TAAR1 – рецептор следовых аминов, АФК – активные формы кислорода, 4-ГФМК – 4-гидроксифенилмолочная кислота, 4-ГФПК – 4-гидроксифенилпропионовая кислота, 4-ГФУК – 4-гидроксифенилуксусная кислота, ИР – инсулинорезистентность, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СЖК – свободные жирные кислоты, ТГ – триглицериды, ФМК – фенилмолочная кислота, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ФПК – фенилпропионовая кислота, ФУК – фенилуксусная кислота



агонистом рецептора гидроксикарбоновых кислот GPR109B, оказывающего гипополипидемический эффект у человека и вызывающего активацию хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления [47, 48].

ФМК могут продуцировать как аэробы – *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, так и анаэробы – *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus fermentum*, *Clostridium sporogenes*, *Eubacterium lentum*. Влияние ФМК на развитие НАЖБП изучено мало. Экспериментально было установлено, что ФМК положительно ассоциирована с развитием НАЖБП [49].

Ранее в наших экспериментальных исследованиях было установлено, что фенилаланин и его бактериальные производные ФМК, ФУК, ФПК, а также тирозин снижали пролиферацию клеток печени крыс и угнетали рост пробиотического штамма *Escherichia coli* M-17 [30].

Фенилаланин гидроксيليруется в печени с помощью фенилаланин-4-гидроксилазы до тирозина, который далее метаболизируется двумя способами: трансаминированием и гидрокселированием. Тирозин продуцируют *Enterococcus faecalis* [50]. В результате бактериального катаболизма тирозина образуются тирамин, *пара*-кумарат, *пара*-крезол, фенол, 4-гидроксифенилуксусная (4-ГФУК), 4-гидроксифенилпропионовая (4-ГФПК) и 4-гидроксифенилмолочная (4-ГФМК) кислот [39].

Следует отметить, что у подростков с НАЖБП в наибольшей степени нарушается метаболизм именно тирозина. Метаболизм тирозина связан с риском развития гипергликемии, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и диабета. Уровни тирозина в плазме крови положительно коррелируют с тяжестью стеатоза печени. Предполагается, что избыток тирозина при нарушении его микробного метаболизма разлагается до ацетил-КоА посредством кетогенеза, стимулируя синтез жирных кислот и способствуя отложению липидов в печени [51].

Тирамин – нейромедиатор, продуцируемый некоторыми кишечными бактериями (*Enterococcus* spp. и *Enterobacteriaceae*) в результате реакции декарбоксилирования тирозина с помощью ДОФА-декарбоксилазы. Кроме того, тирамин способны продуцировать такие бактерии, как *Ruminococcus gnavus* и *Staphylococcus pseudintermedius* [10]. Тирамин представляет собой эндогенный агонист с высоким сродством к рецепторам следовых аминов (TAAR1),

которые экспрессируются в мозге, желудке, нейроэндокринных клетках кишечника и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Агонисты TAAR1 обладают инкретиноподобными эффектами, увеличивающими секрецию инсулина при повышенных, но не базальных уровнях глюкозы, снижают ожирение, связанное с диабетом, и склонность к перееданию [10]. В исследовании А. Patel и соавт. было обнаружено значительное снижение содержания тирамина в моче пациентов с метаболическим синдромом. Помимо этого, было выявлено, что содержание тирамина в моче и следовательно в крови отрицательно коррелировало с множественными биомаркерами воспаления и кардиометаболическими факторами риска (ретинолсвязывающий белок-4 (RBP4), повышенная экспрессия TLR-4 моноцитами, активность активированных митогеном протеинкиназ р38, индекс массы тела и артериальное давление) [52]. Предполагается, что тирамин обладает противовоспалительными свойствами, и его низкое содержание в крови пациентов с метаболическим синдромом отражает провоспалительный статус у таких пациентов.

Аналогично тирамину *пара*-кумарат может оказывать положительное влияние на заболевания печени. В исследованиях *in vivo* было показано, что *пара*-кумарат снижал уровни продуктов ПОЛ в печени крыс, которые были подвергнуты действию гепатотоксичного цисплатина [53]. Кроме того, он обладал антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, слабой противолейкемической активностью и был способен снижать уровень холестерина в крови. В то же время *пара*-кумарат может способствовать развитию НАЖБП через процессы глюконеогенеза. Он ингибирует глюконеогенез вследствие снижения транспорта пирувата в митохондрии [54]. В свою очередь, усиление кишечного глюконеогенеза, как установили J. Vily-Petit и соавт., предотвращает развитие и прогрессирование НАЖБП. В их исследовании мыши с генетической сверхэкспрессией глюкозо-6-фосфатазы, ключевого фермента глюконеогенеза, были «защищены» от развития стеатоза печени и его дальнейшего прогрессирования. У этих животных наблюдалось снижение липогенеза *de novo*, в то время как у мышей с генетическим подавлением глюконеогенеза повышалось накопление триглицеридов в печени [55].

Фенол и *пара*-крезол продуцируются такими представителями кишечных бактерий, как



Enterobacteriaceae и *Clostridium* кластеры I, XI и XIVa [16]. После абсорбции кишечным эпителием *para*-крезол и фенол метаболизируются ферментами организма в *para*-крезил-сульфат и фенилсульфат соответственно [39].

Известно, что фенол нарушает барьерные функции колоноцитов *in vitro*, а также снижает жизнеспособность эпителиальных клеток толстой кишки человека [15].

Образование *para*-крезола (4-метилфенола) бактериями кишечной микробиоты происходит в два этапа. На первом этапе из тирозина с помощью аминотрансфераз образуется 4-гидроксифенилпирувиноградная кислота, которая, в свою очередь, превращается в 4-гидроксифенилацетат (4-ГФУК) [56]. На втором этапе участвует *Clostridioides difficile*, которая с помощью фермента 4-гидроксифенилацетатдекарбоксилазы метаболизирует 4-ГФУК в *para*-крезол. Продукция *para*-крезола зависит от конкурентных условий роста *Clostridioides difficile* и стимулируется трехвалентным железом (Fe(III)) [15]. Возможно также образование *para*-крезола в результате декарбоксилирования 4-ГФПК такими бактериями, как *Blautia hydrogenotrophica*, *Clostridioides difficile* и *Romboutsia lituseburensis* [10]. *Para*-крезол абсорбируется из просвета кишечника колоноцитами и затем попадает в порталный кровоток, метаболизируется в печени и выводится почками. Известно, что более 90% фенольных соединений выделяются с мочой в виде *para*-крезола. Он подавляет пролиферацию колоноцитов человека, клеточное дыхание, увеличивает выработку АФК. В связи с этим можно предположить, что *para*-крезол способствует прогрессированию стеатоза до НАСГ, поскольку АФК оказывают токсическое воздействие на гепатоциты, вызывая их апоптоз и увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов [15]. При этом введение мышам *para*-крезола в нетоксических концентрациях увеличивает секрецию инсулина *in vivo*, способствует снижению ожирения и гипергликемии, непереносимости глюкозы и содержания триглицеридов в печени мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [57]. *Para*-крезол способен конъюгироваться в эпителии толстой кишки и печени, образуя *para*-глюкуронид и *para*-крезил-сульфат.

*Para*-крезил-сульфат способствует развитию инсулинорезистентности у пациентов с хронической почечной недостаточностью, вызывает повреждение в клетках почечных канальцев, индуцируя окислительный стресс

за счет активации НАДФН-оксидазы [15]. Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через повышенный липолиз в адипоцитах и таким образом содействует увеличению поступления СЖК в печень [8].

В пилотном исследовании С. Caussy и соавт. было показано, что содержание 4-ГФМК увеличивалось как при стеатозе, так и при фиброзе печени [49]. Известно, что 4-ГФМК обладает антиоксидантными свойствами, уменьшая продукцию АФК, образующихся при окислительном стрессе, например, при диабете или НАЖБП [58]. 4-ГФУК продуцируют такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [59]. 4-ГФМК метаболизируется тремя бактериальными ферментами (гидроксифенилпируватредуктаза, D-гидрогеназа и цинномоил-КоА:фениллактат КоА-трансфераза). Эти ферменты встречаются у 7 видов бактерий кишечной микробиоты, численность которых коррелирует с развитым фиброзом, включая *Bacteroides caccae*, *Clostridium* spp., *Escherichia coli*, *Firmicutes bacterium* CAG110, *Firmicutes bacterium* CAG129, *Firmicutes bacterium* CAG176, *Subdoligranulum* spp. [49].

Н. Zhao и соавт. установили, что 4-ГФУК *in vivo* подавляла уровни экспрессии цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), повышала уровни антиоксидантных ферментов, уменьшала окислительный стресс печени и снижала гепатотоксичность ацетаминофена [60]. CYP2E1 метаболизирует полиненасыщенные жирные кислоты с образованием омега-гидроксилированных жирных кислот, которые превращаются в дикарбоновые жирные кислоты, цитотоксичные при их высоких концентрациях. Была обнаружена повышенная экспрессия и активность белка CYP2E1 в печени при ожирении, стеатозе и НАСГ как у людей, так и у грызунов, что приводило к ПОЛ и образованию АФК, которые служат ключевым фактором прогрессирования стеатоза печени до НАСГ [61]. Повышенные концентрации 4-ГФУК отмечались у пациентов не только с НАЖБП, но и с хронической почечной недостаточностью, язвенным колитом, а также у септических больных. В данном случае повышение содержания антиоксидантного метаболита 4-ГФМК может говорить о неких компенсаторных влияниях микробиоты, направленных на снижение воспаления в организме хозяина. В то же время добавление 4-ГФУК в культуру *Clostridioides difficile* приводило к активной продукции *para*-крезола, токсического фенольного соединения с выраженной бактериостатической





активностью в отношении нормофлоры, в результате декарбоксилирования 4-ГФУК ферментом *Clostridioides difficile* [62, 63].

ФМК и 4-ГФМК способны проявлять свое ингибирующее действие в отношении грибковых микроорганизмов, а ФУК и ФПК – подавлять рост *Escherichia coli*, при этом энтеропатогенный штамм более чувствителен к ним; кроме того, они способны подавлять рост *Staphylococcus aureus* сильнее, чем их гидроксильированные производные [30, 64]. В связи с этим можно предположить, что наличие фенильной группы способствует негативному действию на пролиферацию клеток как эукариот, так и прокариот.

Еще один бактериальный продукт разложения тирозина – 4-ГФПК, продуцируемая *Clostridium orbiscendens*. Этот метаболит известен тем, что он запускает передачу сигналов интерферона типа 1 (IFN1) [65]. М. Ghazarian и соавт. обнаружили накопление в печени мышей с ожирением Т-клеток субпопуляции CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), которые контролируют чувствительность к инсулину и глюконеогенез. Кроме того, у больных с НАЖБП наблюдалось повышенное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов в печени. Ожирение способствует запуску передачи сигналов IFN1 и увеличению количества

Т-клеток субпопуляции CD8<sup>+</sup>, что приводит к развитию НАЖБП [66].

## Заключение

Ароматические аминокислоты и их бактериальные производные играют существенную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Они оказывают не только отрицательное, но и положительное влияние как на липогенез, так и на воспалительные реакции, а также косвенно влияют на функцию печени, регулируя барьерную функцию кишечника и сигналы оси «кишечник – печень». Положительные эффекты, оказываемые бактериальными метаболитами, могут рассматриваться как адаптивные реакции микробиоты на патологические изменения в организме хозяина.

Ранее нами экспериментально было показано, что бактериальные метаболиты проявляют биологическую активность в отношении как представителей микробиоты кишечника, так и непосредственно организма хозяина. Полученные результаты служат дополнительным доказательством существования тесного взаимодействия между микробным метаболизмом и функционированием организма человека [30].

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации № МК-2429.2020.4.

### 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 / References

1. Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. 2019;11(8):1712. doi: 10.3390/nu11081712.
2. Jiang X, Zheng J, Zhang S, Wang B, Wu C, Guo X. Advances in the Involvement of Gut Microbiota in Pathophysiology of NAFLD. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:361. doi: 10.3389/fmed.2020.00361.
3. Philips CA, Augustine P, Yerol PK, Ramesh GN, Ahamed R, Rajesh S, George T, Kumbar S. Modulating the intestinal microbiota: Therapeutic opportunities in liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):87–99. doi: 10.14218/JCTH.2019.00035.
4. Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, Yarmush ML, Alaniz RC, Jayaraman A, Lee K. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Response in Hepatocytes and Macrophages. *Cell Rep*. 2018;23(4):1099–111. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.109.
5. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, Nieuwdorp M, Clément K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):279–97. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.
6. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):261–73. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
7. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S, Kang H, Park JH, Kim JH, Lee DH, Lee S, Kim W, Ko G. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11(1):4982. doi: 10.1038/s41467-020-18754-5.
8. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
9. Shao M, Ye Z, Qin Y, Wu T. Abnormal metabolic processes involved in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(5):26. doi: 10.3892/etm.2020.9154.
10. Liu Y, Hou Y, Wang G, Zheng X, Hao H. Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host-microbe interplay. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(11):818–34. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.012.
11. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716–24. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
12. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Com-*



- mun. 2018;9(1):3294. doi: 10.1038/s41467-018-05470-4.
13. Шапошников АМ, Хальчицкий СЕ. Патохимия обмена фенилаланина, тирозина, триптофана и активность фенилаланин-гидроксилазы печени при вирусных гепатитах. Естественные и технические науки. 2007;(2):138–54. [Shaposhnikov AM, Khalchitskii SE. [Pathochemistry of phenylalanine, tyrosine and tryptophane metabolism and activity of liver phenylalanine hydroxylase in viral hepatitis]. *Natural and Technical Sciences Journal*. 2007;(2):138–54. Russian.]
14. Delzenne NM, Bindels LB. Microbiome metabolomics reveals new drivers of human liver steatosis. *Nat Med*. 2018;24(7):906–7. doi: 10.1038/s41591-018-0126-3.
15. Portune K, Beaumont M, Davila A, Tomé D, Blachier F, Sanz Y. Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin. *Trends Food Sci Technol*. 2016;57:213–32. doi: 10.1016/j.tifs.2016.08.011.
16. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019;7(1):91. doi: 10.1186/s40168-019-0704-8.
17. Kalogirou M, Sinakos E. Treating nonalcoholic steatohepatitis with antidiabetic drugs: Will GLP-1 agonists end the struggle? *World J Hepatol*. 2018;10(11):790–4. doi: 10.4254/wjh.v10.i11.790.
18. Ma L, Li H, Hu J, Zheng J, Zhou J, Botchlett R, Matthews D, Zeng T, Chen L, Xiao X, Athrey G, Threadgill DW, Li Q, Glaser S, Francis H, Meng F, Li Q, Alpini G, Wu C. Indole Alleviates Diet-Induced Hepatic Steatosis and Inflammation in a Manner Involving Myeloid Cell 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Bisphosphatase 3. *Hepatology*. 2020;72(4):1191–203. doi: 10.1002/hep.31115.
19. Fling RR, Doskey CM, Fader KA, Nault R, Zacharewski TR. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) dysregulates hepatic one carbon metabolism during the progression of steatosis to steatohepatitis with fibrosis in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):14831. doi: 10.1038/s41598-020-71795-0.
20. Pan X, Wen SW, Kaminga AC, Liu A. Gut metabolites and inflammation factors in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):8848. doi: 10.1038/s41598-020-65051-8.
21. Meng D, Sommella E, Salviati E, Campiglia P, Ganguli K, Djebali K, Zhu W, Walker WA. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies infantis is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res*. 2020;88(2):209–17. doi: 10.1038/s41390-019-0740-x.
22. Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev*. 2002;23(5):687–702. doi: 10.1210/er.2001-0038.
23. Ларина СН, Чебышев НВ, Ших ЕВ. Модулирование действия ядерных рецепторов и регуляция биотрансформации лекарств. Антибиотики и химиотерапия. 2009;54(5–6):69–75. [Larina SN, Chebyshev NV, Shikh EV. [Modulation of nuclear receptor action and regulation of medicines biotransformation]. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2009;54(5–6):69–75. Russian.]
24. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Arch Physiol Biochem*. 2018;124(4):306–12. doi: 10.1080/13813455.2017.1398262.
25. Vacca M, Allison M, Griffin JL, Vidal-Puig A. Fatty acid and glucose sensors in hepatic lipid metabolism: Implications in NAFLD. *Semin Liver Dis*. 2015;35(3):250–61. doi: 10.1055/s-0035-1562945.
26. Zhao ZH, Xin FZ, Xue Y, Hu Z, Han Y, Ma F, Zhou D, Liu XL, Cui A, Liu Z, Liu Y, Gao J, Pan Q, Li Y, Fan JG. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Exp Mol Med*. 2019;51(9):1–14. doi: 10.1038/s12276-019-0304-5.
27. Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haider HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ. Indoleacrylic acid produced by commensal *peptostreptococcus* species suppresses inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):25–37.e6. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.007.
28. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(11):2563–82. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
29. Ritze Y, Bárdos G, Hubert A, Böhle M, Bischoff SC. Effect of tryptophan supplementation on diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Br J Nutr*. 2014;112(1):1–7. doi: 10.1017/S0007114514000440.
30. Вахитов ТЯ, Чалисова НИ, Ситкин СИ, Саль ТС, Шалаева ОН, Демьянова ЕВ, Моругина АС, Виноградова АФ, Петров АВ, Ноздрачев АД. Низкомолекулярные компоненты метаболома крови регулируют пролиферативную активность в клеточных и бактериальных культурах. Доклады Академии наук. 2017;472(4):491–3. doi: 10.7868/S0869565217040284. [Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdrachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci*. 2017;472(1):8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.]
31. Rosario D, Benfeitas R, Bidkhor G, Zhang C, Uhlen M, Shoaie S, Mardinoglu A. Understanding the representative gut microbiota dysbiosis in metformin-treated Type 2 diabetes patients using genome-scale metabolic modeling. *Front Physiol*. 2018;9:775. doi: 10.3389/fphys.2018.00775.
32. Liu G, Huang Y, Zhai L. Impact of nutritional and environmental factors on inflammation, oxidative stress, and the microbiome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5606845. doi: 10.1155/2018/5606845.
33. Белобородова НВ. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. Общая реаниматология. 2012;8(4):42. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-42. [Beloborodova NV. [Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions]. *General Reanimatology*. 2012;8(4):42. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-42.]
34. Черневская ЕА, Белобородова НВ. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). Общая реаниматология. 2018;14(5):96–119. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119. [Chernevskaya EA, Beloborodova NV. [Gut microbiome in critical illness (review)]. *General Reanimatology*. 2018;14(5):96–119. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.]
35. Федотчева НИ, Теплова ВВ, Белобородова НВ. Влияние микробных метаболитов на функции митохондрий в условиях ацидоза и дефицита субстратов окисления. Биологические мембраны. 2019;36(1):44–52. doi: 10.1134/S0233475518060038. [Fedotcheva NI, Teplova VV, Beloborodova NV. The effect of microbial metabolites on the functions of mitochondria in acidosis and deficiency of the substrates of oxidation. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2019;13(2):130–7. doi: 10.1134/S199074781806003X.]
36. Оковитый СВ, Радько СВ. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015;(12):30–3. [Okovityi SV, Padko SV. [Mitochondrial dysfunctions' role in pathogenesis of different liver disorders]. *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2015;(12):30–3. Russian.]
37. Lévillé M, Estall JL. Mitochondrial dysfunction in the transition from NASH to HCC. *Metabolites*. 2019;9(10):233. doi: 10.3390/metabo9100233.
38. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.



39. Delzenne NM, Knudsen C, Beaumont M, Rodriguez J, Neyrinck AM, Bindels LB. Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: a focus on the gut-liver axis. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3): 319–28. doi: 10.1017/S0029665118002756.
40. Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):296–306. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.065.
41. Xie C, Halegoua-DeMarzio D. Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: does gut microbiota matter? *Nutrients.* 2019;11(11):2837. doi: 10.3390/nu11112837.
42. Hoyle L, Fernández-Real JM, Federici M, Serino M, Abbott J, Charpentier J, Heymes C, Luque JL, Anthony E, Barton RH, Chilloux J, Myridakis A, Martinez-Gili L, Moreno-Navarrete JM, Benhamed F, Azalbert V, Blasco-Baque V, Puig J, Xifra G, Ricart W, Tomlinson C, Woodbridge M, Cardellini M, Davato F, Cardolini I, Porzio O, Gentile P, Lopez F, Foulfelle F, Butcher SA, Holmes E, Nicholson JK, Postic C, Burcelin R, Dumas ME. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med.* 2018;24(7):1070–80. doi: 10.1038/s41591-018-0061-3.
43. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(10):3698–703. doi: 10.1073/pnas.0812874106.
44. Cho S, Yang X, Won K, Leone V, Hubert N, Chang E, Chung E, Park J, Guzman G, Lee H, Jeong H. Phenylpropionic acid produced by gut microbiota alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity. *bioRxiv.* 2020; 811984. doi: 10.1101/811984.
45. Sparks SM, Aquino C, Banker P, Collins JL, Cowan D, Diaz C, Dock ST, Hertzog DL, Liang X, Swiger ED, Yuen J, Chen G, Jayawickreme C, Moncol D, Nystrom C, Rash V, Rimele T, Roller S, Ross S. Exploration of phenylpropanoic acids as agonists of the free fatty acid receptor 4 (FFA4): Identification of an orally efficacious FFA4 agonist. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(5):1278–83. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.01.034.
46. Moniri NH. Free-fatty acid receptor-4 (GPR120): Cellular and molecular function and its role in metabolic disorders. *Biochem Pharmacol.* 2016;110–1:1–15. doi: 10.1016/j.bcp.2016.01.021.
47. Melhem H, Kaya B, Ayata CK, Hruz P, Niess JH. Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors Connect the Diet-Microbiota-Metabolites Axis to Inflammatory Bowel Disease. *Cells.* 2019;8(5):450. doi: 10.3390/cells8050450.
48. Colosimo DA, Kohn JA, Luo PM, Piscotta FJ, Han SM, Pickard AJ, Rao A, Cross JR, Cohen LJ, Brady SF. Mapping Interactions of microbial metabolites with human G-protein-coupled receptors. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):273–82.e7. doi: 10.1016/j.chom.2019.07.002.
49. Caussy C, Hsu C, Lo MT, Liu A, Bettencourt R, Ajmera VH, Bassirian S, Hooker J, Sy E, Richards L, Schork N, Schnabl B, Brenner DA, Sirlin CB, Chen CH, Loomba R. Genetics of NAFLD in Twins Consortium. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepatology.* 2018;68(3):918–32. doi: 10.1002/hep.29892.
50. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323. doi: 10.1126/science.aau6323.
51. Jin R, Banton S, Tran VT, Konomi JV, Li S, Jones DP, Vos MB. Amino acid metabolism is altered in adolescents with nonalcoholic fatty liver disease – An untargeted, high resolution metabolomics study. *J Pediatr.* 2016;172:14–9.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.026.
52. Patel A, Thompson A, Abdelmalek L, Adams-Huet B, Jialal I. The relationship between tyramine levels and inflammation in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;40(1):j/hmbci.2019.40.issue-1/hmbci-2019-0047/hmbci-2019-0047.xml. doi: 10.1515/hmbci-2019-0047.
53. Ekin Akdemir FN, Albayrak M, Çalik M, Bayir Y, Gülçin İ. The Protective Effects of p-coumaric acid on acute liver and kidney damages induced by cisplatin. *Biomedicine.* 2017;5(2): 18. doi: 10.3390/biomedicine5020018.
54. Lima LC, Buss GD, Ishii-Iwamoto EL, Salgueiro-Pagadigorria C, Comar JF, Bracht A, Constantin J. Metabolic effects of p-coumaric acid in the perfused rat liver. *J Biochem Mol Toxicol.* 2006;20(1):18–26. doi: 10.1002/jbt.20114.
55. Vily-Petit J, Soty-Roca M, Silva M, Raffin M, Gautier-Stein A, Rajas F, Mithieux G. Intestinal gluconeogenesis prevents obesity-linked liver steatosis and non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2020;69(12):2193–202. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319745.
56. Takahama U, Ansai T, Hirota S. Nitrogen oxides toxicology of the aerodigestive tract. In: *Advances in Molecular Toxicology. Chapter IV.* 2013;7:129–77.
57. Brial F, Alzaid F, Sonomura K, Kamatani Y, Meneayrol K, Le Lay A, Péan N, Hedjazi L, Sato TA, Venteclef N, Magnan C, Lathrop M, Dumas ME, Matsuda F, Zalloua P, Gauguier D. The natural metabolite 4-cresol improves glucose homeostasis and enhances  $\beta$ -cell function. *Cell Rep.* 2020;30(7):2306–20.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.066.
58. Rebholz CM, Yu B, Zheng Z, Chang P, Tin A, Köttgen A, Wagenknecht LE, Coresh J, Boerwinkle E, Selvin E. Serum metabolomic profile of incident diabetes. *Diabetologia.* 2018;61(5):1046–54. doi: 10.1007/s00125-018-4573-7.
59. Chervenskaya E, Beloborodova N, Klimenko N, Pautova A, Shilkin D, Gusarov V, Tyakht A. Serum and fecal profiles of aromatic microbial metabolites reflect gut microbiota disruption in critically ill patients: a prospective observational pilot study. *Crit Care.* 2020;24(1):312. doi: 10.1186/s13054-020-03031-0.
60. Zhao H, Jiang Z, Chang X, Xue H, Yahefu W, Zhang X. 4-Hydroxyphenylacetic Acid Prevents Acute APAP-Induced Liver Injury by Increasing Phase II and Antioxidant Enzymes in Mice. *Front Pharmacol.* 2018;9:653. doi: 10.3389/fphar.2018.00653.
61. Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(2):395–8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.018.
62. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Лазебник ЛБ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Авалуева ЕБ, Селиверстов ПВ, Утсаль ВА, Комличенко ЭВ. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(7):4–50. [Sitkin SI, Vakhitov TY, Tkachenko EI, Lazebnik LB, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Avalueva EB, Seliverstov PV, Utsal VA, Komlichenko EV. [Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(7):4–50. Russian.]
63. Selmer T, Andrei PI. p-Hydroxyphenylacetate decarboxylase from *Clostridium difficile*. A novel glycyl radical enzyme catalysing the formation of p-cresol. *Eur J Biochem.* 2001;268(5):1363–72. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.02001.x.
64. Белобородова НВ, Мороз ВВ, Осипов АА, Бедова АЮ, Оленин АЮ, Гецина МЛ, Карпова ОВ, Оленина ЕГ. Нормальный уровень сепсис-ассоциированных фенокарбоно-



вых кислот в сыворотке крови человека. Биохимия. 2015;80(3):449–55. [Beloborodova NV, Moroz VV, Osipov AA, Bedova AYU, Olein AYU, Getsina ML. Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. Biochemistry Moscow. 2015;80:374–8. doi: 10.1134/S0006297915030128.]

65. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. Cell Res. 2020;30(6):492–506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7.

66. Ghazarian M, Revelo XS, Nøhr MK, Luck H, Zeng K, Lei H, Tsai S, Schroer SA, Park YJ, Chng MHY, Shen L, D'Angelo JA, Hor-

ton P, Chapman WC, Brockmeier D, Woo M, Engleman EG, Adeyi O, Hirano N, Jin T, Gehring AJ, Winer S, Winer DA. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. Sci Immunol. 2017;2(10):eaai7616. doi: 10.1126/sciimmunol.aai7616.

## The role of bacterial metabolites derived from aromatic amino acids in non-alcoholic fatty liver disease

E.S. Shcherbakova<sup>1</sup> • T.S. Sall<sup>1</sup> • S.I. Sitkin<sup>1,2</sup> • T.Ya. Vakhitov<sup>1</sup> • E.V. Demyanova<sup>1</sup>

The review deals with the role of aromatic amino acids and their microbial metabolites in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Pathological changes typical for NAFLD, as well as abnormal composition and/or functional activity of gut microbiota, results in abnormal aromatic amino acid metabolism. The authors discuss the potential of these amino acids and their bacterial metabolites to produce both negative and positive impact on the main steps of NAFLD pathophysiology, such as lipogenesis and inflammation, as well as on the liver functions through regulation of the intestinal barrier and microbiota-gut-liver axis signaling. The review gives detailed description of the mechanism of biological activity of tryptophan and its derivatives (indole, tryptamine, indole-lactic, indole-propionic, indole-acetic acids, and indole-3-aldehyde) through the activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR), preventing the development of liver steatosis. Bacteria-produced phenyl-alanine metabolites could promote liver steatosis (phenyl acetic and phenyl lactic acids) or, on the contrary, could reduce liver inflammation and increase insulin sensitivity (phenyl propionic acid). Tyramine, para-cumarate, 4-hydroxyphenylacetic acids, being by-products of bacterial catabolism of tyrosine, can prevent NAFLD, whereas para-cresol

and phenol accelerate the progression of NAFLD by damaging the barrier properties of intestinal epithelium. Abnormalities in bacterial catabolism of tyrosine, leading to its excess, stimulate fatty acid synthesis and promote lipid infiltration of the liver.

The authors emphasize a close interplay between bacterial metabolism of aromatic amino acids by gut microbiota and the functioning of the human body. They hypothesize that microbial metabolites of aromatic amino acids may represent not only therapeutic targets or non-invasive biomarkers, but also serve as bioactive agents for NAFLD treatment and prevention.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, lipogenesis, inflammation, aromatic amino acids, gut microbiota, microbial metabolites, intestinal barrier

**For citation:** Shcherbakova ES, Sall TS, Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. The role of bacterial metabolites derived from aromatic amino acids in non-alcoholic fatty liver disease. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):375–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-066.

Received 11 December 2020; accepted 16 December 2020; published online 23 December 2020

### Funding

The manuscript has been prepared with the financial support from the Presidential Grant No MK-2429.2020.4.

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

**Elena S. Shcherbakova** – Junior Research Fellow, Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4268-8881>

✉ 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 235 12 25. E-mail: elenka.shcherbakova@ya.ru

**Tatyana S. Sall** – Junior Research Fellow, Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5890-5641>. E-mail: miss\_taty@mail.ru

**Stanislav I. Sitkin** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>; Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics n.a. S.M. Ryss<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. E-mail: drsitkin@gmail.com

**Timur Ya. Vakhitov** – PhD (in Biol.), Chief Research Fellow, Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8221-6910>. E-mail: tim-vakhitov@yandex.ru

**Elena V. Demyanova** – PhD (in Pharmacy), Head of Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1872-3464>. E-mail: lenna\_22@mail.ru

<sup>1</sup>State Research Institute of Especially Purified Bioproducts; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

<sup>2</sup>North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevskiy prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation





Оригинальная статья

# Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии в диагностике фиброза и цирроза печени. Пилотное исследование

Сташук Г.А.<sup>1</sup> • Смирнова Д.Я.<sup>1</sup> • Подрез Д.В.<sup>1</sup>

**Обоснование.** Большинство диффузных заболеваний печени с течением времени приводят к формированию фиброза с риском развития цирроза. При прогрессирующем фиброзе и циррозе печени изменяются не только физические свойства печеночной паренхимы, но и ее гемодинамика. Единственный достоверный метод определения стадии заболевания – пункционная биопсия и последующее гистологическое исследование, но метод этот инвазивный и сопряжен с осложнениями. В настоящее время определение степени тяжести цирроза основывается на клинических данных – шкале Child-Pugh, а основным неинвазивным инструментальным методом считается эластография. Она позволяет надежно дифференцировать начальный фиброз и цирроз печени, тогда как стадии F2 и F3 по условной шкале МЕТАВИР остаются «серой зоной», так же как и дифференциация степеней тяжести цирроза. К тому же эластография имеет ряд ограничений, к основным из которых относят операторозависимость и аппаратозависимость, невозможность определить функциональные изменения печени.

Оценить функциональные возможности печени при прогрессировании фиброза посредством количественной оценки изменения гемодинамики возможно с помощью перфузионной компьютерной томографии (КТ-перфузия). Метод позволяет измерить характеристики кровотока в ткани на заданном уровне сканирования посредством накопления компьютерно-томографических данных о динамике распределения контрастного вещества в зоне интереса, в том числе определить тип перфузии, что представляется важным параметром при назначении лечения и оценке динамики на фоне медикаментозной терапии.

**Цель** – выявить статистически значимые параметры КТ-перфузии для определения степени

выраженности гемодинамических нарушений у пациентов с разными стадиями фиброза и цирроза печени и сопоставить значения параметров КТ-перфузии печени со степенью фиброза по условной шкале МЕТАВИР, определенной с помощью эластографии.

**Материал и методы.** В параллельное пилотное исследование включены 18 пациентов. У 10 из них на основании клинико-лабораторных данных и результатов эластографии диагностированы фиброз и цирроз печени. Стадии фиброза F1, F2 определялись у 3 пациентов, стадии F3, F4 – у 7. В группе пациентов с F3, F4 по условной шкале МЕТАВИР выделяли подгруппы в зависимости от степени тяжести цирроза печени: компенсированный – 3 пациента, субкомпенсированный – 2, декомпенсированный – 2. Группу контроля составили 8 пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, не связанными с повреждением печени. Всем пациентам проведена КТ-перфузия печени на аппарате Philips iCT 256 с использованием следующих параметров сканирования: 80 кВ, 120 мАс, общее время сканирования 56 с, толщина среза 5,0 мм. Внутривенно болюсно всем пациентам вводилось 50 мл йоверсола 350 мг/мл, скорость введения 3,8–4,0 мл/с, время от момента введения контрастного вещества до начала сканирования 6 с. После получения серии изображений данные обрабатывали на рабочей станции Philips. Количественный анализ проводили по следующим показателям: TTP (time to peak, с), BV (blood volume, мл/100 г), AP (arterial perfusion, мл/мин/100 мл), PP (portal perfusion, мл/мин/100 мл), TP (total perfusion, мл/мин/100 мл) и HPI (hepatic perfusion index, %).

**Результаты.** В группе контроля, состоящей из 8 пациентов, значения показателей перфузии составили: TTP –  $37,4 \pm 5,2$  с, BV –  $16,1 \pm 5,0$  мл/100 г,

AP –  $25,0 \pm 7,5$  мл/мин/100 мл, PP –  $44,5 \pm 14,5$  мл/мин/100 мл, TP –  $70,1 \pm 14,9$  мл/мин/100 мл, HPI –  $70,1 \pm 14,9\%$ . У 3 пациентов с F1, F2 по условной шкале МЕТАВИР были определены следующие статистически значимые ( $p < 0,039$ ) показатели перфузии: BV –  $27,2 \pm 8,6$  мл/100 г, AP –  $20,0 \pm 3,8$  мл/мин/100 мл; при компенсированном циррозе печени ( $n=3$ ): TTP –  $46,2 \pm 1,7$  с, BV –  $12,4 \pm 1,9$  мл/100 г, AP –  $10,7 \pm 2,8$  мл/мин/100 мл, PP –  $37,3 \pm 5,2$  мл/мин/100 мл, TP –  $48,1 \pm 3,5$  мл/мин/100 мл, HPI –  $22,4 \pm 5,5\%$ ; субкомпенсированном ( $n=2$ ): TTP –  $43,0 \pm 3,2$  с, BV –  $8,9 \pm 2,6$  мл/100 г, AP –  $12,8 \pm 3,0$  мл/мин/100 мл, PP –  $27,7 \pm 9,0$  мл/мин/100 мл, TP –  $40,5 \pm 7,3$  мл/мин/100 мл; декомпенсированном ( $n=2$ ): BV –  $30,5 \pm 1,8$  мл/100 г, PP –  $8,5 \pm 1,5$  мл/мин/100 мл, HPI –  $81,3 \pm 1,8\%$ .

**Заключение.** Полученные предварительные результаты подтверждают, что КТ-перфузия может использоваться для прогноза и оценки степени выраженности гемодинамических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести цирроза печени и дополняет данные клинического, лабораторного обследования и эластографии.

**Ключевые слова:** КТ-перфузия печени, эластография печени, фиброз, цирроз

**Для цитирования:** Сташук ГА, Смирнова ДЯ, Подрез ДВ. Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии в диагностике фиброза и цирроза печени. Пилотное исследование. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):387–94. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-057.

Поступила 02.06.2020; доработана 11.06.2020; принята к публикации 03.11.2020; опубликована онлайн 11.11.2020



**Д**иффузные заболевания печени объединяют болезни различной этиологии, но общего патогенеза – хроническое воспаление ведет к прогрессированию фиброза с последующим исходом в цирроз и риском развития первичного рака печени. Учитывая инвазивность и вероятность осложнений при биопсии печени, неинвазивные методы оценки стадии фиброза печени все чаще используются в клинической практике [1]. Совокупность диагностических мероприятий, в которых ключевое значение имеют методы лучевой диагностики, позволяет определить стадию болезни печени, установить темп прогрессирования фиброза, а также оценить в динамике эффективность лечения.

Ведущее место в диагностике диффузных заболеваний печени занимает эластография, поскольку позволяет определить стадию фиброза печени. Вместе с тем метод имеет ряд ограничений, главными из которых считаются операторозависимость и аппаратовозависимость. Используются различные варианты эластографии, отличающиеся по физическим основам и способу выполнения, но выделяют два ее основных вида: компрессионную (англ. strain elastography) и сдвиговую. Метод основан на расчете индекса упругости (модуль Юнга), а также на определении показателя жесткости ткани печени на различных участках в пределах правой доли печени. Измеряемые на аппаратах значения модуля Юнга, скорости сдвиговой волны варьируются в зависимости от фирмы-производителя, в связи с чем для оценки стадий фиброза печени по условной шкале МЕТАВИР необходимо применять только специальные таблицы фирм-производителей [2]. В настоящее время эластография, как компрессионная, так и сдвиговая, признана методом выбора в диагностике начальных и выраженных стадий фиброза во многом благодаря тому, что у значительного числа пациентов удается таким образом избежать биопсии печени [3–5].

Перфузионная компьютерная томография (КТ-перфузия) печени – метод лучевой диагностики, который используется для дифференциальной диагностики объемных образований и оценки результатов лечения [6–8]. Кроме того, этим методом можно количественно оценивать гемодинамические изменения в ткани печени, в том числе возникающие в результате прогрессирования фиброза и цирроза [9].

Методика перфузионной компьютерной томографии основывается на изучении повышения и постепенного снижения концентрации контрастного вещества в ткани печени за

**Сташук Галина Александровна** – д-р мед. наук, заведующая рентгенологическим отделением № 2, профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>. E-mail: [stashukmoniki@mail.ru](mailto:stashukmoniki@mail.ru)

**Смирнова Дарья Яковлевна** – аспирант кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-7977>.  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 06 40. E-mail: [d-ya-sm@yandex.ru](mailto:d-ya-sm@yandex.ru)

**Подрез Дмитрий Васильевич** – мл. науч. сотр. рентгенологического отдела<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-9672>. E-mail: [podrez\\_dima@mail.ru](mailto:podrez_dima@mail.ru)

определенный промежуток времени. Рассеивание рентгеновских лучей, измеряемое при компьютерной томографии и отображаемое в единицах Хаунсфилда, прямо пропорционально концентрации контрастного вещества в тканях, что позволяет оценить гемодинамику тканей посредством КТ-перфузии [10]. В результате исследования формируется серия перфузионных карт. С их помощью можно измерить как общие параметры перфузии (время достижения пика накопления контрастного вещества в ткани органа,  $c - \text{time to peak}$ , ТТР; объем крови в общей массе ткани органа, мл/100 г – blood volume, BV), так и специальные для паренхимы печени (артериальная перфузия, мл/мин/100 мл – arterial perfusion, AP; перфузия в системе воротной вены, мл/мин/100 мл – portal perfusion, PP; общая перфузия, мл/мин/100 мл – total perfusion, TP; индекс печеночной перфузии, % – hepatic perfusion index, HPI).

## Материал и методы

В параллельное пилотное исследование на базе рентгенологического отдела ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с января по март 2020 г. были включены 10 пациентов с фиброзом и циррозом печени разной степени тяжести, которым предварительно проводилась эластография печени с определением стадии фиброза по условной шкале МЕТАВИР. В группу контроля вошли 8 пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, не связанными с повреждением печени. Все пациенты были обследованы по разработанному протоколу КТ-перфузии вне зависимости от давности приема пищи, конституции, индекса массы тела, а также наличия/отсутствия асцита.

Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 14 от 5 декабря 2019 г.). Информированное согласие получено от всех участников, включенных в исследование.

*Критерии включения в исследование.* Исследуемая группа: пациенты любого пола и возраста с диагнозом фиброза и цирроза печени разной степени тяжести, установленным на основании клинико-лабораторных данных и результатов эластографии, подписавшие информированное согласие. Группа контроля: пациенты с неизменной паренхимой печени, обследуемые по поводу других заболеваний.

*Критерии исключения из исследования.* Пациенты с клинико-лабораторной картиной острого гепатита, холецистита, панкреатита;

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



больные с панкреонекрозом; пациенты с диагнозом цирроза печени с проведенным ранее хирургическим вмешательством для уменьшения выраженности признаков портальной гипертензии (после наложения спленоренальных, мезентери-кокаважных анастомозов, спленэктомии); больные с хронической почечной недостаточностью; пациенты после трансплантации печени.

Всем пациентам выполняли КТ-перфузию печени после стандартной нативной фазы на компьютерном томографе iCT 256 фирмы Philips (iCT, Philips Medical Systems Nederland BV) с использованием следующих технических параметров: 80 кВ, 120 мАс, с внутривенным болюсным введением 50 мл йоверсола 350 мг/мл, скорость введения 3,8–4,0 мл/с, время от момента введения контрастного вещества до начала сканирования 6 с, общее время сканирования 56 с, толщина среза 5,0 мм, поле обзора 350 мм.

Рентгеноконтрастный препарат вводился в *v. mediana cubiti* (в редких случаях пунктировалась *v. cephalica* на запястье) с последующим расположением рук над головой. Перед исследованием с каждым пациентом был проведен инструктаж по активности глубины дыхательных движений, уточнялась возможная задержка дыхания на вдохе. Дополнительно плотно фиксировалась область живота для ограничения дыхательных экскурсий. Для уменьшения дозы ионизирующего излучения использовали реконструкции данных для шумоподавления с сохранением удовлетворительного качества изображений. В случае КТ-перфузии применяли программный пакет гибридных итеративных реконструкций производства компании Philips iDose. При использовании алгоритма уровня 3 качество перфузионных карт было признано удовлетворительным.

Зона челночного сканирования определялась таким образом, чтобы III и VII сегменты печени, а также аорта, портальная вена и селезенка были включены в исследование.

После получения «сырых» данных дальнейшая обработка перфузионных изображений проводилась на рабочей станции Philips. Для количественного анализа определялись базовые анатомические ориентиры показателей перфузии – аорта (наиболее проксимальный отдел), воротная вена (зона между конfluenceм и разделением ее на ветви), а также селезенка. Следующим этапом выставлялись ROI в III и VII сегментах печени (избегая краевых участков, а также областей крупных сосудов). Количественный анализ выполняли как по общим параметрам перфузии

(TTP, BV), так и по специфичным для ткани печени (AP, PP, TP, NPI).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel 2010. Значения показателей перфузии отображены в числовом формате (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). Статистическую значимость разности результатов исследования оценивали при помощи критерия Стьюдента для 95% вероятности безошибочного прогноза. Формального расчета размера выборки не проводили в связи с пилотным характером исследования.

## Результаты

Всего КТ-перфузия выполнена 18 пациентам. У 10 из них на основании клинико-лабораторных данных и результатов эластографии был диагностирован фиброз и цирроз печени. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени поражения печени. У 2 пациентов, которым была установлена стадия фиброза F2, после выполнения контрольной эластографии на основании условной шкалы МЕТАВИР степень фиброза была изменена до F1 (начальных изменений). В связи с этим пациенты с F1, F2 были объединены в одну группу. Один пациент с F3, у которого на основании клинико-лабораторных данных был диагностирован компенсированный цирроз печени, отнесен в группу F4. Таким образом, стадии фиброза F1, F2 определялись у 3 пациентов; стадии F3, F4 – у 7. Группа пациентов с F3, F4 по условной шкале МЕТАВИР разделена на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести цирроза печени: компенсированный – 3 пациента, субкомпенсированный – 2, декомпенсированный – 2. Группу контроля составили 8 пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, не связанными с повреждением печени.

Значения параметров КТ-перфузии печени, полученные у пациентов с фиброзом и циррозом печени разной степени тяжести ( $n=10$ ), по сравнению с показателями перфузии у группы контроля ( $n=8$ ) обобщены в таблице.

Различия показателя BV оказались статистически значимыми во всех группах фиброза и цирроза печени. По мере прогрессирования фиброза определялось нисходящее уменьшение значений параметра объема крови в ткани печени, однако у пациентов с декомпенсированным циррозом значения BV были выше, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени, что может быть обусловлено наличием сосудистых мальформаций и формированием артериовенозных шунтов (рис. 1).

Показатели перфузии печени у пациентов с фиброзом, циррозом печени в сравнении с контролем ( $M \pm SD$ )

| Группа                        | N (количество человек) | N 1 (количество ROI) | TTP, с                        | BV, мл/100 г                  | AP, мл/мин/100 мл              | PP, мл/мин/100 мл              | TP, мл/мин/100 мл               | HPI, %                          |
|-------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Группа контроля               | 8                      | 16                   | 37,4 ± 5,2                    | 16,1 ± 5,0                    | 25,0 ± 7,5                     | 44,5 ± 14,5                    | 70,1 ± 14,9                     | 35,3 ± 9,6                      |
| F1–F2 по МЕТАВИР              | 3                      | 6                    | 36,8 ± 4,6<br>( $p = 0,776$ ) | 27,2 ± 8,6<br>( $p = 0,025$ ) | 20,0 ± 3,8<br>( $p = 0,023$ )  | 42,5 ± 12,9<br>( $p = 0,720$ ) | 62,5 ± 13,0<br>( $p = 0,212$ )  | 32,8 ± 8,6<br>( $p = 0,509$ )   |
| F3–F4 по МЕТАВИР              |                        |                      |                               |                               |                                |                                |                                 |                                 |
| компенсация цирроза печени    | 3                      | 6                    | 46,2 ± 1,7<br>( $p < 0,001$ ) | 12,4 ± 1,9<br>( $p = 0,005$ ) | 10,7 ± 2,8<br>( $p < 0,001$ )  | 37,3 ± 5,2<br>( $p = 0,019$ )  | 48,1 ± 3,5<br>( $p < 0,001$ )   | 22,4 ± 5,5<br>( $p = 0,002$ )   |
| субкомпенсация цирроза печени | 2                      | 4                    | 43,0 ± 3,2<br>( $p = 0,039$ ) | 8,9 ± 2,6<br>( $p = 0,012$ )  | 12,8 ± 3,0<br>( $p = 0,004$ )  | 27,7 ± 9,0<br>( $p = 0,033$ )  | 40,5 ± 7,3<br>( $p = 0,004$ )   | 35,0 ± 10,2<br>( $p = 0,9568$ ) |
| декомпенсация цирроза печени  | 2                      | 4                    | 33,7 ± 4,0<br>( $p = 0,161$ ) | 30,5 ± 1,8<br>( $p < 0,001$ ) | 46,7 ± 13,9<br>( $p = 0,052$ ) | 8,5 ± 1,5<br>( $p < 0,001$ )   | 55,2 ± 15,3<br>( $p = 0,1477$ ) | 81,3 ± 1,8<br>( $p < 0,001$ )   |

AP – arterial perfusion (артериальная перфузия), BV – blood volume (объем крови в общей массе ткани органа), HPI – hepatic perfusion index (индекс печеночной перфузии), PP – portal perfusion (перфузия в системе воротной вены), TP – total perfusion (общая перфузия, мл/мин/100 мл), TTP – time to peak (время достижения пика накопления контрастного вещества в ткани органа)

Значения AP в группе фиброза F1, F2, а также в группах компенсированного и субкомпенсированного цирроза печени были ниже значений данного параметра в группе контроля. При этом значения PP у пациентов с циррозом печени (F4) прогрессивно снижались, наименьшие показатели портальной перфузии зарегистрированы у пациентов с декомпенсированным циррозом ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Статистически значимое снижение величины TP по сравнению с контрольной группой выявлено у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени. У больных с компенсированным циррозом печени значения HPI были ниже, чем в группе контроля ( $p = 0,002$ ), а у пациентов с декомпенсированным циррозом – значительно выше ( $p < 0,001$ ). Значения TTP в группах компенсированного и субкомпенсированного цирроза увеличивались по сравнению с группой контроля, при этом не были существенно различимы между этими двумя группами.

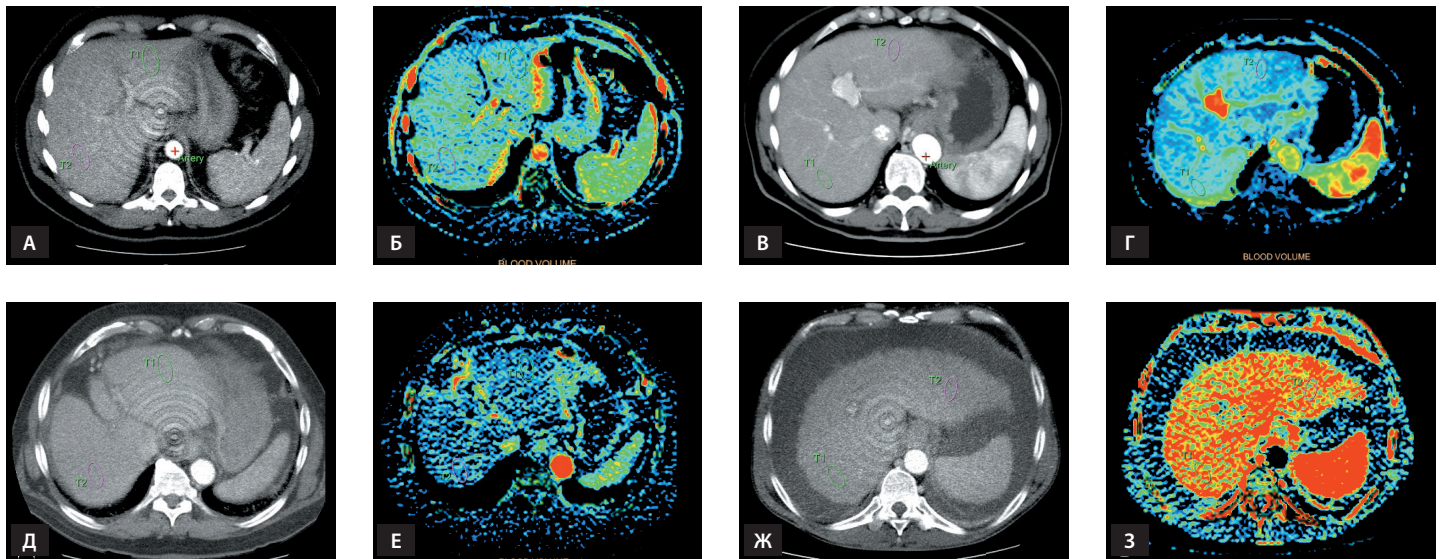
## Обсуждение

КТ-перфузия печени и ультразвуковая эластометрия позволяют охарактеризовать изменения печеночной паренхимы при замещении гепатоцитов соединительной тканью, что приводит к увеличению жесткости и перестройке сосудистого русла с соответствующими нарушениями гемодинамики в ткани органа. В основе этих методов лежат разные физические принципы: эластография работает с упругостью ткани печени, а КТ-перфузия базируется на изменении характеристик кровотока, отслеживании

повышения и в дальнейшем снижения концентрации контрастного препарата в ткани в единицу времени, что позволяет оценить функциональные изменения в органе. Примечательно, что физические величины, игнорируемые при эластографии (при расчете упругости значение плотности ткани печени принимается равным 1), для КТ-перфузии приоритетны (в процессе построения перфузионных карт в анатомических областях (аорте) учитывается определенный плотностной порог) [10].

Преимущества ультразвуковой эластографии (двумерной сдвиговой волновой эластометрии) в определении степени фиброза печени с использованием условной шкалы МЕТАВИР очевидны. Благодаря этому методу удалось значительно сократить число биопсий. Наряду с несомненными успехами эластография имеет некоторые ограничения, которые Б.И. Зыкин и соавт. разделили на объективные и субъективные. К объективным ограничениям метода отнесена нестабильность, зачастую необъяснимая гетерогенность цветового картирования печеночной упругости; аппаратовозависимость; наличие эхографических артефактов. Среди субъективных ограничений выделены те, что связаны с пациентом, и те, что связаны с врачом. Прием пищи перед исследованием, глубокое дыхание во время исследования, наличие сопутствующих патологий, таких как стеатоз, воспаление, холестаз, – все эти факторы искажали показатели упругости печени. Было отмечено, что ультразвуковая сдвиговолновая эластометрия по-прежнему остается операторозависимым методом. Для решения этих проблем Б.И. Зыкин





**Рис. 1.** Значения параметра BV (blood volume – объем крови в общей массе ткани органа) у пациентов с разными степенями фиброза по условной шкале METABIR (с учетом степени тяжести цирроза). T1, T2 – зоны интереса в III и VII сегментах (для **А, Б, Д, Е**) и в VII и III сегментах (для **В, Г, Ж, З**). Перфузионные карты на уровне III, VII сегментов печени (аксиальная проекция): **А** – компьютерная томограмма (КТ) в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F1 стадией фиброза по METABIR; **Б** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 10,6 мл/100 г, ROI VII – 11,7 мл/100 г); **В** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F4 стадией фиброза по METABIR, компенсированный цирроз печени; **Г** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 9,81 мл/100 г, ROI VII – 10,5 мл/100 г); **Д** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F4 стадией фиброза по METABIR, субкомпенсированный цирроз печени; **Е** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 7,1 мл/100 г, ROI VII – 6,9 мл/100 г); **Ж** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F4 стадией фиброза по METABIR, декомпенсированный цирроз печени; **З** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 29,3 мл/100 г, ROI VII – 31,7 мл/100 г)

и соавт. предложили стандартизировать метод двумерной сдвиговолновой эластометрии, а также использовать градацию стадий фиброза по «условной шкале METABIR». Данная формулировка подчеркивала условность связи результатов эластометрии с патоморфологической оценкой фиброза печени [11].

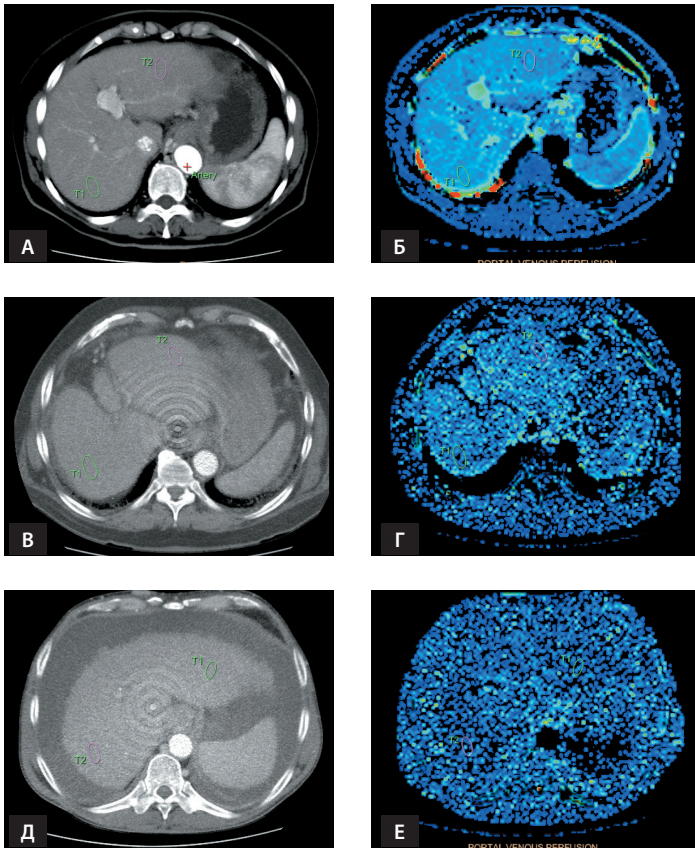
КТ-перфузия печени также является аппаратозависимым методом, стандартизация протокола исследования до настоящего времени не разработана. Вместе с тем, используя в протоколе перфузии одни и те же настройки для всех исследуемых (без учета связанных с пациентом субъективных ограничений, имеющих при эластографии), мы получили в большинстве случаев статистически значимые данные для всех степеней фиброза в условиях малой выборки. Такие факторы, как воспаление, холестаз, бесспорно, влияют на значения параметров КТ-перфузии печени, и в отличие от эластографии контролировать изменение данных состояний с помощью компьютерной томографии в течение короткого промежутка времени может быть небезопасно для пациента (такие больные не были включены в исследование).

Стадии фиброза F2, F3 отнесены к «серой зоне» как для компрессионной, так и для

двумерной сдвиговолновой эластометрии. J. Fu и соавт. в ходе недавнего метаанализа обнаружили, что в зависимости от этиологии заболевания показатель упругости печени у пациентов с фиброзом и циррозом может отличаться. Различия значений модуля Юнга для степени фиброза F2 у пациентов с различной этиологией фиброза составили 2,6 кПа, для F3 по METABIR – 5,3 кПа и для F4 – 8,5 кПа. Значения упругости для степеней фиброза F2, F3 по METABIR у пациентов в рамках одной нозологии разнились максимально на 3,5 кПа, в то время как для F3, F4 – на 6,6 кПа [12].

Между тем дифференцировать стадии значительного (F2) и прогрессирующего (F3) фиброза необходимо. В Японии было проведено исследование, согласно результатам которого у пациентов со стадиями фиброза F2, F3 по METABIR при хроническом гепатите С риск развития первичного рака печени в течение 10 лет был на порядок выше, чем у пациентов со стадией фиброза F0 или F1. При этом у пациентов с циррозом печени (F4) риск развития данного осложнения за это же время выше уже более чем в 20 раз [13].

Ультразвуковая эластография не может предоставить дополнительных сведений в плане



**Рис. 2.** Значения параметра PP (portal perfusion – перфузия в системе воротной вены) у пациентов с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени. T1, T2 – зоны интереса в III и VII сегментах (для **Д, Е**) и в VII и III сегментах (для **А, Б, В, Г**). Перфузионные карты на уровне III, VII сегментов печени (аксиальная проекция): **А** – компьютерная томограмма (КТ) в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с компенсированным циррозом печени; **Б** – соответствующая перфузионная карта PP (ROI III – 43,7 мл/мин/100 мл, ROI VII – 48,5 мл/мин/100 мл); **В** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с субкомпенсированным циррозом печени; **Г** – соответствующая перфузионная карта PP (ROI III – 32,4 мл/мин/100 мл, ROI VII – 33,8 мл/мин/100 мл); **Д** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с декомпенсированным циррозом печени; **Е** – соответствующая перфузионная карта PP (ROI III – 9,5 мл/мин/100 мл, ROI VII – 8,1 мл/мин/100 мл)

определения степени тяжести цирроза печени. КТ-перфузия печени на основе клинической классификации Child-Pugh дает информацию о параметрах перфузии печени на каждой из клинических стадий. В исследовании Y. Zhan и соавт. получены данные о значениях параметров КТ-перфузии у пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени в сравнении со здоровыми. Наименьшие значения портальной перфузии выявляются у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Статистически

значимых различий в таком параметре, как артериальная перфузия, у здоровых людей, пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени не выявлено [14].

В ходе нашего пилотного исследования мы обнаружили статистически значимые различия параметров перфузии у пациентов с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени. Снижение показателей артериальной, портальной и, как итог, общей перфузии (в группе компенсированного и субкомпенсированного цирроза) обусловлено патофизиологическими механизмами. Прогрессирование процесса при циррозе печени связано с хроническим повреждением гепатоцитов, их последующим некрозом и активацией фибробластов. С течением времени эти процессы приводят к разрастанию соединительной ткани в печени, появлению узлов регенерации и деформации печеночной долики. Кроме того, нарушается сосудистая архитектура печени, происходит перераспределение печеночного кровотока: сужение или полная облитерация части печеночных синусоидов и других внутрипеченочных сосудов. При этом повышается постсинусоидальное портальное сосудистое сопротивление и давление [15].

Примечательно, что значение артериальной перфузии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени было выше, чем в группе контроля, но не статистически значимым. В данную группу в ходе исследования были включены 2 пациента с циррозом печени в исходе вирусного гепатита В и неалкогольной жировой болезни печени. Несмотря на то что существует единый патогенетический механизм артериализации печеночного кровотока при декомпенсированном циррозе печени [16–18], сопутствующий стеатоз может искажать данные КТ-перфузии печени. Вероятно, этиология заболевания оказывает влияние и на параметры перфузии при фиброзе и циррозе печени. Эту гипотезу мы будем учитывать в ходе наших дальнейших исследований.

## Заключение

Полученные предварительные результаты подтверждают, что КТ-перфузия может использоваться для прогноза и оценки степени выраженности гемодинамических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести цирроза печени и дополняет результаты клинического, лабораторного обследования и эластографии, а совокупность данных, полученных с применением двух методов лучевой диагностики, может способствовать объективному контролю и оценке результатов лечения. ©





## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы Д.Я. Смирновой «Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии при диффузных заболеваниях печени» под руководством заведующей рентгенологическим отделением № 2, профессора кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Г.А. Сташук; финансирование осуществлялось за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Г.А. Сташук – концепция и план статьи, поисково-аналитическая работа, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.Я. Смирнова – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, анализ литературы; Д.В. Подрез – поиск и анализ литературы, редактирование текста.

## Литература / References

- Shirole LC, Axley PD, Singal AK. Liver fibrosis: A clinical update. *EMJ Hepatol.* 2019;7(1):105–17.
- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knecht R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017;38(4):e16–47. doi: 10.1055/s-0043-103952.
- Lee SM, Lee JM, Kang HJ, Yang HK, Yoon JH, Chang W, An SJ, Lee KB, Baek SY. Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: Applicability, reproducibility, and diagnostic performance. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177264. doi: 10.1371/journal.pone.0177264.
- Fujimoto K, Kato M, Kudo M, Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Yamasaki M, Yamamoto K, Hayashi N, Takehara T. Novel image analysis method using ultrasound elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Oncology.* 2013;84 Suppl 1:3–12. doi: 10.1159/000345883.
- Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, Sharma H, Das P, Datta Gupta S, Panda S, Acharya SK. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(11):1738–45. doi: 10.1111/jgh.12318.
- Hatzidakis A, Perisinakis K, Kalarakis G, Papadakis A, Savva E, Ippolito D, Karantanias A. Perfusion-CT analysis for assessment of hepatocellular carcinoma lesions: diagnostic value of different perfusion maps. *Acta Radiol.* 2019;60(5):561–8. doi: 10.1177/0284185118791200.
- Долгушин МБ, Тулин ПЕ, Оджарова АА, Мещерякова НА, Невзоров ДИ, Меньков МА, Патютко ЮИ, Долгушин БИ. КТ-перфузия

# Prognostic value of computed tomographic perfusion in the diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. Pilot study

G.A. Stashuk<sup>1</sup> • D.Ya. Smirnova<sup>1</sup> • D.V. Podrez<sup>1</sup>

**Relevance:** Most diffuse liver diseases lead to fibrosis over time with the risk of cirrhosis. With progressive fibrosis and cirrhosis of the liver both physical properties of the hepatic parenchyma and its hemodynamics change. The only reliable method for determining the stage of the disease is puncture biopsy and subsequent histological examination, but this method is invasive and associated with complications. Currently, the determination of the severity of cirrhosis is based on clinical data (the Child-Pugh scale) and elastography is considered to be the main non-invasive instrumental method. It lets reliably differentiate the initial fibrosis and cirrhosis of the liver, while the F2 and F3 stages according to the conventional METAVIR scale remain a "gray zone", as well as the differentiation of degrees of the severity of cirrhosis. In addition elastography has a number of limitations. The main ones of which are operator dependence, apparatus dependence and the inability to determine functional changes in the liver.

With the use of perfusion computed tomography (CT perfusion) it is possible to assess the

functionality of the liver by quantifying changes in hemodynamics. The method applied measures the characteristics of blood flow in the tissue at a given scanning level by computed-tomographic data on the dynamics of the distribution of the contrast agent in the area of interest is collected, besides the type of liver perfusion is determined. This parameter is needed to assess the dynamics of treatment against the background of drug therapy.

**Objective:** To identify statistically significant parameters of CT perfusion to determine the severity of hemodynamic disturbances in patients with various stages of liver fibrosis and cirrhosis and to compare the values of parameters of liver CT perfusion with fibrosis according to the METAVIR conditional scale determined using elastography.

**Materials and methods:** 18 patients were included in this parallel pilot study. On the basis of clinical and laboratory data and the results of elastography, 10 of them were diagnosed with fibrosis and cirrhosis. The stages of fibrosis F1, F2 were determined in 3 patients; stages F3, F4 – in 7. In

the group of patients with F3, F4, according to the METAVIR conditional scale, subgroups were distinguished depending on the severity of cirrhosis: compensated – 3 patients, subcompensated – 2, decompensated – 2. The control group consisted of 8 patients with organ diseases abdominal cavity not associated with liver damage. All patients underwent CT perfusion of the liver on a Philips iCT 256 using the following scan parameters: 80 KVp, 120 mAc, total scan time 56 s, and slice thickness 5.0 mm. Intravenously, bolus was administered to all patients with 50 ml of ioversol 350 mg/ml, the rate of administration was 3.8–4.0 ml/s, the time from the moment of administration of the contrast medium to the start of scanning was 6 s. After receiving a series of images, the data was processed on a Philips workstation. Quantitative analysis was carried out according to the following indicators: TTP (time to peak, s), BV (blood volume, ml/100 g), AP (arterial perfusion, ml/min/100 ml), PP (portal perfusion, ml/min/100 ml), TP (total perfusion, ml/min/100 ml) and HPI (hepatic perfusion index, %).



в дифференциальной диагностике опухолей печени. Медицинская визуализация. 2015;(5):18–31. [Dolgushin MB, Tulin PE, Odzharova AA, Mescheryakova NA, Nevzorov DI, Menkov MA, Patyutko Yul, Dolgushin BI. [CT-perfusion in differential diagnostics of hepatic tumors]. Medical Visualization. 2015;(5): 18–31. Russian.]

8. Marquez HP, Puippe G, Mathew RP, Alkadhi H, Pfammatter T, Fischer MA. CT perfusion for early response evaluation of radiofrequency ablation of focal liver lesions: First experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017;40(1):90–8. doi: 10.1007/s00270-016-1444-9.
9. Kantarci M, Pirmoglu B, Ozturk G, Aydinli B, Ogul H, Okur A, Kizrak Y, Ozyigit O, Celik M. Clinical utility of hepatic-perfusion computerized tomography in living-donor liver transplantation: a preliminary study. Transplant Proc. 2015;47(2):399–407. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.11.038.
10. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. Radiology. 2014;272(2):322–44. doi: 10.1148/radiol.14130091.

11. Зыкин БИ, Огурцов ПП, Ионова ЕА, Постнова НА. К вопросу стандартизации измерений в ультразвуковой двумерной сдвиговой эластографии: эластометрия или velocimetрия? (Дискуссионная статья). Вестник последипломного медицинского образования. 2020;(1):54–60. [Zykin BI, Ogurtsov PP, Ionova EA, Postnova NA. [Standardization of measurements in the ultrasonic two-dimensional shear wave elastography: elastometry or velocimetry?]. Post-Qualifying Medical Education Herald. 2020;(1):54–60. Russian.]
12. Fu J, Wu B, Wu H, Lin F, Deng W. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. BMC Med Imaging. 2020;20(1):16. doi: 10.1186/s12880-020-0414-5.
13. Yamashita N, Ohho A, Yamasaki A, Kurokawa M, Kotoh K, Kajiwara E. Hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients achieving a sustained virological response to interferon: significance of lifelong periodic cancer screening for improving outcomes. J Gastroenterol. 2014;49(11):1504–13. doi: 10.1007/s00535-013-0921-z.

14. Zhan Y, Wu Y, Chen J, Liu F, Han X. [Value of liver perfusion imaging of 256-slice CT in evaluation of the cirrhosis]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2016;41(1):44–50. Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.01.007.
15. Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. Radiology. 1997;202(1):1–16. doi: 10.1148/radiology.202.1.8988182.
16. McCuskey RS. A dynamic and static study of hepatic arterioles and hepatic sphincters. Am J Anat. 1966;119(3):455–77. doi: 10.1002/aja.1001190307.
17. Якимова ВБ. Артериальная гемодинамика на различных стадиях хронических гепатитов и цирроза печени. Сибирский медицинский журнал. 2005;(7):51–3. [Yakimova VB. [Arterial hemodynamics on different stages of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver]. Siberian Medical Journal. 2005;(7):51–3. Russian.]
18. Wang Q, Koniaris LG, Milgrom DP, Patel A, Hu M, Cui E, Deng Y, Akisik F. CT and MRI imaging and interpretation of hepatic arteriportal shunts. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4:34. doi: 10.21037/tgh.2019.05.05.

**Results:** In the control group of 8 patients, the perfusion values were: TTP  $37.4 \pm 5.2$  s, BV  $16.1 \pm 5.0$  ml/100 g, AP  $25.0 \pm 7.5$  ml/min/100 ml, PP  $44.5 \pm 14.5$  ml/min/100 ml, TP  $70.1 \pm 14.9$  ml/min/100 ml, HPI  $70.1 \pm 14.9\%$ . In 3 patients with F1, F2, according to the METAVIR conditional scale, the following statistically significant values ( $p < 0.039$ ) of perfusion indices were determined: BV  $27.2 \pm 8.6$  ml/100 g, AP  $20.0 \pm 3.8$  ml/min/100 ml; with compensated liver cirrhosis ( $n = 3$ ): TTP  $46.2 \pm 1.7$  s, BV  $12.4 \pm 1.9$  ml/100 g, AP  $10.7 \pm 2.8$  ml/min/100 ml, PP  $37.3 \pm 5.2$  ml/min/100 ml, TP  $48.1 \pm 3.5$  ml/min/100 ml, HPI  $22.4 \pm 5.5\%$ ; subcompensated ( $n = 2$ ): TTP  $43.0 \pm 3.2$  s, BV  $8.9 \pm 2.6$  ml/100 g, AP  $12.8 \pm 3.0$  ml/min/100 ml, PP  $27.7 \pm 9.0$  ml/min/100 ml, TP  $40.5 \pm 7.3$  ml/min/100 ml; decompensated ( $n = 2$ ): BV  $30.5 \pm 1.8$  ml/100 g, PP  $8.5 \pm 1.5$  ml/min/100 ml, HPI  $81.3 \pm 1.8\%$ .

**Conclusion:** The preliminary results obtained confirm that CT perfusion can be used to predict and assess the severity of hemodynamic disturbances in patients with varying degrees of severity of cirrhosis and supplements clinical, laboratory and elastography data.

**Key words:** computed tomographic perfusion, elastography, liver fibrosis, liver cirrhosis

**For citation:** Stashuk GA, Smirnova DY, Podrez DV. Prognostic value of computed tomographic perfusion in the diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. Pilot study. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):387–94. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-057.

Received 2 June 2020; revised 11 June 2020; accepted 3 November 2020; published online 11 November 2020

**Galina A. Stashuk** – MD, PhD, Head of Department of Roentgenology No. 2; Professor, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>. E-mail: stashukmoniki@mail.ru

**Daria Ya. Smirnova** – MD, Postgraduate Student, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-7977> ✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 06 40. E-mail: d-ya-sm@yandex.ru

**Dmitriy V. Podrez** – MD, Junior Research Fellow, Department of Radiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-9672>. E-mail: podrez\_dima@mail.ru

## Funding

The study has been performed as a part of the thesis by D.Ya. Smirnova "The prognostic value of perfusion computed tomography in diffuse liver disease" led by Head of Department of Roentgenology No. 2; Professor, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty G.A. Stashuk, MD, PhD; financing was carried out at the expense of funds for approved research.

## Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

## Authors' contributions

G.A. Stashuk, the paper concept and design, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.Ya. Smirnova, data collection and management, analysis of the results, literature analysis; D.V. Podrez, literature search and analysis, 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.

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





Оригинальная статья

# Суставные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК): анализ данных центра наблюдения больных ВЗК Московской области и клинический пример

Таратина О.В.<sup>1</sup> • Белоусова Е.А.<sup>1</sup>

**Таратина Олеся Валериевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6112-6609>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 245 66 59.  
E-mail: taratina.o@gmail.com

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4523-3337>

**Актуальность.** Внекишечные проявления (ВКП) воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) – атрибут его более тяжелого течения. Среди внекишечных проявлений ВЗК наиболее часто регистрируют поражения суставов.

**Цель** – оценить частоту и характер поражения суставного аппарата в популяции больных ВЗК Московской области.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 1 августа 2019 г. по 1 марта 2020 г. В исследование включено 70 больных с подтвержденным диагнозом ВЗК, у которых было установлено поражение суставного аппарата.

**Результаты.** Из 70 больных ВЗК с ВКП в виде суставных поражений 36 (51,43%) имели диагноз болезни Крона (БК) и 34 (48,57%) – язвенного колита (ЯК). В группе БК преобладали мужчины – 58,33% (n=21), в группе ЯК их доля была 47,02% (n=16). Средний возраст установления диагноза ВЗК в группах больных ЯК и БК был сопоставим и составил  $38,3 \pm 13,7$  года у мужчин с БК и  $40,5 \pm 12,8$  года у мужчин с ЯК;  $37,7 \pm 11,1$  года у женщин с БК и  $35,7 \pm 14,0$  у женщин с ЯК. Наиболее часто среди всех больных ВЗК встречались рентгенонегативные периферические артралгии. Среди поражений суставов, подтвержденных лучевыми методами диагностики, сакроилеит был самой распространенной нозологической формой как среди всех больных ВЗК (24,3%), так и в подгруппе ЯК (17,6%), а у пациентов с БК встречался с той же частотой, что и анкилозирующий спондилоартрит (АС) – в 30,6% случаев. АС был второй по распространенности формой поражения

суставов в группах больных ЯК (8,8%) и ВЗК (20%) в целом. Псориатический артрит диагностирован только у пациентов с БК (у 2 из 36).

Приведено описание клинического наблюдения сочетания БК и АС, осложненного развитием псориатических высыпаний на фоне лечения препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей- $\alpha$  (анти-ФНО- $\alpha$ ).

**Заключение.** Среди всех суставных поражений в нашей группе преобладали периферические артропатии. Наличие ВКП отражает более агрессивный фенотип заболевания и более высокую потребность в назначении глюкокортикостероидов. Назначение препаратов анти-ФНО- $\alpha$  позволяет контролировать как кишечные проявления ВЗК, так и суставной синдром, однако на фоне терапии препаратами данного класса могут развиваться лекарственно-ассоциированные поражения кожи. В этом случае возможно переключение биологической терапии на препарат другого класса, что мы продемонстрировали на нашем клиническом примере.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, анкилозирующий спондилоартрит

**Для цитирования:** Таратина ОВ, Белоусова ЕА. Суставные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК): анализ данных центра наблюдения больных ВЗК Московской области и клинический пример. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):395–402. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-064.

Поступила 23.10.2020; доработана 10.12.2020; принята к публикации 11.12.2020; опубликована онлайн 17.12.2020

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК) сегодня принято рассматривать как системные иммуновоспалительные заболевания. Частота внекишечных проявлений (ВКП) ВЗК варьирует в широком диапазоне – от 6% [1] до 43% [2], при этом наиболее часто регистрируют поражения суставов, кожи, глаз и реже – других органов и систем [3–5]. ВКП – атрибут более тяжелого течения ВЗК, иногда сами по себе ВКП обуславливают большую, чем поражение кишечника, тяжесть заболевания и снижают качество жизни больного [6, 7]. Почти у 50% пациентов через 30 лет после диагностики ВЗК имеются ВКП [7–9], а у 25% пациентов с болезнью Крона (БК) внекишечные симптомы в анамнезе наблюдаются еще до момента установления диагноза [10]. Раннее распознавание ВКП должно определять адекватную своевременную тактику лечения, что, безусловно, позволит предупредить развитие тяжелых осложнений и в целом будет способствовать уменьшению общего бремени заболевания.

Цель – оценить частоту и характер поражения суставного аппарата в популяции больных ВЗК в Московской области.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 1 августа 2019 г. по 1 марта 2020 г. В исследование включено 70 больных с подтвержденным диагнозом ВЗК, у которых было установлено поражение суставного аппарата.

Все диагностические и лечебные процедуры носили общепринятый, стандартный характер, диагноз язвенного колита (ЯК) и БК устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению БК [11] и ЯК [12]. Все больные консультированы ревматологом, для уточнения активности и характера суставных проявлений применялась рентгенография и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) и данные лабораторных исследований (определяли уровни ревматоидного фактора, С-реактивного белка, Антистрептолизина О, выполняли молекулярно-генетический анализ на HLA-B27). Обследование и лечение пациентов проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики на основе информированного добровольного согласия.

Анализировали распространенность различных нозологических форм поражения суставов в общей группе больных ВЗК, а также отдельно в группах БК и ЯК.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Statistica 13.2 (Dell. inc., США) методами описательной статистики. Для обобщения и оценки демографических непрерывных переменных использовали средние значения и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Абсолютные цифры и проценты были рассчитаны для пациентов в пределах каждого класса болезней.

## Результаты

Из 70 больных ВЗК с ВКП в виде суставных поражений 36 (51,43%) имели диагноз БК и 34 (48,57%) – ЯК. В группе БК преобладали мужчины – 58,33% ( $n=21$ ), в группе ЯК их доля была

**Таблица 1.** Генез и частота поражения суставов, абс. (%)

| Суставные ВКП у больных ВЗК   | БК         | ЯК         | ВЗК        |
|-------------------------------|------------|------------|------------|
| Все поражения суставов        | 36 (100)   | 34 (100)   | 70 (100)   |
| Сacroилеит                    | 11 (30,56) | 6 (17,65)  | 17 (24,29) |
| Анкилозирующий спондилоартрит | 11 (30,56) | 3 (8,82)   | 14 (20,0)  |
| Ревматоидный артрит           | 1 (2,78)   | 2 (5,88)   | 3 (4,29)   |
| Псориатический артрит         | 2 (5,56)   | 0          | 2 (2,86)   |
| Другое*                       | 29 (80,56) | 29 (85,29) | 58 (82,86) |

БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ВКП – внекишечные проявления, ЯК – язвенный колит

\* Гонартрит, энтезиты, деформирующий коксартроз, а также артралгии, не сопровождавшиеся рентгенологическими признаками поражения суставов

**Таблица 2.** Риск развития поражения суставов при воспалительных заболеваниях кишечника по данным американских регистров [14] и датской когорты [15]

| Поражение суставов                  | Регистр                          | БК                | ЯК                | ВЗК               |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Заболевания костно-мышечной системы | MarketScan                       | 2,55 [2,20–2,96]  | 2,15 [1,88–2,46]  | 2,14 [1,93–2,37]  |
|                                     | IMS Health                       | 3,29 [2,87–3,78]  | 2,87 [2,52–3,27]  | 2,88 [2,60–3,19]  |
|                                     | Danish National Patient Registry | Не исследовалось  | Не исследовалось  | Не исследовалось  |
| Анкилозирующий спондилоартрит       | MarketScan                       | 9,38 [5,40–16,30] | 3,72 [2,18–6,35]  | 5,83 [3,93–8,64]  |
|                                     | IMS Health                       | 9,03 [5,99–13,62] | 7,18 [4,69–11,01] | 7,79 [5,61–10,83] |
|                                     | Danish National Patient Registry | 11,7 [8,1–17,1]   | 3,9 [3,1–4,9]     | 5,6 [4,7–7,6]     |
| Псориатический артрит               | MarketScan                       | 1,87 [0,99–3,53]  | 0,89 [0,50–1,59]  | 1,43 [0,91–2,23]  |
|                                     | IMS Health                       | 2,49 [1,55–4,00]  | 2,14 [1,39–3,28]  | 2,10 [1,48–2,97]  |
|                                     | Danish National Patient Registry | 1,7 [1,3–2,3]     | 1,4 [1,1–1,7]     | 1,5 [1,3–1,8]     |
| Ревматоидный артрит                 | MarketScan                       | 2,37 [2,02–2,77]  | 2,16 [1,88–2,49]  | 2,05 [1,84–2,29]  |
|                                     | IMS Health                       | 2,76 [2,40–3,18]  | 2,76 [2,40–3,18]  | 2,72 [2,43–3,04]  |
|                                     | Danish National Patient Registry | 2,1 [1,6–2,8]     | 1,6 [1,3–1,9]     | 1,8 [1,5–2,0]     |

БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЯК – язвенный колит

Данные представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала (ОШ [95% ДИ])

47,02% (n = 16). Средний возраст установления диагноза ВЗК в группах больных ЯК и БК был сопоставим и составил: у мужчин с БК  $38,3 \pm 13,7$  года, у мужчин с ЯК  $40,5 \pm 12,8$  года; у женщин с БК  $37,7 \pm 11,1$  года и у женщин с ЯК  $35,7 \pm 14,0$  года.

Относительная частота основных нозологических форм суставных ВКП в нашей группе пациентов представлена в табл. 1. Наиболее часто среди всех больных ВЗК встречались рентгенонегативные периферические артралгии, которые могли быть единственным проявлением суставного синдрома либо развиваться в дополнение к основной форме поражения суставов. Среди поражений суставов, подтвержденных лучевыми методами диагностики, сакроилеит был самой распространенной нозологической формой как среди всех больных ВЗК, так и в подгруппе ЯК, а у пациентов с БК встречался с той же частотой, что и АС. АС оказался второй по распространенности формой поражения суставов в группах больных ЯК и ВЗК в целом. Псориатический артрит диагностирован только у пациентов с БК.

Боль и нарушение функций суставов предшествовала кишечным симптомам ВЗК у 9 (12,86%)

больных нашей группы: у 8 с БК (22,22% от всех пациентов с БК) и у 1 с ЯК (2,94% от всех больных ЯК).

## Обсуждение

В популяционном французском исследовании [13] уже на момент постановки диагноза БК по крайней мере одно ВКП имели 19,1% пациентов детского возраста (<17 лет) и 3,8% больных в когорте старше 60 лет, а за период наблюдения (1988–2004 годы для пациентов педиатрической когорты и 1988–2006 годы для когорты пациентов пожилого возраста) новые ВКП развились в 29,8 и 5,9% случаев соответственно. По данным американских регистров [14], относительный риск поражения суставов при БК и ЯК значительно повышен (табл. 2). Анализ шведской когорты больных ВЗК [2] показал, что поражение суставов – наиболее частый вид ВКП при ВЗК и, как правило, носит иммуновоспалительный характер.

Вместе с тем в исследовании OASIS (Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study) наиболее распространенными внескелетными проявлениями АС были увеит и ВЗК [16]. Развитие

ВЗК у больных АС было достоверно связано с маркерами повышенной активности АС [16].

Что касается российской популяции больных ВЗК, по данным исследования ESCApe-2 [17], ВКП имелись у 23,4% больных ЯК и у 33,1% пациентов с БК, при этом доминировали периферические артропатии. АС встречался только при БК, поражение периферических суставов при АС у больных БК составляло 7,2%, аксиальных суставов – 9,4%. На долю других артропатий в структуре всех ВКП у больных БК пришлось 53,9% [17]. В нашей группе пациентов Московской области наиболее частым поражением суставов у больных ВЗК (как при ЯК, так и при БК) был сакроилеит (17,65 и 30,56% от всех поражений суставов соответственно). При БК с той же частотой, что и сакроилеит, встречался АС (30,56%), в группе же ЯК АС (в отличие от данных ESCApe-2) тоже регистрировали, но реже (8,82%). Как и в исследовании ESCApe-2 [17], среди суставных поражений преобладали периферические артропатии.

Гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского представляет собой основной центр наблюдения больных ВЗК Московской области. И хотя прямое сравнение данных нашей группы больных с данными многолетних регистров европейских стран и США не вполне корректно, что служит ограничением нашей работы, результаты, полученные в настоящем исследовании, в целом отражают ситуацию с поражением суставного аппарата в популяции больных ВЗК Московской области.

В практическом плане важно отметить, что выраженность суставного синдрома в основном коррелирует с активностью поражения кишечника [6]. Так, у пациентов с активной стадией БК по сравнению с пациентами с неактивным заболеванием значительно чаще встречается периферический артрит (45,1% против 31,3%,  $p=0,016$ ) [2]. Наличие ВКП отражает более агрессивный фенотип заболевания и более высокую потребность в назначении глюкокортикостероидов [13], при этом у пациентов как детского, так и пожилого возраста среди ВКП преобладают поражения кожи и суставов.

Приводим описание клинического наблюдения сочетания БК и АС, осложненного развитием псориатических высыпаний на фоне лечения препаратами моноклональных антител к фактору некроза опухолей- $\alpha$  (анти-ФНО- $\alpha$ ).

### Клиническое наблюдение

Больная Х., 61 год. В 1996 г. в возрасте 47 лет ее стала беспокоить боль в правом голеностопном суставе, по

поводу чего принимала нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне их приема присоединилась абдоминальная боль и жидкий стул, повышение температуры тела до фебрильных цифр. При обследовании впервые установлен диагноз болезни Крона толстой кишки, тяжелая атака, потребовавшая назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС). В качестве поддерживающей терапии применялся месалазин. Рецидивы заболевания повторялись в осенне-зимний период, купировались повторными курсами ГКС, в результате чего сформировалась стероидозависимость. В 2000 г. очередное обострение БК сопровождалось формированием ректо-вагинального свища. С целью подавления активности заболевания и преодоления гормонозависимости в комплекс терапии был включен азатиоприн, выделения из свища прекратились. При следующей атаке БК в 2004 г. была проведена одна инфузия инфликсимаба с клиническим улучшением. По административным причинам лечение генно-инженерными биологическими препаратами не было продолжено. Пациентка принимала азатиоприн, в течение 5 лет наблюдалась клиническая ремиссия, к врачу не обращалась. Осенью 2008 г. в клиническом анализе крови выявлена лейкопения, азатиоприн был отменен. У больной развилась очередная атака БК. В это же время появилась резкая боль в тазобедренных суставах и шейно-грудном отделе позвоночника с ограничением подвижности (рис. 1). С начала 2009 до конца 2010 г. больной проводилась терапия инфликсимабом с выраженной положительной динамикой со стороны кишечных проявлений БК, исчезли боли в периферических суставах и позвоночнике. С конца 2010 до мая 2016 г. принимала поддерживающую терапию сульфасалазином в суточной дозе 2–3 г. В мае 2016 г. развилась очередная атака БК.

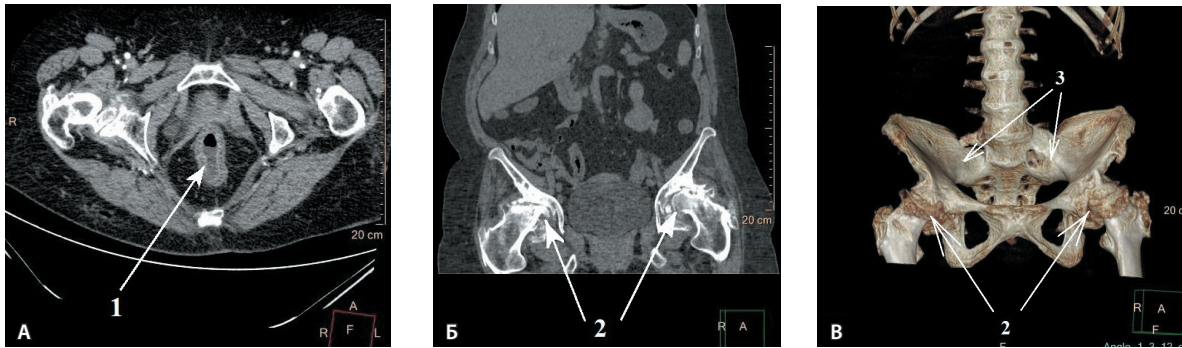
*Колоноскопия* (до купола слепой кишки): просвет купола слепой кишки не деформирован, видимая слизистая розовая, множественные линейные белесые рубцы. Восходящая, поперечная, нисходящая, сигмовидная ободочная кишка: просвет не деформирован, на слизистой множественные линейные белесые рубцы. Прямая кишка: просвет не деформирован, слизистая гиперемирована. В нижеампулярном отделе единичные язвы линейной формы 0,3×0,5 см. Заключение: болезнь Крона, фаза рубцевания.

*Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства* от 17.05.2016 (рис. 2): определяется равномерное циркулярное утолщение стенки прямой кишки и начальных отделов сигмовидной кишки с неравномерным сужением просвета последней. На уровнях сканирования пояснично-крестцового отдела позвоночника определяется равномерное слабовыраженное обызвествление передней продольной



**Рис. 1.** Внешний вид пациентки Х.: выраженные кифотические деформации грудного и шейного отделов позвоночника («поза просителя»)





**Рис. 2.** МРТ-визуализация поражения кишечника (А) и суставов (Б) и трехмерная реконструкция костно-суставного аппарата по данным МРТ (В). Отмечается равномерное циркулярное утолщение стенки прямой кишки с преобладанием в ней жирового компонента (А, стрелка 1); значительное сужение суставной щели левого и отсутствие суставной щели правого тазобедренных суставов; множественные остеофиты головок обеих бедренных костей (Б и В, стрелки 2); отсутствие суставных щелей правого и левого крестцово-позвоночных сочленений (В, стрелки 3)

связки вдоль всего отмеченного отдела позвоночника. Заключение: картина выявленных изменений тонкой и толстой кишки не противоречит диагнозу БК. Данных за острое воспаление и стриктуры не отмечено. Зафиксированные изменения костной ткани более характерны для болезни Бехтерева. Двусторонний коксартроз. Анкилоз крестцово-позвоночных сочленений.

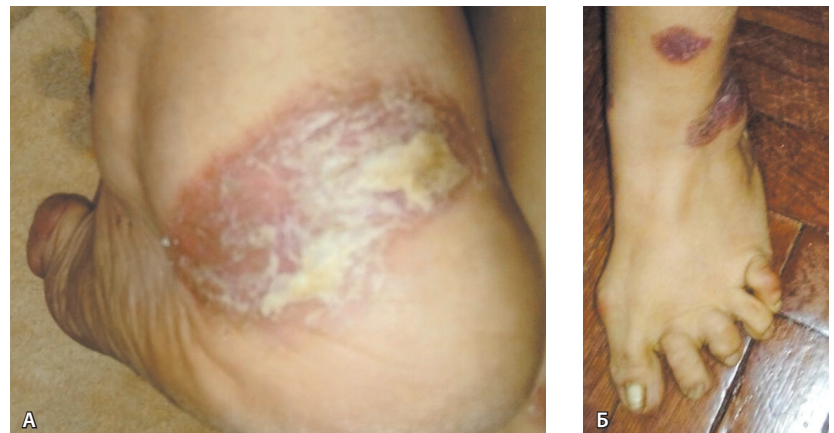
С июня 2016 г. начата терапия цертолизумаба пэголом с положительным клиническим эффектом. В ноябре 2017 г. больная отметила появление бляшек с шелушащейся поверхностью на нижних конечностях (рис. 3). Больная консультирована дерматологом, установлен диагноз распространенного вульгарного псориаза, рекомендовано местное лечение бетаметазоном и салициловой кислотой.

Колоноскопия от 06.02.2018: слепая, восходящая поперечно-ободочная, нисходящая, сигмовидная кишка – без патологии. В области ректосигмоидного перехода – множественные линейные белесоватые рубцы до 0,2 см, просвет кишки не сужен. Прямая кишка: слизистая бледно-розовая, в нижеампулярном отделе участок рыхлой гиперемированной слизистой, сосудистый рисунок несколько обеднен. Заключение: болезнь Крона с активностью в прямой кишке.

МРТ суставов от 14.02.2018: головка бедренной кости с обеих сторон резко уплощена, грубо деформирована, с формированием выраженных костных разрастаний по краям суставной поверхности; контуры ее четкие, неровные; расположена в суставной впадине. Структура и интенсивность сигнала костной ткани проксимального отдела бедренной кости изменена, грубо нарушена за счет разнокалиберных очагов отека. Суставная впадина с обеих сторон углублена, деформирована, с грубыми костными разрастаниями

по краям суставных поверхностей. В полости тазобедренного сустава с обеих сторон избыточное количество внутрисуставной жидкости не выявляется. Заключение: картина грубой деформации тазобедренных суставов у пациента, длительно страдающего болезнью Бехтерева.

Больная консультирована ревматологом, диагноз: анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27(-), двусторонний сакроилеит 4 ст. (анкилоз крестцово-подвздошных сочленений) с внеаксиальными проявлениями. Периферический полиартрит, энтезиты. Асептический некроз головки бедренной кости? Рекомендовано продолжить терапию цертолизумаба пэголом по поддерживающей схеме, к терапии добавить метотрексат в дозе 10 мг в неделю и сульфасалазин 3 г/сут, рассмотреть вопрос об эндопротезировании тазобедренных суставов.



**Рис. 3.** Псориазоподобные высыпания на коже правой (А) и левой (Б) нижних конечностей. Высыпания представлены бляшками розово-красного цвета с четкими границами, шелушением по всей поверхности; серовато-желтыми чешуе-корками, плотно прилегающими к поверхности бляшек (А)



Пациентке проведено оперативное лечение (эндопротезирование обоих тазобедренных суставов). С учетом возникновения на фоне терапии анти-ФНО- $\alpha$  псориаза *de novo* и неэффективности топической терапии в марте 2020 г. рекомендована замена терапии на устекинумаб, который в 2020 г. зарегистрирован в Российской Федерации для лечения БК.

#### Обсуждение клинического наблюдения

Кожные осложнения антицитокиновой терапии встречаются в 22–25% случаев, чаще у женщин, не связаны с активностью заболевания и возникают на фоне любого препарата из группы анти-ФНО- $\alpha$ , применяющихся для лечения БК (инфликсимаб, адалимумаб или цертолизумаба пегол) [18, 19]. Согласно положению ЕССО 6С [6], лечение препаратами анти-ФНО- $\alpha$  может индуцировать парадоксальное воспаление кожи (уровень доказательности 3), которое является класс-специфическим эффектом и обычно разрешается при отмене препарата. К лекарственно индуцированным поражениям кожи относятся: ксероз, экзема, псориазиформный дерматит, псориаз, пальмоплантарный пустулез, алопецию и другие [19]. Обычно они возникают в течение нескольких месяцев – года после начала терапии, в отдельных случаях в течение недели после первой инъекции [19]. При появлении таких осложнений рекомендуется консультация дерматолога, в большинстве случаев возможен контроль данных явлений с помощью местного лечения, а терапия анти-ФНО- $\alpha$  может быть продолжена

(уровень доказательности 3) [6]. Вместе с тем, поскольку этот тип поражений кожи класс-специфичен для препаратов анти-ФНО- $\alpha$ , переключение на другой вид моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  нецелесообразно, и рекомендуется замена генно-инженерной терапии на препарат другого класса: устекинумаб или ведолизумаб [20]. При сочетании БК с поражением суставов и псориазом кожи, псориазическим артритом или при псориазоподобных эффектах препаратов анти-ФНО- $\alpha$  препаратом выбора признан устекинумаб (моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23).

#### Заключение

Суставной синдром у больных ВЗК не только спутник, но и нередко предиктор тяжелого течения, развития осложнений, обычно коррелирует с активностью поражения кишечника. В приведенном клиническом наблюдении суставные проявления болезни Крона возникли еще до манифестации кишечных симптомов, при прогрессировании заболевания их тяжесть вышла на первый план и значительно снижала качество жизни нашей пациентки. Терапия препаратами анти-ФНО- $\alpha$  позволяла контролировать активность как поражения кишки, так и суставного синдрома, однако привела к возникновению медикаментозно-индуцированных кожных проявлений (псориаза), что вызвало смену генно-инженерной антицитокиновой терапии на препарат другого класса. ©

#### Дополнительная информация

##### Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

##### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

##### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при написании данной статьи.

##### Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

#### Литература / References

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- 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.
- Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585–95. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117.
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2702–7. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, Paoluzi P, Vernia P. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17463–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17463.
- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based



- Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
7. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
  8. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2: S253–9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
  9. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7(4):235–41.
  10. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoori M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794–800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000429.
  11. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдуганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуйских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тиммербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;60(2):7–29. doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abduganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigoriev EG, 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, Rumyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. [Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis]. *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2017;59(1):6–30. Russian.]
  12. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдуганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуйских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тиммербулатов 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;59(1):6–30. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abduganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigoriev EG, 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, Rumyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. [Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis]. *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2017;59(1):6–30. Russian.]
  13. Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, Bouguen G, Ley D, Turck D, Templier C, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C, Fumery M; Epimad Group. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2): 394–402. doi: 10.1093/ibd/izy254.
  14. 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.
  15. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6137–46. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6137.
  16. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Blaauw M, Landewé R, van der Heijde D, Van den Bosch F, Dougados M, van Tubergen A. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):633–40. doi: 10.1093/rheumatology/keu388.
  17. Белоусова ЕА, Абдуганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуйских ЕЮ, Головенко АО, Головенко ОВ, Жигалова ТН, Князев ОВ, Куляпин АВ, Лахин АВ, Ливзан МА, Лубянская ТТ, 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. [Belousova EA, Abduganieva DI, Alexeeva OP, Alekseenko SA, Baranovsky AYU, Valuyskikh EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyapin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov YE, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. [Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–63. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.]
  18. Fiorino G, Omodei PD. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease: Two Sides of the Same Coin? *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):697–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv110.
  19. Segal S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):771–87. doi: 10.1007/s40257-017-0296-7.
  20. Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilevici A, Cosgarea I, Corina Șenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(1):31–7. doi: 10.3892/etm.2019.8321.





# Joint lesions in inflammatory bowel diseases: the analysis of the Moscow regional patient registry and a clinical case

O.V. Taratina<sup>1</sup> • E.A. Belousova<sup>1</sup>

**Rationale:** Extraintestinal manifestations (EIM) of an inflammatory bowel disease (IBD) are a sign of its more severe course. Joint lesions are most common among IBD EIM.

**Aim:** To evaluate the prevalence and types of joint lesions in the population of IBD patients of the Moscow region.

**Materials and methods:** We performed a retrospective analysis of medical files of the patients who were admitted to the Moscow Region Inflammatory Bowel Disease Center (MONIKI) for examination and treatment from August 1, 2019, to March 1, 2020. The study included 70 patients with confirmed diagnoses of IBD and confirmed or suspected involvement of the joints.

**Results:** Thirty six of 70 patients with IBD and EIM (51.43%) had been diagnosed with Crohn's disease (CD), and 34 (48.57%) with ulcerative colitis (UC). The CD group included more men ( $n=21$ , 58.33%), whereas their proportion in the UC group was 47.02% ( $n=16$ ). The mean age at CD diagnosis in the UC and CD groups was comparable:  $38.3 \pm 13.7$  years in men with CD and  $40.5 \pm 12.8$  years in men with UC,  $37.7 \pm 11.1$  years in women with CD and  $35.7 \pm 14.0$  in women with UC. The most prevalent among all IBD patients were X-ray negative peripheral arthralgias. Among joint lesions confirmed by radiological diagnostics, sacroileitis was most prevalent both in all IBD patients (24.3%), as well as in the UC group (17.6%), whereas in the CD patients its frequency was the same as that of ankylosing spondyloarthritis (AS)

(30.6% of the cases). AS ranked second in the prevalence of joint lesions in the UC group (8.8%) and all IBD (20%). Psoriatic arthritis was diagnosed only in the CD patients (2/36).

We describe a clinical case of CD with AS, complicated with psoriatic rash, treated with a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alfa (anti-TNF- $\alpha$ ).

**Conclusion:** Peripheral arthropathias were most prevalent among all joint lesions in the group studied. EIM mirror a more aggressive phenotype of the disease and higher glucocorticosteroids requirements. Administration of anti-TNF- $\alpha$  agents allows for the control of both intestinal IBD manifestations and of the joint syndrome. However, drug-associated skin adverse event can occur during treatment with this drug class. In such a case, it is possible to switch the biological therapy to another class of drugs that we have demonstrated with the given clinical example.

**Key words:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, ankylosing spondyloarthritis

**For citation:** Taratina OV, Belousova EA. Joint lesions in inflammatory bowel diseases: the analysis of the Moscow regional patient registry and a clinical case. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):395–402. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-064.

Received 23 October 2020; revised 10 December 2020; accepted 11 December 2020; published online 17 December 2020

**Olesya V. Taratina** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6112-6609>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 245 66 59. E-mail: taratina.o@gmail.com

**Elena A. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Chief of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4523-3337>

## Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent for the publication of her personal medical information and photo content in the Almanac of Clinical Medicine journal.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Authors' contributions

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

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





Оригинальная статья

# Аппаратный способ подготовки биоматериала для фекальной трансплантации

Шедоева Л.Р.<sup>1</sup> • Чашкова Е.Ю.<sup>1</sup> • Карноухова О.Г.<sup>2</sup> • Коган Г.Ю.<sup>2</sup>

**Шедоева Людмила Руслановна** – врач-колопроктолог, мл. науч. сотр. лаборатории реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6525-3522>

✉ 664049, г. Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100, Российская Федерация (ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, колопроктологическое отделение).  
Тел.: +7 (924) 609 12 89.  
E-mail: [cristal608@yandex.ru](mailto:cristal608@yandex.ru)

**Чашкова Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-колопроктолог, вед. науч. сотр., заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

**Карноухова Ольга Геннадьевна** – канд. мед. наук, врач-бактериолог, доцент кафедры патофизиологии и клинической лабораторной диагностики<sup>2</sup>

**Коган Галина Юрьевна** – врач-бактериолог, ассистент кафедры патофизиологии и клинической лабораторной диагностики<sup>2</sup>

**Актуальность.** Сегодня фекальная трансплантация рассматривается как компонент лечения широкого спектра патологических состояний, включая аутоиммунные заболевания (язвенный колит, болезнь Крона, сахарный диабет 1-го типа и инсулинорезистентность, рассеянный склероз, псориаз). Качественная подготовка биоматериала – необходимая процедура, позволяющая в течение длительного времени хранить приготовленный фекальный трансплантат при ультранизких температурных режимах и использовать его по мере необходимости.

**Цель** – оптимизировать способ подготовки биоматериала для фекальной трансплантации и оценить его «выживаемость» в различные временные промежутки в условиях криоконсервации.

**Материал и методы.** Разработано и предложено устройство для подготовки донорского фекального материала для трансплантации (патент Российской Федерации № 2659417 от 02.07.2018). В смеситель устройства помещается фекальный материал донора, собранный утром в день заготовки в стерильный контейнер, растворитель, глицерол, затем содержимое автоматически гомогенизируется в закрытом контуре и пропускается через одноразовый фильтр, к которому присоединен стерильный контейнер-гемакон. Длительное хранение полученного трансплантата обеспечивает заморозка при ультранизких температурных режимах (криоконсервация при -80 °C). Изучали микробный состав полученного нативного субстрата и образцов, подвергшихся криоконсервации, в различные временные интервалы (от 7 до 365 суток).

**Результаты.** Предложенный оригинальный способ позволяет бесконтактно в закрытом контуре приготовить биоматериал для хранения в низкотемпературном режиме для последующей фекальной трансплантации в течение 6–12 месяцев. При анализе фекального трансплантата в различные временные промежутки не обнаружено качественных и количественных различий в микробном составе между нативным материалом донора и свежеприготовленным фильтратом. Приготовленный по оригинальной методике биоматериал сохраняется в течение 12 месяцев.

**Заключение.** Предложенный аппаратный способ подготовки биоматериала для фекальной трансплантации удобен в использовании и позволяет приготовить трансплантат с минимальной внешней микробной контаминацией, в отличие от общепринятого метода подготовки донорского материала путем фильтрации фекальных масс через марлевые или кофейные фильтры с ручным пособием.

**Ключевые слова:** трансплантация фекальной микробиоты, аппаратный способ подготовки биоматериала, выживаемость трансплантата

**Для цитирования:** Шедоева ЛР, Чашкова ЕЮ, Карноухова ОГ, Коган ГЮ. Аппаратный способ подготовки биоматериала для фекальной трансплантации. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):403–11. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-060.

Поступила 05.10.2020; доработана 12.11.2020; принята к публикации 13.11.2020; опубликована онлайн 27.11.2020

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Российская Федерация



**Т**рансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) широко изучают в комплексном лечении метаболического синдрома, заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе воспалительных заболеваний кишечника, неврологических, психических, эндокринных, аутоиммунных и ряда других патологических состояний и заболеваний. По состоянию на 21.10.2020 на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) зарегистрировано 348 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению ТФМ. Доказана эффективность метода в лечении тяжелого рецидивирующего псевдомембранозного колита [1–3]. В некоторых странах Европы, в Америке и Австралии метод ТФМ включен в национальные клинические руководства по лечению клостридиальной инфекции [4–7]. По данным РКИ и отдельных научных исследований, получены как положительные, так и отрицательные результаты в достижении поставленных целей, остается и ряд спорных моментов. До сих пор не определены четкие руководства по технологии подготовки трансплантата, временные точки в процессе сбора, подготовки, хранения фекального материала, отсутствуют данные о материальном и техническом оснащении, кадровом обеспечении, не решен вопрос о сроках хранения приготовленного биоматериала. Поиски «идеального донора» остаются открытым вопросом, в связи с чем ведутся широкие исследования по созданию мультидонорного материала и синтетической микробиоты.

Согласно данным литературы, подготовка фекального трансплантата осуществляется при непосредственном тактильном контакте исследователя с биологическим материалом [8, 9]. Только в одной работе китайских исследователей (В. Сui и соавт., 2015) мы нашли описание способа подготовки трансплантата, при котором фекалии донора смешивают с растворителем блендером, а в дальнейшем после автоматической фильтрации проводится 4-кратное центрифугирование полученного супернатанта для очистки микробиоты от каловых масс. Полученный супернатант использовали для процедуры ТФМ сразу или после криоконсервации. После размораживания исследователи вновь проводили процедуру очистки биоматериала от консерванта, применяя центрифугирование и 3-кратное разведение физиологическим раствором [10]. В опубликованных статьях нет конкретных данных о необходимом количестве или объеме фекального материала для подготовки суспензии к трансплантации. В некоторых исследованиях был определен минимальный вес фекалий в 25–50 г [11, 12], другие авторы использовали фекальные массы

весом до 250 г [13]. Большинство исследователей для подготовки фекальной суспензии применяли от 50 до 100 г каловых масс донора [9, 12–19]. В дальнейшем схема подготовки материала для фекальной трансплантации обычно не имеет принципиальных различий и заключается в следующем: свежие фекальные массы при помощи шпателя или бытового блендера смешиваются с разбавителем до гомогенного состояния [11–19]. Чаще всего в качестве растворителя используют стерильный физиологический раствор (0,9% раствор хлорида натрия), питьевую воду, молоко, йогурт и т.д. [8]. Однако объем используемого разбавителя тоже находится в широком диапазоне – от 150 до 500 мл [11–19] – и определяется конкретным исследователем [6]. Добавление 10% глицерола в качестве криопротектора к фекальной суспензии дает возможность хранить биоматериал в морозильной камере в течение длительного периода. Криоконсервацию проводят путем добавления криопротектора с последующей заморозкой при температуре -80 °C [11, 12, 16, 17, 19].

К недостаткам распространенного способа подготовки биоматериала следует отнести прежде всего необходимость непосредственного, прямого тактильного, обонятельного и зрительного контакта исследователя с фекальными массами, что может спровоцировать развитие у него психоэмоциональных физиологических рефлексов (тошнота, рвота, диспепсия и т.п.). Другие важные недостатки данного метода – продолжительный временной интервал процесса гомогенизации, длительный период фильтрации биоматериала через марлевые или кофейные фильтры, что неизбежно приводит к внешней микробной контаминации готовящегося трансплантата.

Процедура подготовки фекального фильтра предполагает применение дополнительных средств защиты при работе с биоматериалом и специально выделенного помещения (согласно требованиям СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

Для процедуры фекальной трансплантации возможно применение нативного трансплантата (готовится непосредственно перед процедурой ТФМ) и замороженного, который может храниться определенное время при ультранизких температурных режимах. Криоконсервация приготовленной фекальной суспензии позволяет создать необходимый резерв материала и использовать его



по мере необходимости, а также транспортировать на дальние расстояния, соблюдая температурный режим.

В 2012 г. в США основан некоммерческий фонд OpenBiome [20], который оказывает помощь людям, страдающим от тяжелой формы рецидивирующей диареи, вызванной антибиотикоустойчивым штаммом *Clostridium difficile*. Фонд OpenBiome создал первый в США банк замороженных фекальных образцов для лечения пациентов методом фекальной трансплантации. Подобные банки замороженных фекальных образцов существуют в ряде стран Европы, Австралии и Китае под названием tfmBank [10]. Следует отметить, что только в китайском tfmBank используют обогащенную микробиоту, подготовленную методом автоматической очистки. Исследования, проведенные T. Zhang и соавт. [21], выявили положительную корреляцию между массой фекалий и количеством полученной методом фильтрации обогащенной микробиоты (95% доверительный интервал 0,61–0,68,  $p < 0,0001$ ). Авторы показали разницу в частоте побочных эффектов после проведения ТФМ в зависимости от метода приготовления биоматериала (ручной или автоматический): у пациентов с язвенным колитом – 38,7 против 12,3% ( $p < 0,001$ ), у пациентов с болезнью Крона – 21,7 против 4,26% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Кроме того, отмечена достоверная разница в частоте повышения температуры тела после процедуры ТФМ – в 19,35% случаев в группе, которой вводили биоматериал, подготовленный ручным методом, против 5,15% случаев у пациентов в группе, где биоматериал был подготовлен без ручного пособия ( $p < 0,001$ ).

Цель настоящей работы – оптимизировать способ подготовки биоматериала для фекальной трансплантации и оценить его «выживаемость» в различные временные промежутки в условиях криоконсервации.

## Материал и методы

В 2017 г. сотрудниками ФГБНУ ИНЦХТ разработано устройство [22], позволяющее в течение непродолжительного промежутка времени бесконтактно в закрытом контуре подготовить фекальный трансплантат для длительного хранения (рис. 1). Устройство для подготовки донорского фекального материала к трансплантации содержит камеру смешивания, соединенную с емкостью для раствора, с насосом для подачи раствора в камеру, механизмом перемещения полученной смеси из камеры смешивания в фильтрующий элемент и блок управления, соединенный с каждым элементом устройства.

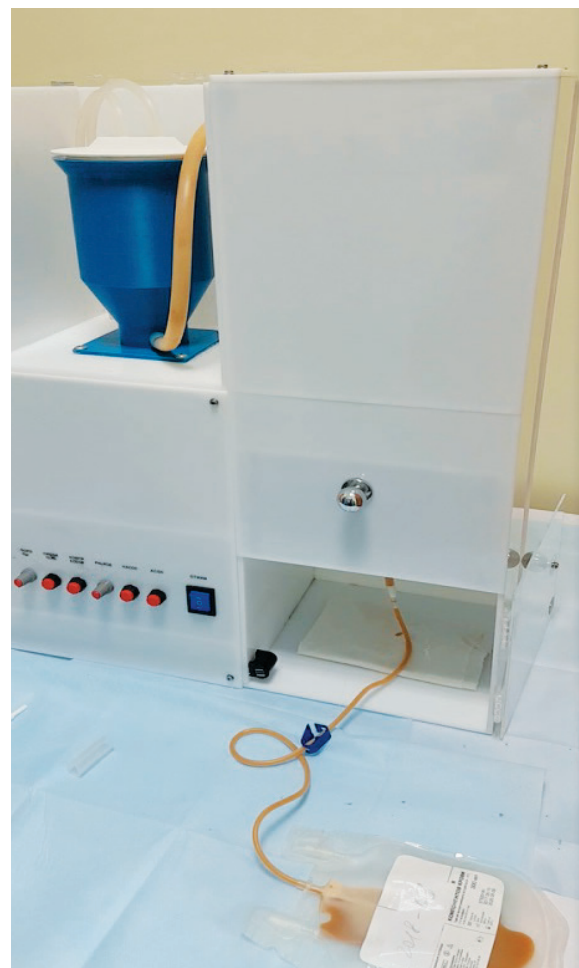


Рис. 1. Устройство для подготовки донорского фекального материала к трансплантации

Подготовка фекального материала для трансплантации выполняется следующим образом: вся порция утренней дефекации донора естественным образом собирается в стерильный пластиковый контейнер с крышкой и в течение  $\leq 3$  часов транспортируется в лабораторию. В исследовании приняли участие 10 здоровых волонтеров в качестве потенциальных доноров. На электронных весах взвешивается контейнер с биоматериалом, вес каловых масс рассчитывается как разница между общей массой контейнера и весом пустого контейнера. Для подготовки суспензии полученный биоматериал выкладывается в камеру смешивания, куда автоматически поступает стерильный раствор в необходимом количестве, объем которого зависит от массы нативного материала. В качестве растворителя используется 0,9% стерильный физиологический раствор. В среднем необходимо 300–350 мл растворителя для подготовки трансплантата общим



## Выживаемость фекального трансплантата в условиях криоконсервации

| Вид микроорганизмов                                                | 0-е сутки, свежеприготовленный нативный субстрат (n=10) | Криоконсервация  |                   |                   |                    |                    |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                    |                                                         | 7-е сутки (n=10) | 30-е сутки (n=10) | 90-е сутки (n=10) | 180-е сутки (n=10) | 365-е сутки (n=10) |
| Бифидобактерии, lg КОЕ/г                                           | 10,0 (10,0–10,0)                                        | 7,0 (6,0–8,0)    | 9,0 (6,0–10,0)    | 10,0 (8,0–10,0)   | 10,0 (10,0–10,0)   | 10,0 (10,0–10,0)   |
| Лактобактерии, lg КОЕ/г                                            | 9,0 (7,0–9,0)                                           | 9,0 (9,0–9,0)    | 9,0 (7,0–9,0)     | 7,0 (7,0–9,0)     | 7,0 (7,0–9,0)      | 7,0 (7,0–8,0)      |
| Энтерококки, lg КОЕ/г                                              | 7,0 (7,0–7,0)                                           | 7,0 (7,0–7,0)    | 7,0 (7,0–7,0)     | 0 (0–0)           | 7,0 (5,0–9,0)      | 4,5 (0–7,0)        |
| Клостридии, lg КОЕ/г                                               | 0 (0–7,0)                                               | 3,5 (0–7,0)      | 0 (0–7,0)         | 0 (0–0)           | 3,0 (0–7,0)        | 0 (0–0)            |
| Кишечная палочка (общее количество), lg КОЕ/г                      | 8,6 (8,6–8,6)                                           | 8,6 (8,6–8,6)    | 8,6 (8,6–8,6)     | 4,6 (3,2–5,5)     | 8,6 (8,6–8,6)      | 6,18 (5,0–8,6)     |
| Лактозоотрицательные кишечные палочки, % Me                        | 15,0 (5,0–50,0)                                         | 30,0 (0,0–40,0)  | 57,0 (5,0–70,0)   | 0 (0–0)           | 5,0 (0–20,0)       | 0 (0–0)            |
| Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью, lg КОЕ/г | 10,0 (10,0–10,0)                                        | 10,0 (10,0–10,0) | 10,0 (10,0–10,0)  | 0 (0–0)           | 10,0 (10,0–10,0)   | 0 (0–0)            |
| Кокковые формы в общей сумме микробов, % Me                        | 10,0 (10,0–10,0)                                        | 10,0 (10,0–10,0) | 10,0 (10,0–10,0)  | 0 (0–0)           | 10,0 (10,0–10,0)   | 10,0 (10,0–10,0)   |
| Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> , lg КОЕ/г                | 0 (0–3,0)                                               | 0 (0–3,0)        | 0 (0–3,0)         | 0 (0–3,0)         | 0 (0–3,0)          | 0 (0–0)            |

n – количество образцов

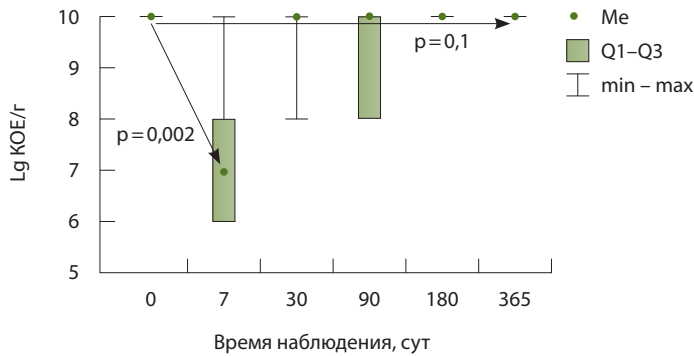
Результаты выживаемости отдельных микроорганизмов представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями – Me (Q1–Q3). Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) отражена на графиках

объемом до 300 мл, примерно 50 мл физиологического раствора идет на заполнение «мертвого пространства» – просвета трубок для подачи раствора. Перед центрифугированием в контейнер с биоматериалом добавляется 3 мл 10% раствора стерильного глицерола в качестве криопротектора. Смешивание компонентов до гомогенного состояния проводится на средних оборотах в течение 60 с. Затем компрессор пропускает полученную суспензию через фильтр одноразового использования, представляющий собой синтетическую сетку галунного плетения (фильтровая сетка) П64 (64 проволоки-основы на 1 дм сетки) для фильтрации частиц 0,1–0,25 мм и выше в цилиндр, к которому присоединяется стерильный гемакон объемом 300 мл, выдерживающий криоконсервацию  $-80^{\circ}\text{C}$ . Пассивное заполнение гемакона происходит в течение 20–30 минут. Таким образом, процесс подготовки от момента сбора биоматериала и до получения конечного готового продукта занимает не более 60 минут. Готовый биоматериал для трансплантации подвергается криозаморозке и дальнейшему хранению при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  в течение 6–12 месяцев в морозильной камере.

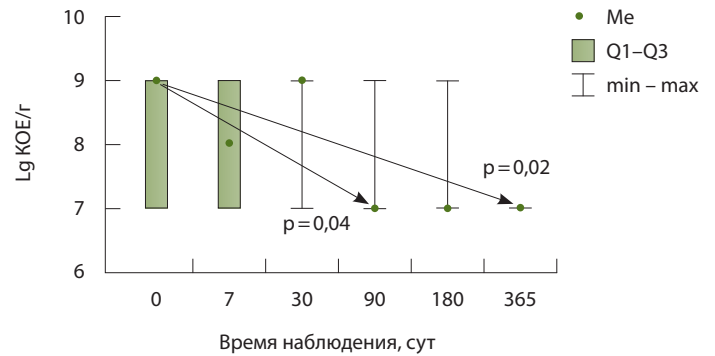
«Выживаемость» подготовленного аппаратным методом фекального материала (то есть сохранение видового и количественного состава микроорганизмов по сравнению с исходным материалом) оценена на основании анализа результатов его бактериологического исследования в динамике: в день сдачи материала (0-й день – нативный фильтрат, не подвергшийся замораживанию) и далее в условиях криоконсервации через 7 дней, 1 месяц (30 суток), 3 месяца (90 суток), 6 месяцев (180 суток) и 12 месяцев (365 суток). Для этого из каждого заполненного гемакона с фекальным фильтратом проводился забор материала в 6 маркированных стерильных пробирок конической формы с интегрированной крышкой типа Eppendorf объемом 1,5 мл. Таким образом, от каждого донора исследовано по 6 образцов.

Изучение качественного и количественного состава микробиоты фекального трансплантата проводилось согласно методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза», утвержденным Министерством здравоохранения СССР 14.04.1997 и актуализированным 01.02.2020 на базе лаборатории клинической микробиологии Научно-исследовательского

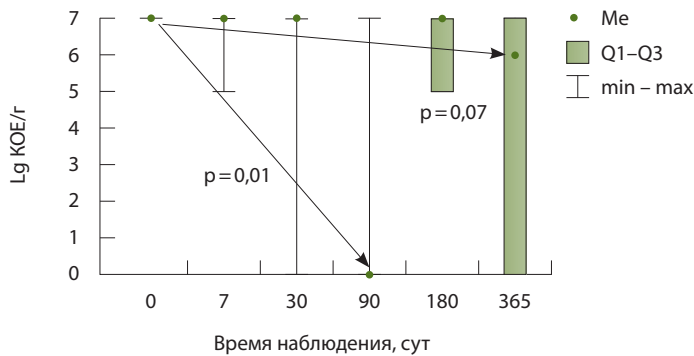




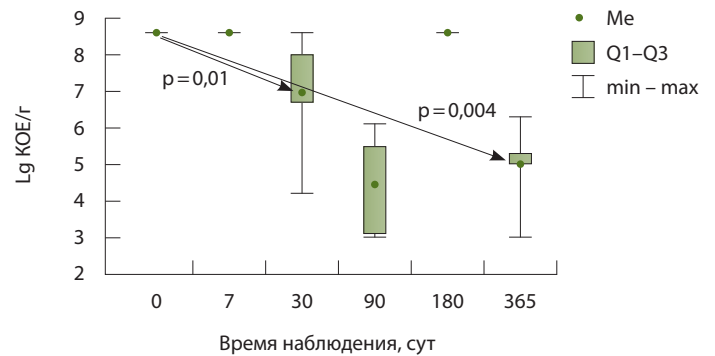
**Рис. 2.** Бифидобактерии (в условиях криоконсервации способны сохранять жизнеспособность до 365 суток)



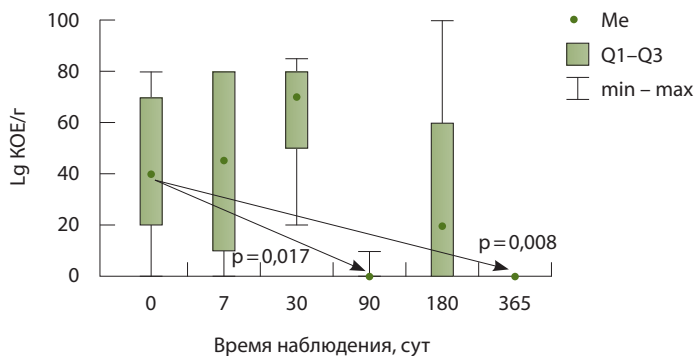
**Рис. 3.** Лактобактерии (в течение первого месяца хранения остаются в неизменном количественном составе, к 90-м суткам отмечается снижение медианы с 9,0 до 7,0 Lg KOE/g, на этом уровне они сохраняются в течение года в условиях криоконсервации)



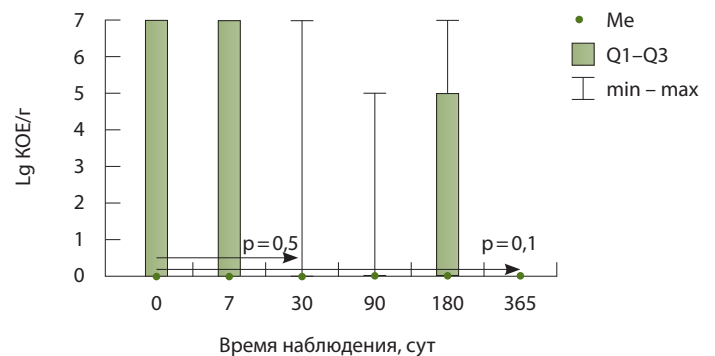
**Рис. 4.** Энтерококки (способны оставаться в неизменном количественном составе при ультранизких температурных режимах до 180 суток, в последующем отмечается снижение их концентрации)



**Рис. 5.** *E. coli* (концентрация *E. coli* в замороженном фильтрате не изменяется при хранении до 6 месяцев (180 суток), при дальнейшем хранении происходит достоверное снижение концентрации)



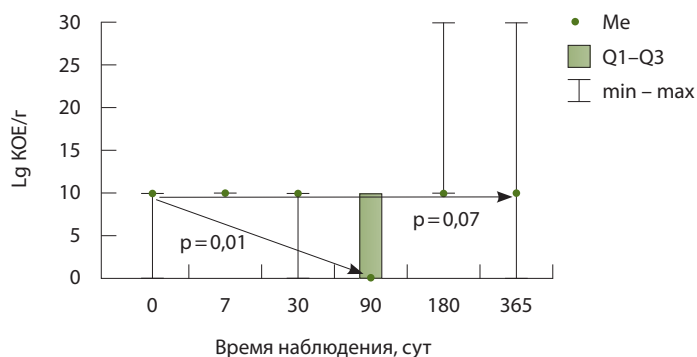
**Рис. 6.** Лактозоотрицательные кишечные палочки (микроорганизмы, наиболее чувствительные к ультранизким температурным режимам, их концентрация в фекальном фильтрате достоверно снижается к 7-м суткам)



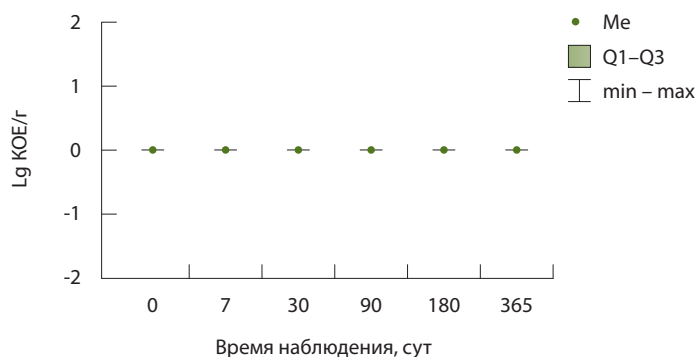
**Рис. 7.** Клостридии (концентрация клостридий в условиях криоконсервации -80 °С снижается к 180-м суткам (6 месяцев), к 365-м суткам они не обнаруживаются)

института биомедицинских технологий  
ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (лицензия № 38.ИЦ.06.001.Л.000001.0108 от 14.01.2008, срок действия – бессрочно) путем посева соответствующих десятикратных разведений

фекального фильтрата на питательные среды – Эндо, Плоскирева, кровяной агар, желточно-солевой агар, энтерококк-агар, лактоагар, среды Вильсона – Блера, Блаурокка, Сабуро. После инкубации в течение 24–48 часов в аэробных



**Рис. 8.** Кокковые формы микробов (показали криопротективные свойства при длительном хранении при температуре -80 °С, их количество к 365-м суткам не изменилось)



**Рис. 9.** Дрожжеподобные грибы рода *Candida* (в исследованном фекальном фильтрате не обнаружены)

и анаэробных условиях подсчитывали число типичных колоний для каждого вида микроорганизмов, определяли колониеобразующие единицы (КОЕ) и рассчитывали их десятичный логарифм (lg КОЕ). Проводилась идентификация выделенных культур с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

Протокол данного исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБНУ ИНЦХТ (протокол № 5 от 18.07.2018).

Для статистической обработки полученных результатов использовали программный пакет Statistica 10.0 для Windows. Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проводили по критерию Манна – Уитни, Вилкоксона. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты «выживаемости» полученных образцов фильтрата обобщены в таблице. В ходе анализа выяснилось, что один из основных видов микроорганизмов нормофлоры – бифидобактерии – сохраняется в условиях криоконсервации при температуре -80 °С в течение 365 суток (12 месяцев) (рис. 2). Однако лактобактерии оказались менее устойчивыми к ультранизким температурным режимам: было отмечено, что в течение 30 суток они остаются в неизменном количественном составе, но к 90-м суткам отмечается снижение медианы с 9,0 до 7,0 lg КОЕ/г, на этом уровне они сохраняются к 365-м суткам (рис. 3), что не имеет клинического значения, поскольку укладывается в рамки нормальных показателей для взрослого человека. Другие представители нормальной микрофлоры кишечника – энтерококки и кишечная палочка *E. coli* (рис. 4, 5), в том числе кишечная палочка со сниженной ферментативной

активностью, достоверно сохраняются в условиях криоконсервации в течение 180 суток, затем при более длительном хранении (к 365-м суткам) происходит снижение их концентрации. Представитель условно-патогенной флоры – лактозоотрицательная кишечная палочка – оказалась более чувствительной к низким температурным режимам: снижение ее количества отмечено уже к 7-м суткам (рис. 6), что косвенным образом позволяет предположить более низкую вероятность развития дисбиотических нарушений после фекальной трансплантации при длительном хранении фильтрата. Концентрация клостридий в целом в условиях криоконсервации также снижается к 180-м суткам (6 месяцев), и к 365-м суткам они не выявляются (рис. 7). Кокковые формы микробов, которые тоже относятся к представителям условно-патогенных микроорганизмов, показали криопротективные свойства при длительном хранении при температуре -80 °С, о чем свидетельствует их неизменное количество к 365-м суткам (рис. 8). Грибы рода *Candida* в исследованном материале обнаружены не были (рис. 9).

Анализ микробного состава свежеприготовленного нативного фильтрата микробиоты (0-й день) и каловых масс донора перед подготовкой трансплантата качественных и количественных различий не выявил.

Чувствительность выделенных микроорганизмов донорского биоматериала, в частности *E. coli* и энтеробактерий, к антибиотикам групп цефалоспоринов, полусинтетических пенициллинов, карбапенема, аминогликозидов, фторхинолонов, наиболее часто применяемых в клинической практике, достигала 100%. Резистентность к исследуемым микроорганизмам выявлена у амоксициллина в сочетании



с клавулановой кислотой, который имеет ограниченное применение в гастроэнтерологии и колопроктологии.

Таким образом, проведенное исследование позволило констатировать следующее:

- аппаратный метод подготовки биоматериала к фекальной трансплантации удобный, непродолжительный по времени и минимизирует контакт с внешней средой;
- качественных и количественных различий в микробном составе между каловыми массами донора и свежеприготовленным фильтратом обнаружено не было;
- подготовленный по оригинальной методике биоматериал может храниться в «банке» микробиоты до 12 месяцев, однако оптимальным по микробному составу следует считать трансплантат со сроком хранения до 6 месяцев.

В связи с высокой чувствительностью исследованных микроорганизмов трансплантата к антибиотикам широкого спектра действия после выполнения процедуры ТФМ рекомендуется избегать назначения антибактериальной терапии.

## Обсуждение

В настоящее время доказана роль «аномального» микробиома (дисбиоза) в патогенезе многих заболеваний и расстройств [23]. Результаты опубликованных РКИ показывают многообещающую эффективность ТФМ и, соответственно, определяют необходимость разработки национальных стандартизованных протоколов, включающих все этапы процедуры и правовые аспекты. Подобный консенсус опубликован экспертами стран Европы, Северной Америки и Австралии [24], однако некоторые позиции остаются спорными. В частности, в ряде исследований предлагаются сроки хранения фекального фильтрата до 2 лет, но уровень доказательности сами авторы признают низким. В экспериментальном исследовании Z.D. Jiang и соавт. (2017) [25] замороженные и лиофилизированные продукты для ТФМ хранили до 7 месяцев без потери видового и количественного состава микробиоты и терапевтической

эффективности. Исследователи полагают, что предложенная экспериментальная модель на животных может быть полезна для изучения стабильности микробиоты человека, предназначенной для ТФМ. В нашем исследовании мы оценивали выживаемость трансплантата в течение 365 дней (12 месяцев). Оптимальным считаем 6-месячный образец, хотя возможно применение подготовленного материала в течение года при хранении в условиях криоконсервации ( $-80^{\circ}\text{C}$ ). Дальнейшее хранение нецелесообразно вследствие обеднения нормофлоры полученного биоматериала за счет кишечной палочки и энтерококков.

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, показали: предложенный аппаратный способ подготовки биоматериала для фекальной трансплантации удобен и несложен в выполнении, позволяет приготовить трансплантат в условиях, минимизирующих внешнюю микробную контаминацию, обеспечить оптимальный срок хранения и безопасность подготовленного субстрата.

## Заключение

Большое количество опубликованных за последние 5 лет статей, посвященных ТФМ, в том числе результатов РКИ, отражает растущий интерес к изучению микробиоты человека и методам ее коррекции. Несомненно, аппаратный способ подготовки фекального трансплантата представляется более приемлемым в условиях современных технологий по сравнению с общепринятым методом подготовки донорского материала путем фильтрации фекальных масс через марлевые или кофейные фильтры с ручным пособием. Очевидно также, что в ближайшем будущем будут предложены протоколы стандартизации и внедрены в клиническую практику прогрессивные методики процедуры ТФМ. Впервые в Российской Федерации разработан и зарегистрирован бесконтактный аппаратный метод подготовки биоматериала для проведения процедуры фекальной трансплантации. ☞

## 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

Л.Р. Шедоева – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, непосредственное участие в подготовке фекального фильтрата, анализ и обработка материала, написание текста статьи; Е.Ю. Чашкова – концепция статьи, поиск и анализ литературы, анализ и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, финальное утверждение рукописи; О.Г. Карноухова –

проведение бактериологического исследования, обработка полученных результатов, редактирование текста; Г.Ю. Коган – проведение бактериологического исследования, обработка полученных результатов микробиологического исследования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



## Литература / References

- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407–15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037.
- Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, Alm EJ, Gevers D, Russell GH, Hohmann EL. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1515–22. doi: 10.1093/cid/ciu135.
- Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, Sanguinetti M, Gasbarrini A. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):835–43. doi: 10.1111/apt.13144.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–98; quiz 499. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, Scanzani J, Chast F, Batista R, Joly F, Joly AC, Collignon A, Guery B, Beaugerie L; French Group of Faecal microbiota Transplantation (FGFT). Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):242–7. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.017.
- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloï M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferrì F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569–80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, Moore T, Wu G. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015;149(1):223–37. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.
- Шелыгин ЮА, Головенко ОВ, Головенко АО, Сухина МА. Трансплантация фекальной микробиоты – перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы). *Колопроктология*. 2015;4(54):65–73. [Shelygin UA, Golovenko OV, Golovenko AO, Sukhina MA. [Fecal microbiota transplantation – perspectives of use in bowel diseases (review)]. *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2015;4(54):65–73. Russian.]
- Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehata V, Narang V, Singh T, Singh Pannu A. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(10):1311–7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz060.
- Cui B, Li P, Xu LJ, Peng Z, Zhao Y, Wang H, He Z, Zhang T, Ji G, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation is an effective rescue therapy for refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Cell Signal*. 2015;2:757. doi: 10.14800/ics.757.
- Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):46–53. doi: 10.1111/apt.13009.
- Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, Ramesh MS; PUNCH CD Investigators. Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):596–602. doi: 10.1093/cid/civ938.
- Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, Kuwahara-Arai K, Haga K, Shibuya T, Hiramatsu K, Watanabe S. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):116–25. doi: 10.1097/MIB.0000000000000975.
- Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflo A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110–8.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102–9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
- Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1218–28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
- Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, Katsikeros R, Makanyanga J, Campaniello MA, Mavran-gelos C, Rosewarne CP, Bickley C, Peters C, Schoeman MN, Conlon MA, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(2):156–64. doi: 10.1001/jama.2018.20046.
- Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, Wagner M, Stadlbauer V, Eherer A, Hoffmann KM, Deutschmann A, Reicht G, Reiter L, Slawitsch P, Gorkiewicz G, Högenauer C. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):67–77. doi: 10.1111/apt.14387.
- Hamilton MJ, Weingarten AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):761–7. doi: 10.1038/ajg.2011.482.
- OpenBiome [Internet]. Available from: <http://www.openbiome.org>.
- Zhang T, Lu G, Zhao Z, Liu Y, Shen Q, Li P, Chen Y, Yin H, Wang H, Marcella C, Cui B, Cheng L, Ji G, Zhang F. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening. *Protein Cell*. 2020;11(4):251–66. doi: 10.1007/s13238-019-00684-8.
- Апарцин КА, Кулундуков АА, Чашкова ЕЮ, авторы; ФГБНУ ИНЦХТ, ФГБУН ИНЦ СО РАН, патентообладатели. Устройство для подготовки донорского фекального материала к трансплантации. Пат. 2659417 Рос. Федерация. Оpubл. 02.07.2018. [Aparsin KA, Kulundukov AA, Chashkova EYu, inventors; FGBNU INTSKHT, FGBUN INTS SO RAN, assignees. A device for preparing donor fecal material for transplantation. Russian Federation patent 2659417. 2018 Jul 2.]
- Dupont HL, Jiang ZD, Dupont AW, Utay NS. The intestinal microbiome in human health and disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2020;131:178–97.
- Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullah BH, Allegretti JR, Kassam Z, Putignani L, Fischer M, Keller JJ, Costello SP, Sokol H, Kump P, Satokari R, Kahn SA, Kao D, Arkkila P, Kuijper EJ,





Vehreschild MJG, Pintus C, Lopetuso L, Mascucci L, Scaldaferri F, Terveer EM, Nieuw-dorp M, López-Sanromán A, Kupcinkas J, Hart A, Tilg H, Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal

microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68(12):2111–21. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548.

25. Jiang ZD, Alexander A, Ke S, Valilis EM, Hu S, Li B, DuPont HL. Stability and efficacy of fro-

zen and lyophilized fecal microbiota transplant (FMT) product in a mouse model of *Clostridium difficile* infection (CDI). *Anaerobe*. 2017;48:110–4. doi: 10.1016/j.janaerobe.2017.08.003.

## The hardware method of biomaterial preparation for fecal transplantation

L.R. Shedoeva<sup>1</sup> • E.Yu. Chashkova<sup>1</sup> • O.G. Karnoukhova<sup>2</sup> • G.Yu. Kogan<sup>2</sup>

**Background:** Nowadays fecal transplantation (FT) is considered as a component of the treatment for a wide range of disorders, including autoimmune diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease, type 1 diabetes mellitus and insulin resistance, multiple sclerosis, psoriasis). High-quality preparation of the biomaterial is a necessary procedure that allows for long-time storage of the prepared fecal transplant at ultralow temperature conditions and its use as needed.

**Aim:** To optimize the method of preparation of the biomaterial for fecal transplantation and to evaluate its "survival" at different time points under cryopreservation conditions.

**Materials and methods:** A device for the preparation of donor fecal material for transplantation has been developed and proposed (the Russian Federation patent No. 2659417 from July 2, 2018). Donor fecal material (collected in a sterile container on the same day of preparation in the morning), the solvent, and glycerol are homogenized automatically in the closed loop device and passed through a disposable filter with attached sterile hemocon container. Freezing at ultralow temperature (cryopreservation at -80 °C) allows for long time storage of this fecal graft. We studied the microbial composition of the obtained native substrate and samples that were cryopreserved at different time points (7 to 365 days).

**Results:** The proposed original method makes it possible to prepare the biomaterial for storage at

a low temperature mode without any contact, in a closed loop, for subsequent fecal transplantation within 6–12 months. The analysis of the fecal transplant at different time points has shown no qualitative and quantitative differences in the microbial composition between the native donor material and the freshly prepared filtrate. The biomaterial prepared according to the original method is stable for 12 months.

**Conclusion:** The proposed hardware method for preparing the biomaterial for fecal transplantation is easy to use and allows for the preparation of a graft with minimal external microbial contamination, in contrast to the conventional method of donor material preparation by filtering fecal matter through gauze or coffee filters with manual assistance.

**Key words:** fecal microbiota transplantation, hardware method of preparing fecal transplant, fecal transplant survival

**For citation:** Shedoeva LR, Chashkova EYu, Karnoukhova OG, Kogan GYu. The hardware method of biomaterial preparation for fecal transplantation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):403–11. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-060.

Received 5 October 2020; revised 12 November 2020; accepted 13 November 2020; published online 27 November 2020

**Liudmila R. Shedoeva** – MD, Coloproctologist, Junior Research Fellow, Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6525-3522>  
✉ 100 mikrorayon Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russian Federation (Regional Order "Badge of Honor" Clinical Hospital, Coloproctology Department, 9<sup>th</sup> floor). Tel.: +7 (924) 609 12 89. E-mail: cristal608@yandex.ru

**Elena Yu. Chashkova** – MD, PhD, Coloproctologist, Leading Research Fellow, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

**Olga G. Karnoukhova** – MD, PhD, Bacteriologist, Associate Professor, Chair of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics<sup>2</sup>

**Galina Yu. Kogan** – MD, Bacteriologist, Assistant, Chair of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics<sup>2</sup>

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

L.R. Shedoeva, the paper concept and design, literature search and analysis, data analysis and management, text writing; E.Yu. Chashkova, concept of the paper, literature search and analysis, data analysis and management, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; O.G. Karnoukhova, bacteriological study, management of the results, text editing; G.Yu. Kogan, bacteriological study, management of the microbiological results. 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.

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University; 1 Krasnogo Vosstaniya ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation



Клинические наблюдения

# Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения

Никитин И.Г.<sup>1,2</sup> • Ильченко Л.Ю.<sup>1,3,4</sup> • Федоров И.Г.<sup>1,5</sup> • Тотолян Г.Г.<sup>1</sup>

**Никитин Игорь Геннадиевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета<sup>1</sup>; директор<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

✉ 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 161 57 27. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

**Ильченко Людмила Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета<sup>1</sup>; вед. науч. сотр. лаборатории моделирования иммунобиологических процессов<sup>3</sup>; вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

**Федоров Илья Германович** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета<sup>1</sup>; заведующий гастроэнтерологическим отделением<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>

**Тотолян Гаяне Гургеновна** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5845>

COVID-19 (coronavirus disease 2019 – заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019) по-прежнему представляет собой угрозу для мирового общественного здравоохранения. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) пациенты с метаболическими нарушениями и хроническими заболеваниями. Среди возможных факторов органичного повреждения рассматривается системное гипериммунное воспаление вследствие «цитокинового шторма», цитопатические эффекты, гипоксия, лекарственная токсичность и др. Кроме того, SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных сосудов ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors – рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2), вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, повышение проницаемости, нарушение микроциркуляции, развитие сосудистой тромбофилии и тромбообразование. Диагноз COVID-19 подтверждается при выявлении РНК SARS-CoV-2 в биологических средах и антител в сыворотке крови. При данной инфекции регистрируются лейкопения и тромбоцитопения, повышение С-реактивного белка, ферритина, активности лактатдегидрогеназы, D-димера. Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен и, по-видимому, обусловлен возможной пролиферацией гепатоцитов, повреждением печени в ответ на системное воспаление, развитием лекарственной гепатотоксичности. Приводим клинический случай развития лекарственного гепатита у пациента с COVID-19 на фоне приема тоцилизумаба – препарата, ингибирующего рецептор интерлейкина-6.

Длительно сохраняющаяся гиперферментемия после прекращения терапии, по-видимому, обусловлена замедленным периодом полувыведения тоцилизумаба, оказывающего влияние на окислительно-восстановительную систему цитохромов печени. Пациенты с хроническими заболеваниями печени более уязвимы к клиническим последствиям COVID-19, поскольку при данной инфекции нередко наблюдаются гипоксия и гипоксемия вследствие тяжелого течения пневмонии или «цитокинового шторма». Кроме того, пациенты с уже установленным диагнозом цирроза печени подвержены высокому риску заболеваемости и смерти в связи с более высокой восприимчивостью к инфекциям, прежде всего, из-за наличия системного иммунодефицита, что было показано во втором клиническом наблюдении. Наличие декомпенсированного цирроза печени определяет не только повышенный риск развития более тяжелых форм COVID-19, но и прогрессирование собственно хронического заболевания печени. Для достижения эффективных результатов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 существенное значение имеет тщательное клиническое мониторирование, персонализированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса, межлекарственных взаимодействий.

**Ключевые слова:** коронавирус; заболевание, вызванное новым коронавирусом; поражение печени, клинические случаи

**Для цитирования:** Никитин ИГ, Ильченко ЛЮ, Федоров ИГ, Тотолян ГГ. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):412–21. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-053.

Поступила 09.08.2020; доработана 07.10.2020; принята к публикации 12.10.2020; опубликована онлайн 30.10.2020

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

<sup>2</sup> ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН»; 108819, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 8–1, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5А/1, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» ДЗМ; 115516, г. Москва, ул. Бакинская, 26, Российская Федерация



**В**спышка неизвестной пневмонии, начавшаяся в конце декабря 2019 г. в Китае, стала причиной развития чрезвычайной ситуации в мировом здравоохранении – пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) [1, 2]. В связи с этим 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила данной инфекции официальное название: SARS-CoV-2-инфекция, или COVID-19 (corona virus disease 2019).

Новый коронавирус – антропозоонозный (?), одноклеточный, содержащий РНК-вирус. Относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Филогенетический анализ SARS-CoV-2 установил тесную связь с изолятом SARS-подобного коронавируса летучих мышей BM48-31/BGR/2008 (идентичность – 96%), которые, по-видимому, служат резервуаром SARS-CoV-2 и через промежуточных хозяев осуществляют переход от млекопитающих к человеку [3]. Обсуждается химерное происхождение данного вируса.

Накапливается информация о патогенезе новой коронавирусной инфекции [4, 5]. Взаимодействие рецепторсвязывающего домена (receptor-binding domain – RBD) белка S («белковый шип», от англ. spike – «шип»), который расположен на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors – ACE2) – ключевой фактор вирулентности, играющий важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетки [6]. ACE2 обнаружены в альвеолах, эндотелии сосудов, железистых клетках эпителия желудка, энтеро- и колоноцитах, подоцитах, клетках проксимальных канальцев почек, холангиоцитах (значительно реже – в гепатоцитах) и, по-видимому, становятся основными мишенями SARS-CoV-2 [6].

При инфицировании и распространении в организме нового коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции («цитокиновый шторм»), вызванной синтезом значительного (аномального) количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.) в крови [7], что приводит к окислительному стрессу, выраженному воспалению в легких, гипоксемии, гипоксии, развитию острого респираторного дистресс-синдрома, коллапсу кровообращения и полиорганной кислородной недостаточности [8]. Кроме того, SARS-CoV-2, взаимодействуя с ACE2, локализованными

в эндотелии кровеносных сосудов, усиливает эндотелиальную дисфункцию и проницаемость, нарушает микроциркуляцию, способствует развитию тромбофилии и тромбозов [8].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, злокачественными опухолями. При хронических заболеваниях печени наиболее высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с циррозом печени [9].

### Поражение печени при COVID-19

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что SARS-CoV и MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) вызывают повреждение печени у инфицированных пациентов [10]. При COVID-19 также были обнаружены изменения функциональных показателей печени, которые ассоциировались с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [11].

Диагноз COVID-19 подтверждается при выявлении РНК SARS-CoV-2 в биологических средах и антител в сыворотке крови. С помощью молекулярно-генетических методов исследования геном SARS-CoV-2 определяется не только в мазках из зева, носа, ткани легких, но и в паренхиматозных клетках, эндотелии сосудов других органов, в том числе и в гепатоцитах [11].

Патогенез повреждения печени при COVID-19 мало изучен. Среди возможных факторов рассматривается вирус-индуцированное влияние (цитопатический эффект), системное иммунное воспаление вследствие «цитокинового шторма», гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и др. Кроме того, следует учитывать, что усилению патологического повреждения печени у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов способствует реактивация вирусных гепатитов (В, С, D, Е), прогрессирование метаболически ассоциированных заболеваний печени (в частности неалкогольного стеатогепатита), а также прогрессирование и декомпенсация цирроза печени [12].

Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен, поскольку экспрессия ACE2 в холангиоцитах намного выше, чем в печеночных клетках, и сопоставима с уровнем экспрессии ACE2 в альвеолоцитах 2-го типа [11]. Это позволяет предполагать, что при COVID-19 поражение печени определяется прежде всего



повреждением холангиоцитов. Однако отсутствие выраженного холестаза при инфицировании SARS-CoV-2 может указывать на другие пути проникновения вируса в гепатоциты. Еще одно возможное объяснение: при COVID-19 вирус вызывает дисфункцию холангиоцитов и тем самым опосредованно способствует повреждению или пролиферации гепатоцитов. Не исключается развитие лекарственной гепатотоксичности, а также повреждение печени в ответ на системное воспаление.

Ранее было показано, что у 14–53% инфицированных пациентов обнаруживали отклонения в биохимическом анализе крови [10, 11, 13], а в 2–11% случаев развитие COVID-19 наблюдали на фоне хронического заболевания печени [11]. Повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ/АСТ), как правило, не превышало 1,5–2 норм от верхней границы нормы и иногда сопровождалось незначительным увеличением содержания общего билирубина.

Описаны редкие случаи острого вирусного гепатита, вызванного SARS-CoV-2. В частности, наблюдали благополучное разрешение COVID-19 у пациентки 59 лет с метаболическим синдромом, получавшей терапию по поводу инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека [14].

Частота поражения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести. Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания [11, 15]. Лишь в ряде случаев было отмечено нарушение белково-синтетической функции печени (снижение альбумина до 26,3–30,9 г/л) [16].

Практически отсутствуют данные о приживленной морфологии печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Однако накапливается информация по результатам патологоанатомического вскрытия в отношении морфологических изменений печени у пациентов, умерших от COVID-19. В ткани печени выявляется микро-везикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, отмечено преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах [17]. Указанные гистологические изменения могут быть обусловлены цитопатическим воздействием SARS-CoV-2, но не позволяют исключить лекарственно-индуцированное повреждение печени [11].

Приводим клиническое наблюдение успешно леченного лекарственного гепатита, возникшего у пациента с COVID-19.

## Клиническое наблюдение 1

Больной Ф., врач, 43 года, контактировал с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2. Заболел остро 05.06.2020, когда появились выраженная слабость, повышение температуры тела до 38,3 °С, кашель, одышка. Через несколько дней отметил отсутствие обоняния и аппетита. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ 1 – объем поражения легочной ткани 25%). Самостоятельно принимал антибиотики, бронхолитики, антикоагулянты с незначительным эффектом. В связи с нарастанием слабости и одышки вызвал бригаду скорой медицинской помощи, которой был доставлен в многопрофильный стационар. На фоне приема препаратов отметил появление жидкого стула до 4–6 раз в сутки, что могло быть обусловлено как поражением SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы, кишечника), так и развитием антибиотикоассоциированной диареи.

В анамнезе у пациента бронхиальная астма (постоянной терапии не получал); на протяжении 10 лет избыточная масса тела; периодически регистрировалось повышение активности трансаминаз (не более 2 норм от верхней границы нормы при нормальном уровне липидов и глюкозы в крови). Однако наш коллега, несмотря на понимание, что эти изменения, вероятно, служат проявлением стеатогепатита, не предпринимал никаких мер для коррекции клинической ситуации. Вредные привычки Ф. отрицал.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела – 32,72 кг/м<sup>2</sup> (вес – 106 кг, рост – 180 см). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание жесткое, хрипов нет. Число дыхательных движений (ЧДД) – 22 в мин. SpO<sub>2</sub> (peripheral oxygen saturation – периферическое насыщение кислородом) – 92%. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений (ЧСС) – 95 в мин, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Размеры печени по Курлову: 9–8–7 см. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. При поступлении отмечены лейкопения и нейтропения, относительный лимфоцитоз, а также изменения показателей коагулограммы, свидетельствующие о гипокоагуляции (табл. 1).

Электрокардиограмма (при поступлении): синусовый ритм, тахикардия (ЧСС – 100 в мин), нарушение внутрижелудочковой проводимости.

При рентгенографии органов грудной клетки от 17.06.2020 сохранялась картина двусторонней





вирусной пневмонии с площадью поражения 25–50% (степень тяжести 2).

Диагностирован COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, что подтвердилось выявлением РНК вируса в мазках из зева с помощью полимеразной цепной реакции от 13.06.2020 и 15.06.2020. Двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония, КТ 1–2 ст. с исходом в стадию консолидации. Осложнения: дыхательная недостаточность 1 ст., интоксикационный синдром.

Лечение в отделении: внутривенно тоцилизумаб 400 мг (однократно), цефтриаксон 2 г/сут, левофлоксацин 1000 мг/сут; подкожно эноксапарин натрия 16000 анти-ХА МЕ/сут; в ингаляции будесонид 2 мг/сут; внутрь омепразол 40 мг/сут, осельтамивир 150 мг/сут, монтелукаст 10 мг/сут, примидофилус бифидус 2 капс/сут. Для снижения дыхательной недостаточности применялась СРАР-терапия (continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях).

На фоне проведенного лечения интоксикационный синдром, гипокоагуляция и дыхательная недостаточность регрессировали ( $SpO_2$  98%).

Вместе с тем у пациента отмечено снижение массы тела на 9 кг в течение 2 недель, что, по-видимому, было обусловлено наличием интоксикации (лихорадка, слабость, отсутствие аппетита и обоняния), проявлениями антибиотикоассоциированной диареи, панкреатита.

Еще одной существенной проблемой, возникшей на этапе стационарного лечения, стало развитие гепатотоксической реакции в виде выраженной гиперферментемии (см. табл. 1), наиболее вероятно, связанной с внутривенным введением тоцилизумаба. Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, зарегистрированное в нашей стране для лечения ревматоидного артрита. При COVID-19 препарат рекомендован для терапии синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») [18]. Его основной фармакологический эффект – ингибирование ИЛ-6, участвующего в иммунном ответе на бактериальные, вирусные и грибковые патогены. Препарат назначают и как средство монотерапии, и в сочетании с другими противовирусными агентами. Однако его применение у пациентов с COVID-19 изучено недостаточно.

В настоящее время продолжаются клинические исследования тоцилизумаба – ChiCTR2000029765, NCT04317092, NCT04310228, NCT04306705, NCT04331795, NCT04320615, NCT04335071, NCT04331808, NCT0433914, NCT04332094 (<https://clinicaltrials.gov/>. Дата обращения: 30.04.2020). Среди нежелательных реакций при его внутривенном введении встречаются гиперемия, озноб, головная боль, нейтропения; имеется риск развития тяжелых инфекций, диабета, острого панкреатита [19, 20]. Следует

также отметить возможный риск кровотечения и перфорации пищеварительного тракта на фоне приема ингибиторов ИЛ-6 [21], с целью профилактики которых целесообразно назначение антисекреторных препаратов, особенно при приеме антикоагулянтов (как и при терапии нашего пациента). Механизм этих нежелательных реакций не совсем ясен. Не исключается подавление иммунного ответа и воздействие на сосудистый эндотелиальный фактор роста [22].

Гепатотоксичность – характерный побочный эффект тоцилизумаба, проявляющийся повышением активности печеночных трансаминаз. Механизм гепатотоксичности не ясен; не исключается, что это следствие ингибирования ИЛ-6, играющего важную роль в регенерации печени [18, 19]. Кроме того, следует учитывать неблагоприятный фон развития данного осложнения – наличие ожирения 1 ст., длительно существующего стеатоза (стеатогепатита), что позволяет отнести пациента Ф. к группе риска развития лекарственной гепатотоксичности.

Учитывая длительный период полувыведения тоцилизумаба, вызванная им повышенная активность подсемейств цитохрома Р-450 может оказывать влияние на функциональную активность печеночных ферментов и сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии [23].

У пациентов с коморбидной патологией при назначении препаратов с потенциальной гепатотоксичностью следует предварительно оценить риски ее развития и возможного неблагоприятного взаимодействия. На сайте Ливерпульского университета ([www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)) представлены основные экспериментальные препараты, которые сегодня используются в терапии COVID-19 с указанием механизмов их действия; дана оценка совместного применения с другими лекарственными средствами с учетом рисков и преимуществ, длительности применения, состояния пациента, приема лекарств по поводу ранее установленных заболеваний [24].

18.06.2020 пациент выписан из стационара. Рекомендованная терапия (подкожно далтепарин натрия 10000 ЕД/сут; внутрь адеметионин 1600 мг/сут, рабепразол 40 мг/сут, карбоцистеин 5 г/сут, монтелукаст 10 мг/сут, примидофилус бифидус 2 капс/сут) была продолжена амбулаторно.

Аппетит и обоняние восстановились через 2–2,5 недели после выписки. Несмотря на гипогликемическую диету, длительно регистрировалось небольшое повышение натошак уровня глюкозы в капиллярной крови и гликированного гемоглобина. Гиперферментемия также сохранялась более 4 недель после выписки (см. табл. 1). При исследовании сывороточных антител с помощью иммуноферментного метода от 31.07.2020 обнаружены антитела к SARS-CoV-2:

**Таблица 1.** Данные лабораторного обследования пациента Ф. в динамике (июнь–июль 2020 г.)

| Показатель (референсные значения)     | Дата       |            |            |            |            |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                       | 12.06.2020 | 17.06.2020 | 22.06.2020 | 14.07.2020 | 30.07.2020 |
| Гемоглобин, г/л (130–160)             | 147        | 152        | 149        | 149        | 149        |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4–5)  | 5,53       | 5,34       | 5,51       |            | 5,37       |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ (180–320) | 178        | 264        | 376        | 310        | 330        |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4–9)      | 2,9        | 4,6        | 7,57       | 11         | 7,6        |
| Нейтрофилы, % (47–72)                 | 28         | 44,4       | 49,4       | 67,5       | 70,1       |
| Лимфоциты, % (19–37)                  | 62,4       | 49,6       | 41,9       | 30,7       | 20,7       |
| Билирубин общий, мкмоль/л (3,4–20,5)  | 20,9       | 13,1       | 19,4       | 19         | 17         |
| АЛТ, Е/л (7–35)                       | 37,1       | 563        | 348,4      | 122        | 40         |
| АСТ, Е/л (8–40)                       | 25         | 356        | 129,4      | 47         | 37         |
| ЩФ, Е/л (34–114)                      | 62         |            | 51,8       |            | 114        |
| ГТПП, Е/л (9–39)                      |            |            | 99,3       | 51         | 22         |
| ЛДГ, Е/л (80–285)                     | 147        |            |            |            |            |
| Общий белок, г/л (63–83)              | 75         | 78         | 79         |            | 79         |
| Альбумин, г/л (38–51)                 | 49,0       |            | 49,7       |            |            |
| Альфа-амилаза, Е/л (25–94)            | 60         |            |            |            |            |
| Глюкоза, ммоль/л (3,8–6,1)            | 6,3        | 7,8        | 7,1        | 5,5        | 5,1        |
| Гликированный гемоглобин, % (4,8–5,9) |            |            | 6,26       | 6,1        | 5,6        |
| Холестерин общий, ммоль/л (3,7–5,2)   |            |            | 448        | 5,37       |            |
| Триглицериды, ммоль/л (0,34–1,7)      |            |            |            | 0,87       |            |
| ЛПВП, ммоль/л (1–2,6)                 |            |            |            | 1,23       |            |
| ЛПНП, ммоль/л (0,1–3)                 |            |            |            | 3,41       |            |
| Железо, мкмоль/л (5,8–34,5)           |            |            | 19,6       |            | 12,6       |
| Мочевина, ммоль/л (2,5–8,33)          | 4,1        | 4,7        | 4,2        | 7,4        | 6,5        |
| Креатинин, мкмоль/л (44–106)          | 108        | 116        | 87,2       | 99         | 98         |
| СРБ, мг/л (0–5)                       | 14         | 3          |            | 8,3        | 3,4        |
| АЧТВ, с (25,1–36,5)                   | 46,8       | 34,9       |            | 30,9       |            |
| Фибриноген, г/л (2,38–4,98)           | 2,89       |            |            | 2,08       |            |
| МНО (0–1,2)                           | 1,52       | 1,21       |            | 0,97       |            |
| Протромбиновое время, с (9,4–12,5)    | 16,8       | 13,2       |            |            |            |
| Протромбин по Квику, % (70–130)       |            |            |            | 101,3      |            |
| D-димеры, мкг/л (64–550)              | 148        | 148        |            | 512        |            |

СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, ЩФ – щелочная фосфатаза

иммуноглобулины М – 0,75 (норма – 0–2), иммуноглобулины G – 283,4 (норма 0–10), что свидетельствует о перенесенной инфекции COVID-19.

В целом анализ клинической картины COVID-19 не выявил значимого влияния SARS-CoV-2 на течение хронического заболевания печени. Однако пациенты с метаболически ассоциированными заболеваниями печени, включая ожирение, диабет, артериальную гипертензию и др., подвержены более высокому риску заражения SARS-CoV и развития COVID-19 [25]. Наряду с этим показано, что пациенты с вирусной этиологией хронического заболевания печени также более склонны к развитию повреждения печени, что, вероятно, связано с усилением репликации вирусов гепатитов на фоне COVID-19 [26].

Вместе с тем иммуносупрессивные препараты, применяемые при аутоиммунных заболеваниях печени, могут, по-видимому, оказывать некоторый протективный эффект, уменьшающий отрицательное воздействие иммунопатологических процессов при повреждении легких в случаях тяжелого течения COVID-19 [27].

К группе риска тяжелого течения хронического заболевания печени при COVID-19 относятся пациенты с циррозом печени, наличием острой печеночной недостаточности на фоне хронической, гепатоцеллюлярной карцином, с иммунодефицитным состоянием, перенесшие трансплантацию печени и получающие иммуносупрессивную терапию при онкологическом процессе [26, 28, 29].

Приводим клиническое наблюдение течения декомпенсированного цирроза печени при COVID-19.

## Клиническое наблюдение 2

Больной Б., 56 лет, неработающий, поступил в ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова» ДЗМ 13 апреля 2020 г. с жалобами на боли в эпигастриальной области с иррадиацией в поясничную область, интенсивную желтушность кожных покровов и склер, увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей, общую слабость.

В течение многих лет злоупотреблял алкоголем. Ухудшение состояния отметил 11.04.2020, когда после приема больших доз крепкого алкоголя впервые появились боли в эпигастриальной области, желтушность кожных покровов и склер, увеличился в объеме живот. К врачам не обращался, лечился самостоятельно. В связи с сохранением болей 13.04.2020 обратился в приемное отделение стационара. Была исключена механическая желтуха, дальнейшее обследование и лечение осуществлялось в гастроэнтерологическом отделении.



При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 36,5 °С. Телосложение астеническое. Кожные покровы и склеры желтушные, малые печеночные знаки (телеангиэктазии, «печеночные ладони»). Отеки стоп и нижней трети голеней. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 72 в мин, артериальное давление – 110/75 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастральной области и правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика сохранена, кишечные шумы выслушивались. Умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Размеры печени по Курлову: 13–11–9 см. Пальпировался нижний полюс селезенки. Тест счисел выполнен за 120 с (норма до 40 с).

По данным лабораторного обследования выявлены гиперхромная анемия легкой степени тяжести (цветовой показатель 1,15), тромбоцитопения, синдромы цитолита, холестаза и гипокоагуляции (табл. 2).

При рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не получено. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружены свободная жидкость в брюшной полости, гепатомегалия и спленомегалия, дилатация селезеночной вены. При эндоскопическом исследовании выявлено варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст. (по Soehendra), портальная гастропатия в виде мозаичного рисунка слизистой желудка и единичных подслизистых кровоизлияний.

В связи с наличием повышенного содержания гранулоцитов в периферической крови (93,6%) и сохраняющимися болями в брюшной полости был проведен диагностический парацентез. В асцитической жидкости обнаружено значительное количество полиморфно-ядерных лейкоцитов (сплошь в поле зрения), что свидетельствовало о развитии инфекционного осложнения – спонтанного бактериального перитонита (СБП).

Установлен следующий диагноз: «Алкогольный гепатит тяжелого течения, холестатический вариант (8 баллов по шкала Glasgow) на фоне цирроза печени алкогольной этиологии, класса C по Child – Turcotte – Pugh (13 баллов). MELD (Model for End-Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени) – 18 баллов; индекс Maddrey – 34. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст., спленомегалия, дилатация селезеночной вены, гиперспленизм, портальная гастропатия. Печеночная энцефалопатия, тип C, персистирующая, 2 ст. Отечно-асцитический синдром. СБП. Хроническая алкогольная интоксикация».

Оценка тяжести цирроза печени, к сожалению, свидетельствовала о неблагоприятном жизненном прогнозе.

В отделении проводилось внутривенное введение альбумина, Ремаксола, менадиона натрия бисульфита,

пиридоксина, тиамина, рибофлавина, антисекреторных, диуретических и антибактериальных препаратов; внутрь получал спиронолактон, пропранолол, омепразол, пентоксифиллин, лактулозу и др.

В связи с высокой активностью алкогольного гепатита, несмотря на наличие СБП, была предпринята попытка применения глюкокортикостероидов в комбинации с антибактериальными и антисекреторными препаратами. Однако на фоне лечения положительная динамика отсутствовала. На 7-й день терапии отмечено нарастание уровня общего и конъюгированного билирубина, активности трансаминаз (см. табл. 2), что потребовало отмены глюкокортикостероидов (индекс Lille 0,687).

Был выполнен лечебный парацентез и эвакуировано до 8 л прозрачной жидкости соломенного цвета с последующим переливанием альбумина.

25.04.2020 пациент Б. отметил повышение температуры до 38,2 °С, озноб, нарастание общей слабости, кашель без мокроты, одышку (ЧДД 24 в мин). Аускультативная картина в легких без патологических изменений. Однако при проведении пульсоксиметрии выявлено снижение сатурации (SpO<sub>2</sub> 92%). При КТ органов грудной клетки обнаружены признаки двусторонней вирусной пневмонии (КТ 2). Взят мазок из зева, при проведении полимеразной цепной реакции получен SARS-CoV-2.

По-видимому, в наш многопрофильный стационар пациент Б., имевший декомпенсированный цирроз печени, поступил в инкубационном периоде (достигает 14 суток). Тем не менее не исключается возможность инфицирования и в стационаре (средняя продолжительность инкубационного периода составляет 5 суток), поскольку случаи COVID-19 диагностировались как у пациентов, так и у медицинского персонала отделения. Известно, что инфицирование SARS-CoV-2 происходит в последние дни инкубационного периода и максимально в первые 3 дня от начала болезни. Вирус передается воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевым (с пылевыми частицами в воздухе), контактным (через рукопожатия, предметы обихода) и фекально-оральным путями [30]. Кроме того, передача вируса может происходить в плохо вентилируемых и закрытых помещениях, способствующих накоплению вирусных частиц, в случаях присутствия там инфицированных SARS-CoV-2, деятельность которых сопровождается затруднением дыхания (в частности, пением или физическими упражнениями) [9]. В настоящее время риск передачи SARS-CoV-2 от животных человеку считается низким [9].

Для дальнейшего лечения 26.04.2020 пациент Б. был переведен в специализированное отделение с диагнозом двусторонней пневмонии (вирусная) средней степени тяжести (КТ 2), высокой степени вероятности

**Таблица 2.** Данные лабораторного обследования пациента Б. в динамике

| Показатель (референсные значения)            | Дата       |            |
|----------------------------------------------|------------|------------|
|                                              | 13.04.2020 | 20.04.2020 |
| Гемоглобин, г/л (130–160)                    | 100        | 89         |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4–5)         | 2,6        | 2,21       |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ (180–320)        | 85         | 90         |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4–9)             | 9,9        | 5,3        |
| Лимфоциты, % (19–37)                         | 6,1        | 14,9       |
| Гранулоциты, % (42,2–75,2)                   | 93,6       |            |
| Билирубин общий, мкмоль/л (3,4–20,5)         | 199,9      | 221        |
| Билирубин конъюгированный, мкмоль/л (0,86–5) | 133,6      | 149        |
| АЛТ, Е/л (7,0–35)                            | 56         | 106        |
| АСТ, Е/л (8–40)                              | 230        | 204        |
| ЩФ, Е/л (34–114)                             |            | 242        |
| ГГТП, Е/л (9–39)                             | 390        |            |
| ЛДГ, Е/л (80–285)                            | 590        |            |
| Общий белок, г/л (63–83)                     | 68         | 63         |
| Альбумин, г/л (38–51)                        | 26,61      | 24         |
| Альфа-амилаза, Е/л (25–94)                   | 72         |            |
| Глюкоза, ммоль/л (3,8–6,1)                   | 5,8        |            |
| Мочевина, ммоль/л (2,5–8,33)                 | 4,1        | 4,7        |
| Креатинин, мкмоль/л (44–106)                 | 108        | 116        |
| Железо сывороточное, мкмоль/л (5,8–34,5)     | 19,7       |            |
| Холестерин, ммоль/л (3,7–5,2)                | 3,81       |            |
| АЧТВ, с (25,1–36,5)                          | 38,3       |            |
| Фибриноген, г/л (2,38–4,98)                  | 3,14       |            |
| МНО (0–1,2)                                  | 1,78       |            |
| Протромбиновое время, с (9,4–12,5)           | 16,8       | 13,2       |
| Протромбин по Квику, % (70–130)              | 40,9       |            |

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ГГТП – гамма-глутамилтрансфептидаза, ЛДГ – лактат-дегидрогеназа, МНО – международное нормализованное отношение, ЩФ – щелочная фосфатаза

COVID-19. При повторном взятии биоматериала из зева (5 и 7 мая 2020 г.) по-прежнему определялся SARS-CoV-2 (полимеразная цепная реакция). В инфекционном отделении больной скончался вследствие прогрессирования

печеночно-клеточной недостаточности и развития полиорганной недостаточности. В протоколе патологоанатомического вскрытия в качестве основной причины летального исхода определен декомпенсированный цирроз печени.

Пациенты с хроническими заболеваниями печени более уязвимы к клиническим последствиям COVID-19, поскольку при данной инфекции нередко наблюдаются гипоксия и гипоксемия вследствие тяжелого течения пневмонии или «цитокинового шторма» [31, 32]. Следует также подчеркнуть, что все пациенты с уже установленным диагнозом цирроза печени подвержены высокому риску заболеваемости и смерти независимо от вирусной эпидемии в связи с более высокой восприимчивостью к инфекциям, прежде всего из-за наличия системного иммунодефицита. Показано, что у 17% больных циррозом печени, не соблюдавших ограничительных мероприятий, на фоне COVID-19 отмечено прогрессирование хронических заболеваний печени. Именно поэтому профилактика инфицирования SARS-CoV-2 имеет наиважнейшее значение и должна неукоснительно соблюдаться, особенно среди пациентов, относящихся к группам риска [33].

## Заключение

COVID-19 по-прежнему представляет собой угрозу для мирового общественного здравоохранения. На момент редактирования этой статьи в мире зарегистрировано свыше 35,8 млн случаев заболевания COVID-19, в результате которого погибло более 1 млн [34]. Летальность от этой инфекции составляет 0,5–3% [16].

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно; сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 постоянно обновляются [18, 35, 36].

SARS-CoV-2-инфекция – системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, развитием специфического генерализованного васкулита, приводящего в первую очередь к поражению легких, а также сердца, почек, кишечника, печени и др. Анализ клинических проявлений COVID-19 позволил выделить и нетипичные проявления этой инфекции – поражение центральной нервной системы, глаз, кожных покровов, поджелудочной железы [12, 37–40].

К факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относятся возраст (старше 65 лет) и коморбидные состояния (артериальная гипертензия, диабет, ожирение, злокачественные опухоли, хронические заболевания почек и печени и др.).





В частности, у пациентов с циррозом печени наблюдается не только повышенный риск возникновения и развитие более тяжелых форм COVID-19, но и нередко прогрессирование собственно хронического заболевания печени [41]. Так, на 29 сентября 2020 г. в Международный реестр SECURE-Cirrhosis из поданного 1361 отчета включено 1153 случая клинических наблюдений хронических заболеваний печени у пациентов. Согласно данному реестру, установлено 232 (32,36%) летальных исхода среди 547 пациентов с циррозом печени и 170 – с трансплантированной печенью [42].

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

### Участие авторов

И.Г. Никитин – проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение итогового варианта текста рукописи; Л.Ю. Ильченко – написание и ре-

дактирование текста; И.Г. Федоров – поиск источников и редактирование текста; Г.Г. Тотолян – сбор и анализ клинических данных пациентов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

- Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(4): 420–1. doi: 10.1093/ajcp/aqaa029.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224): 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Centre [Internet]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Rothan HA, Byraredy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):613–20. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1233–4. doi: 10.1111/jth.14820.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://cdc.gov>.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Ильченко ЛЮ, Никитин ИГ, Федоров ИГ. COVID-19 и поражение печени. Архив внутренней медицины. 2020;10(3):188–97. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. [Ilchenko LU, Nikitin IG, Fedorov IG. [COVID-19 and Liver Damage]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;10(3):188–97. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.]
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488–94. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
- Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):941–2. doi: 10.14309/ajg.0000000000000660.
- Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Tarlow B, Pham EA, Spencer SP, Kim D, Hsing A, Ahmed A. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Early experience from California. *Gastroenterology.* 2020;159(2):775–7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical charac-



- teristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
17. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020;73(5):239–42. doi: 10.1136/jclin-path-2020-206522.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 8.1 (01.10.2020). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.8.1%29.pdf?1601561462](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462). [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 8.1 (2020 Oct 1). Russian. Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.8.1%29.pdf?1601561462](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462).]
19. Левитова ДГ, Грачева СА, Самойлов АС, Удалов ЮД, Праскурничий ЕА, ПаринОВ. Вопросы безопасности лекарственной терапии COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(3):165–87. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187. [Levitova DG, Gracheva SA, Samoylov AS, Udalov UD, Praskurnichiy EA, Parinov OV. [Drug safety issues in therapy COVID-19]. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(3):165–87. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187.]
20. Flaig T, Douros A, Bronder E, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):718–21. doi: 10.1111/jcpt.12456.
21. Gout T, Östör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1471–4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x.
22. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2612–7. doi: 10.1002/art.39761.
23. SIMIT – Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Handbook for the care of people with disease-COVID 19. Section of Regione Lombardia. Edition 2.0, March 13, 2020 [Internet]. Available from: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=43362](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=43362).
24. Evaluating the drug-drug interaction risk of experimental COVID-19 therapies [Internet]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org>.
25. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451–3. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
26. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Matijic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
27. Lleo A, Invernizzi P, Lohse AW, Aghemo A, Carbone M. Management of patients with autoimmune liver disease during COVID-19 pandemic. *J Hepatol*. 2020;73(2):453–5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.002.
28. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol*. 2020;73(2):441–5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.005.
29. Saigal S, Gupta S, Sudhindran S, Goyal N, Rastogi A, Jacob M, Raja K, Ramamurthy A, Asthana S, Dhiman RK, Singh B, Perumalla R, Malik A, Shanmugham N, Soini AS. Liver transplantation and COVID-19 (Coronavirus) infection: guidelines of the liver transplant Society of India (LTSI). *Hepatol Int*. 2020;14(4):429–31. doi: 10.1007/s12072-020-10041-1.
30. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–3. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
31. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9. doi: 10.1172/JCI137244.
32. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
33. Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, Chen M. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):528–9. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30080-7.
34. Данные о смертности от коронавируса [Интернет]. Доступно на: <https://coronavirus-info.ru/deaths>. [Mortality statistics from coronavirus [Internet]. Russian. Available from: <https://coronavirus-info.ru/deaths>.]
35. Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, Cataldo R, Esposito C, Falcetta S, Merli G, Cortese G, Corso RM, Bressan F, Pintauro S, Greif R, Donati A, Petrini F; Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) Airway Research Group, and The European Airway Management Society. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020;75(6):724–32. doi: 10.1111/anae.15049.
36. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
37. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
38. Cheema M, Aghazadeh H, Nazari S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, Kanji JN, Zelyas N, Damji KF, Solarte C. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*. 2020;55(4):e125–9. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.03.003.
39. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, Navarro Fernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain-López D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, Figueras Nart I, Selda-Enriquez G, Román J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodríguez M, García-Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71–7. doi: 10.1111/bjd.19163.
40. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with Coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367–70. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
41. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol*. 2020;73(2):441–5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.005.
42. The COVID-Hep registry [Internet]. Available from: <https://www.covid-hep.net/>.



# Liver injury in COVID-19: two clinical cases

I.G. Nikitin<sup>1,2</sup> • L.Yu. Ilchenko<sup>1,3,4</sup> • I.G. Fedorov<sup>1,5</sup> • G.G. Totolyan<sup>1</sup>

COVID-19 (coronavirus disease 2019, a disease caused by a new coronavirus 2019) continues to threaten world public healthcare. Epidemiological data indicate that patients with metabolic disorders and chronic illnesses are most susceptible to SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Potential factors for organ involvement include systemic hyperimmune-mediated inflammation due to the “cytokine storm”, cytopathic effects, hypoxia, drug toxicities, etc. In addition, SARS-CoV-2, by interaction with ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) receptors in the vasculature endothelium results in endothelial dysfunction, increased permeability, microcirculatory abnormalities, vascular thrombophilia and thrombus formation. The diagnosis of COVID-19 is confirmed by detection of SARS-CoV-2 RNA in biological samples and serum antibodies. The infection is associated with leukopenia and thrombocytopenia, increased C-reactive protein, ferritin, lactate dehydrogenase, and D-dimer. Abnormalities in functional liver tests seen in COVID-19 are associated with progression and severity of the infection. The mechanism of direct cytotoxicity due to active SARS-CoV-2 replication in hepatocytes are not fully understood and is likely to be related to potential proliferation of hepatocytes, liver injury in response to systemic inflammation, and development of drug hepatic toxicity.

We present a clinical case of drug-induced hepatitis in a patient with COVID-19 treated with tocilizumab, an inhibitor of interleukin 6 receptors. Prolonged increase in blood enzymes after

treatment cessation is likely related to a longer half-elimination time of tocilizumab, which affects the oxidation-reduction system of liver cytochromes. Patients with chronic liver disorders are more vulnerable to clinical sequelae of COVID-19, while the infection is frequently associated with hypoxia and hypoxemia due to severe pneumonia or the “cytokine storm”. In addition, patients who have been diagnosed with liver cirrhosis are at high risk of morbidity and mortality due to their higher proneness to infections, first of all, due to systemic immune deficiency that was demonstrated in the second clinical case. Decompensated liver cirrhosis is related not only to a higher risk of more severe COVID-19, but also to progression of chronic liver disease as such. To achieve effective results of causal and nosotropic therapy for COVID-19, it is highly significant to provide thorough clinical monitoring, tailored approach to the treatment of each patient with consideration of their comorbidities, immune status, and drug interactions.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, liver injury, clinical cases

**For citation:** Nikitin IG, Ilchenko LYu, Fedorov IG, Totolyan GG. Liver injury in COVID-19: two clinical cases. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):412–21. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-053.

Received 9 August 2020; revised 7 October 2020; accepted 12 October 2020; published online 30 October 2020

## Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information in the Almanac of Clinical Medicine journal.

## Conflict of interests

The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect any competing interests.

## Authors' contributions

I.G. Nikitin, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; L.Yu. Ilchenko, text writing and editing; I.G. Fedorov, literature search, text editing; G.G. Totolyan, collection and analysis of patients' clinical data. All the authors have made their significant contributions to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

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

✉ 3 Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 161 57 27. E-mail: [igor.nikitin.64@mail.ru](mailto:igor.nikitin.64@mail.ru)

**Lyudmila Yu. Ilchenko** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2<sup>1</sup>; Leading Research Fellow, Laboratory for Modeling Immunobiological Processes<sup>3</sup>; Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

**Ilya G. Fedorov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2<sup>1</sup>; Head of the Gastroenterology Department<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>

**Gayane G. Totolyan** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5845>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> Centre of Medical Rehabilitation; 3 Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation

<sup>3</sup> Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences; 8–1 Instituta poliomiellita poselok, Moskovskiy poselenie, Moscow, 108819, Russian Federation

<sup>4</sup> I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; 5A/1 Malyy Kazenny pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation

<sup>5</sup> Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov; 26 Bakinskaya ul., Moscow, 115516, Russian Federation



Клинические рекомендации

# Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов\*

Абдулганиева Д.И.<sup>1</sup> • Бакулев А.Л.<sup>2</sup> • Белоусова Е.А.<sup>3</sup> • Веселов А.В.<sup>4</sup> • Коротаева Т.В.<sup>5</sup> •  
Лиля А.М.<sup>5,6</sup> • Логинова Е.Ю.<sup>5</sup> • Соколовский Е.В.<sup>7</sup> • Хобейш М.М.<sup>7</sup> • Шапина М.В.<sup>4</sup> • Щукина О.Б.<sup>8</sup>

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

✉ 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация.  
E-mail: diana\_s@mail.ru

**Бакулев Андрей Леонидович** – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>

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

**Веселов Алексей Викторович** – руководитель отдела по организационной, образовательной работе и развитию колопроктологической службы<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>

**Коротаева Татьяна Викторовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 319 25 71.  
E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

**Лиля Александр Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>5</sup>; заведующий кафедрой ревматологии<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Логинова Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

**Соколовский Евгений Владиславович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой<sup>7</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>

**Хобейш Марианна Михайловна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой<sup>7</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>  
✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 338 71 72.  
E-mail: mkhobeysh@yandex.ru

**Шапина Марина Владимировна** – канд. мед. наук, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>

**Щукина Оксана Борисовна** – д-р мед. наук, руководитель Центра воспалительных заболеваний кишечника<sup>8</sup>

Псориаз (Пс), псориатический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются прогрессирующим течением и нередко приводят к инвалидизации, поэтому важными задачами становятся их ранняя диагностика с оценкой клинического фенотипа и факторов неблагоприятного прогноза и своевременное начало терапии. В статье приводятся согласованная позиция экспертов по определению ранней стадии Пс, ПсА и ВЗК, цели терапии и основные факторы неблагоприятного прогноза течения этих заболеваний, представлено обоснование раннего применения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с иммуновоспалительной патологией.

**Ключевые слова:** раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов, псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, язвенный колит

**Для цитирования:** Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Веселов АВ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Логинова ЕЮ, Соколовский ЕВ, Хобейш ММ, Шапина МВ, Щукина ОБ. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):422–36. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-050.

Поступила 07.09.2020; принята к публикации 13.09.2020; опубликована онлайн 15.10.2020

\*Статья впервые опубликована в журнале «Современная ревматология»: Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Веселов АВ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Логинова ЕЮ, Соколовский ЕВ, Хобейш ММ, Шапина МВ, Щукина ОБ. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Современная ревматология. 2020;14(3):7–18. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-7-18.

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

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

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

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Салаяма Адия, 2, Российская Федерация

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

<sup>6</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

<sup>8</sup> Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская клиническая больница № 31»; 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, 3, Российская Федерация





## Основная цель рабочей группы

Основной целью рабочей группы было определение стратегии раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при иммуновоспалительных заболеваниях (ИВЗ) – псориазе (Пс), псориатическом артрите (ПсА) и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

## Процесс формирования согласительных рекомендаций

В Экспертном совете приняли участие ведущие специалисты в области дерматовенерологии, ревматологии и гастроэнтерологии. Доказательная база и проект рекомендаций были подготовлены инициативной группой, в которую вошли Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова, А.В. Веселов, Т.В. Коротаева, А.М. Лиля, Е.Ю. Логинова, Е.В. Соколовский, М.М. Хобейш, М.В. Шапина, О.Б. Щукина. Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете (20 февраля 2020 г., Москва). После заседания инициативная группа отредактировала проект заключения в соответствии с полученными замечаниями и предложениями, окончательный вариант рекомендаций был согласован со всеми членами Экспертного совета.

Ранняя диагностика и терапия ИВЗ – приоритетное направление современной медицины. Пс, ПсА, ВЗК имеют не только общие патогенетические механизмы, но и хроническое прогрессирующее течение, приводящее к поражению многих органов и тканей, а в ряде случаев и к повышенному риску хирургических вмешательств и инвалидизации пациентов [1–9].

Для Пс, ПсА и ВЗК общими являются: снижение повседневной активности, трудоспособности, качества жизни; психологические нарушения (в том числе тревога и депрессия); коморбидная патология (метаболические нарушения, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз); снижение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [10–19].

Для всех этих заболеваний характерна гетерогенность клинических симптомов. У больных Пс нередко развиваются периферический артрит, поражение осевого скелета, энтезит, теносиновит, дактилит, при этом в 20% случаев суставные проявления предшествуют поражению кожи [20]. Многообразие клинических проявлений болезни Крона (БК) определяется поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и частым развитием осложнений

(свищей и стриктур), что затрудняет диагностику на ранних стадиях, до развития осложнений, и может существенно повлиять на результаты лечения, а также отдаленные исходы заболевания [21–23].

По данным исследования ESCApe, в России ВЗК не всегда распознают своевременно. Так, средний срок диагностики язвенного колита (ЯК) составляет около 1,4 года (16,8 мес), для БК он значительно больше – 3,7 года (44,5 мес). Есть пациенты, у которых диагноз устанавливается практически сразу или в короткие сроки после появления первых симптомов. Как правило, это происходит при наличии яркой, манифестной клинической картины заболевания. В то же время у ряда больных диагностика затягивается на десятилетия (до 420 мес при ЯК и 480 мес при БК). Обращает на себя внимание то, что в среднем диагноз БК устанавливался гораздо позже диагноза ЯК [22]. По данным О.Б. Щукиной [23], средняя длительность БК от появления первых симптомов до установления диагноза специалистом Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге составляла  $106,9 \pm 9,1$  мес, при этом у 59% больных она достигала 36,0 мес. К моменту установления диагноза в 40% случаев имелась осложненная форма БК. Задержка верификации диагноза ведет к прогрессированию болезни, увеличению потребности в госпитализациях и хирургических вмешательствах [24].

М. Нагооп и соавт. [25] указывают, что у пациентов с Пс запоздалое (более чем на 6 мес) обращение к ревматологу, уже после появления жалоб со стороны суставов, является фактором неблагоприятного течения ПсА: частота развития в последующем эрозивного артрита увеличивается в 4,6 раза, мутилирующего артрита – в 10,6 раза, сакроилеита – в 2,3 раза и нетрудоспособности – в 2,2 раза. W. Tillett и соавт. [26] определили, что задержка с диагностикой ПсА на 12 мес и более служит независимым предиктором формирования функциональной недостаточности и снижения трудоспособности через 10 лет после появления первых признаков заболевания.

Пс, ПсА и ВЗК часто имеют ряд перекрестных клинических симптомов, например, поражение кожи (Пс, гангренозная пиодермия, узловатая эритема), суставов (моно- и олигоартрит, ревматоидоподобный вариант артрита, вовлечение дистальных межфаланговых суставов, дактилит), энтезисов и позвоночника (спондилит, сакроилеит, вовлечение реберно-позвоночных



суставов). Между тем перечисленные заболевания имеют уникальный клинический фенотип и классификационную принадлежность. У пациентов с Пс отмечается повышенный риск развития БК (отношение рисков (ОР) 2,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,65–3,89) и ЯК (ОР 1,71; 95% ДИ 1,55–1,89) [27]. В то же время кожные проявления Пс имеют около 4% больных ВЗК [28]. При ВЗК в 20% случаев определяются различные поражения периферических суставов и позвоночника, которые могут быть ассоциированы с активностью заболевания [29]. В датском общенациональном исследовании у 22,5% пациентов выявлено сочетание ВЗК более чем с одним ИВЗ [30]. При ВЗК установлена более высокая вероятность развития Пс (отношение шансов (ОШ) 2,2;  $p < 0,00125$ ), ПсА (ОШ 1,5;  $p < 0,00125$ ), анкилозирующего спондилита (ОШ 5,6) по сравнению с общей популяцией [18].

Для Пс и ПсА характерно сочетание с такими заболеваниями, как метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, патология гепатобилиарной системы, в частности развитие неалкогольного повреждения гепатоцитов атерогенными липидами. ВЗК часто сопровождаются патологией гепатобилиарной системы (холелитиаз, стеатогепатит, панкреатит), остеопорозом, вторичным амилоидозом, повышенным риском кардиоваскулярных заболеваний вследствие воспалительного поражения крупных сосудов и тромбозомболических осложнений [10–19, 27, 31, 32]. Склонность к тромбозу при ВЗК связана с активностью воспалительного процесса в стенке кишечника, что приводит к повышению уровня фибриногена и тромбоцитозу. При Пс, ПсА и ВЗК риск смертности повышен, в том числе и из-за перечисленных коморбидных заболеваний [12, 19, 33].

Важная проблема – диагностика Пс, ПсА и ВЗК на ранних стадиях, однако ее решение представляется маловероятным до появления первых клинических симптомов, так как большинство специалистов ориентировано именно на них. При Пс и ВЗК нередко наблюдается субклиническое, или «молчащее», поражение энтезисов различной локализации (остистые отростки позвонков, область пяток, кости таза, область коленных и локтевых суставов). В настоящее время поражение ногтей при Пс рассматривают как возможный признак энтезопатии. Было отмечено, что Пс ногтей ассоциируется с эрозивным повреждением суставов при ПсА и неблагоприятным течением заболевания. Теносиновит,

костные пролиферации и эрозии обнаруживают у больных Пс без клинических проявлений ПсА. Поскольку ПсА в большинстве случаев развивается позже Пс, полагают, что это создает уникальную возможность для ранней диагностики и предотвращения развития этого заболевания у пациентов с Пс. Недавно представлена новая концепция раннего ПсА, в соответствии с которой клинически манифестному ПсА предшествуют преклиническая, субклиническая и продромальная фазы [34, 35]. Сначала под действием неблагоприятных факторов (травма, инфекции, курение, генетическая предрасположенность) происходит активация иммунного ответа, в котором ключевая роль принадлежит оси интерлейкинов (ИЛ) 23/17 с последующим повышением синтеза фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Затем возникают субклинические изменения в виде синовита, теносиновита, костных пролифераций, костных эрозий, которые выявляются посредством лучевых методов диагностики (магнитно-резонансная томография) и ультразвукового исследования. Продромальная фаза характеризуется артралгиями, общей слабостью, быстрой утомляемостью.

Таким образом, на ранней стадии ИВЗ важное значение приобретает скрининг с использованием опросников, которые помогают заподозрить наличие ВЗК и ПсА у больных Пс. В то же время подобные опросники могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. В этих случаях диагностика должна проводиться совместно врачами смежных специальностей (дерматовенерологами, гастроэнтерологами, ревматологами), а для повышения ее точности следует применять различные стандартизированные визуализационные методики (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, рентгенография, компьютерная томография и др.) и лабораторные методы (определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка и др.). Это будет способствовать более обоснованной дифференциальной диагностике и правильному выбору терапии, в том числе ГИБП [36, 37].

Еще одна проблема – агрессивный характер течения воспалительного процесса при ИВЗ. Отмечено, что при раннем ПсА в течение 5 месяцев после появления клинических симптомов у 27% пациентов уже наблюдались эрозии в периферических суставах, что отражает крайне агрессивное течение заболевания на ранних стадиях [38]. Кроме того, на протяжении последующих 2 лет еще у 47% пациентов были выявлены



эрозии, хотя большинство из них получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [38, 39].

При БК только у 20–30% больных наблюдается медленно прогрессирующее течение [40]; как правило, заболевание протекает агрессивно, что требует проведения активной патогенетической терапии, включая иммуносупрессоры и ГИБП. Даже при использовании современных терапевтических стратегий примерно четверть пациентов в течение 5 лет после установления диагноза будут нуждаться в хирургическом лечении [41]. При ЯК хроническое неконтролируемое воспаление ведет к развитию дисплазии и колоректального рака с потребностью в колэктомии [42, 43]. Эти данные свидетельствуют о необходимости использования современных методов терапии для предупреждения прогрессирования ИВЗ и развития деструктивных процессов (суставы, ЖКТ). Назначение активной терапии в дальнейшем будет зависеть от клинического фенотипа заболевания, наличия факторов неблагоприятного прогноза и клинически значимых коморбидных заболеваний [36].

### Определение раннего псориаза, псориатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника

Определения раннего Пс, ПсА и ВЗК, основанные на мнении экспертов и данных литературы, представлены в табл. 1.

### Факторы неблагоприятного прогноза

В настоящее время один из наиболее рациональных подходов для определения оптимальной тактики ведения пациентов и улучшения исходов ИВЗ – адекватная оценка активности всех клинических доменов и выявление факторов неблагоприятного прогноза (табл. 2).

### Краткосрочные и долгосрочные цели терапии иммуновоспалительных заболеваний

Терапевтическая стратегия при любом заболевании зависит от его патогенеза и клинических проявлений. Современная концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target, T2T) является общей для Пс, ПсА и ВЗК и предполагает четкую формулировку целей, своевременную оценку результатов и коррекцию терапии в зависимости от достижения поставленных целей (табл. 3). Основными терапевтическими целями лечения ПсА, Пс, ВЗК выступают, во-первых,

**Таблица 1.** Определение раннего псориаза, псориатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника

| Заболевание | Определение                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пс          | Не существует                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ПсА [44–46] | Ранний ПсА – периферический артрит, длительностью до 2 лет<br><i>Данное определение заимствовано из дефиниции ревматоидного артрита и не учитывает клиническую гетерогенность ПсА, а также малосимптомное или бессимптомное течение некоторых клинических доменов (спондилит, энтезит)</i> [47, 48] |
| БК [49]     | Ранняя БК – наличие симптомов активного заболевания длительностью не более 18 месяцев с момента установления диагноза, без осложнений (свищей, абсцессов, фиброзных стриктур) и без использования препаратов, модифицирующих течение болезни (иммуносупрессоры и ГИБП)                              |
| ЯК          | Не существует                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

БК – болезнь Крона, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, Пс – псориаз, ПсА – псориатический артрит, ЯК – язвенный колит

стойкая ремиссия; во-вторых, предупреждение необратимых повреждений структур костно-суставного аппарата, стенки кишки на ранних стадиях заболевания или их прогрессирования на поздних стадиях; в-третьих, повышение продолжительности и качества жизни пациентов при снижении риска развития коморбидных заболеваний [67, 81, 86, 87]. В исследовании Т.Р. Saber и соавт. [88] было показано, что при ПсА у большего числа пациентов (58%) наблюдается ремиссия на фоне терапии ГИБП по сравнению с пациентами с ревматоидным артритом. Хотя цель терапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, общепринятых критериев ремиссии пока не разработано. Ряд индексов, например DAS28 (Disease activity score), заимствованы из оценки ревматоидного артрита и не отражают клинической гетерогенности ПсА. Есть мнение, что при ПсА ремиссией можно считать отсутствие клинических проявлений артрита, энтезита, спондилита и дактилита, однако на практике одновременное купирование указанных проявлений встречается нечасто. В этом отношении универсальное действие оказывают ГИБП. Предпринимаются попытки разработать интегральные индексы активности, такие как уровень PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score)  $\leq 1,9$  или CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Сегодня в качестве критерия ремиссии ПсА используется значение DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis)  $\leq 4$ ; достижение этого критерия ассоциируется с меньшим прогрессированием изменений в суставах [39].

В последнее время высказывается мнение, что серьезные изменения суставов при ПсА

**Таблица 2.** Факторы неблагоприятного прогноза иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника)

| Заболевание                                                   | Факторы неблагоприятного прогноза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пс [50–54]                                                    | Непрерывно-рецидивирующее, внесезонное течение<br>Наличие коморбидных и сопутствующих заболеваний, осложняющих течение Пс или исключающих возможность применения системной небиологической иммуносупрессивной терапии<br>Сочетающийся с Пс кожи активный прогрессирующий ПсА с факторами неблагоприятного прогноза; умеренной и высокой активности спондилит; множественный энтезит; дактилит (поражение > 3 пальцев, появление эрозий суставов)<br>Определенные локализации Пс (открытые участки кожи, гениталии, ладони и подошвы, выраженная ониходистрофия)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Развитие ПсА у пациентов с Пс [36, 50–57]                     | Тяжелый Пс (PASI > 20) – повышает риск развития ПсА в 4 раза<br>Распространенный Пс (BSA 70–100%) – повышает риск развития ПсА в 2,5 раза<br>Определенные локализации Пс (ониходистрофия, волосистая часть головы, ладони и подошвы, крупные складки кожи, гениталии) с поражением > 3 областей тела – повышают риск развития ПсА в 3 раза<br>Ожирение – увеличивает риск развития ПсА в 3 раза<br>Сочетание Пс с патологией щитовидной железы – увеличивает риск развития ПсА в 2,27 раза<br>Сочетание Пс с депрессией – увеличивает риск развития ПсА в 1,4 раза<br>Продолжительность Пс > 25 лет – повышает риск развития ПсА в 3,12 раза<br>Сочетание Пс с увеитом – повышает риск развития ПсА в 3,77 раза<br>Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ПсА [58, 59]                                                  | Полиартрит<br>Наличие эрозий суставов<br>Увеличение уровня СРБ, СОЭ<br>Дактилит<br>Пс ногтей                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| БК [36, 60–62]                                                | Возраст пациента < 40 лет при установлении диагноза (раннее начало заболевания, дебют в детском возрасте) [36, 61, 62]<br>Распространенное (> 100 см по сумме пораженных сегментов) поражение кишечника [36, 60]<br>Потребность в назначении системных глюкокортикоидов в дебюте болезни [36, 61, 62]<br>Наличие перианальных поражений (свищи прямой кишки и перианальной области) [62]<br>Глубокие язвы слизистой оболочки по данным эндоскопического исследования [60]<br>Осложненный фенотип болезни. Стриктурирующая или пенетрирующая БК (по Монреальской классификации) [36, 60, 61]<br>Вовлечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (по Монреальской классификации) [36]<br>Курение (более агрессивное течение БК) [36, 60]<br>Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний [36]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ЯК. Препараты агрессивного течения и риска колэктомии [63–66] | Возраст установления диагноза ≤ 40 лет – ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, коротким периодом ремиссий и более высоким риском колэктомии [63]<br>Возраст ≥ 65 лет на момент установления диагноза – указывает на риск ранней колэктомии<br>Распространенное поражение [64]<br>Высокая активность по данным эндоскопии (большие и/или глубокие язвы) [64]<br>Наличие внекишечных проявлений [64]<br>Ранняя потребность в системных глюкокортикоидах [64]<br>Повышенный уровень маркеров воспаления [64]<br>Некурящие и бывшие курильщики имеют тенденцию к большей протяженности воспаления и более медленному заживлению. У курильщиков отмечены более редкие обострения и госпитализации [63]<br>Риск колэктомии выше [65]:<br>у пациентов с распространенным (тотальным) ЯК;<br>при потребности хотя бы в одном курсе глюкокортикоидов;<br>при необходимости госпитализации в случае обострения<br>Тяжелое обострение (стул с кровью ≥ 6 раз в сутки в сочетании с ЧСС > 90 в минуту, и/или температурой тела > 37,8 °C, и/или уровнем Hb < 105 г/л, и/или СОЭ > 30 мм/ч) – количество критериев дополнительно к частоте стула с кровью > 6 раз в сутки коррелирует с частотой колэктомии в исходе текущего обострения [66]<br>Сверхтяжелая атака ЯК с диареей > 10–15 раз в сутки, прогрессирующей анемией, лихорадкой > 38 °C, гипоальбуминемией ≤ 27 г/л, высоким уровнем СРБ и глубокими обширными язвами слизистой оболочки толстой кишки – ассоциирована с колэктомией в первые дни обострения [66]<br>Патогистологические признаки – глубокое изъязвление, инфильтрация мононуклеарными клетками, снижение числа эозинофилов, стадия распространенного заболевания и тяжелый криптит (у пациентов старше 38 лет) [63] |

BSA – Body Surface Area (общая площадь поражения при псориазе), PASI – Psoriasis Area and Severity Index (индекс распространенности и тяжести псориаза), БК – болезнь Крона, Пс – псориаз, ПсА – псориатический артрит, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЯК – язвенный колит



**Таблица 3.** Цели терапии псориаза, псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника в соответствии со стратегией Treat to Target

| Заболевание        | Цель терапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пс [67–76]         | Уменьшение тяжести и распространенности Пс до состояния чистой или почти чистой кожи ( $PASI \leq 3$ , $BSA \leq 1$ или достижение ответа $PASI75$ по сравнению с началом терапии)<br>Достижение ремиссии, уменьшение возможности развития костно-деструктивных поражений ПсА<br>Обеспечение стойкой ремиссии<br>Улучшение качества жизни больных ( $DLQI \leq 5$ )<br>Улучшение общего прогноза заболевания<br><i>Потенциальные цели, достижимые при терапии ГИБП: <math>PASI 90/100</math> или <math>PASI \leq 3</math>, <math>BSA \leq 1</math>, <math>PGA 0/1</math></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ПсА [77–80]        | Достижение ремиссии / низкой активности заболевания по индексу активности ПсА DAPSA или МАБ<br><i>Ремиссия соответствует DAPSA <math>\leq 4</math>. МАБ регистрируется при наличии любых 5 из 7 нижеприведенных критериев: ЧБС (из 68) <math>\leq 1</math>; ЧПС (из 66) <math>\leq 1</math>; <math>PASI \leq 1</math> балл или <math>BSA \leq 3\%</math>; ОБП <math>\leq 15</math> мм; ОЗП <math>\leq 20</math> мм; <math>HAQ \leq 0,5</math>; число воспаленных энтезисов <math>\leq 1</math>. Оценка достижения указанных целей терапии проводится в сроки от 3 до 6 мес</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| БК [9, 81, 82]     | Достижение и поддержание клинической ремиссии (отсутствие клинических симптомов, сообщаемых пациентом и оцененных врачом)<br>Достижение и поддержание эндоскопической ремиссии<br>Поддержание ремиссии без системных и топических глюкокортикоидов<br><i>Клиническая ремиссия – нормализация частоты и консистенции стула, отсутствие абдоминальной боли. Достижение клинической ремиссии оценивается каждые 3 мес до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии</i><br><i>Эндоскопическая ремиссия – отсутствие изъязвлений при эндоскопическом исследовании. При невозможности эндоскопической оценки ремиссия определяется по данным МРТ/КТ-энтерографии или УЗИ в виде регресса воспалительных изменений. Оценивается через 6–12 мес после начала терапии</i><br><i>Гистологическая ремиссия рассматривается, но не является основной целью</i><br><i>Биомаркеры: СРБ и фекальный кальпротектин – дополнительные показатели эффективности терапии</i> |
| ЯК [61, 81, 83–85] | Достижение и поддержание клинической ремиссии (отсутствие клинических симптомов, сообщаемых пациентом и оцененных врачом)<br>Достижение и поддержание эндоскопической ремиссии<br>Поддержание ремиссии без системных и топических глюкокортикоидов<br><i>Клиническая ремиссия – нормализация частоты и консистенции стула, отсутствие крови в кале. Достижение клинической ремиссии оценивается каждые 3 мес после исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии</i><br><i>Эндоскопическая ремиссия: оптимальное значение эндоскопического индекса Мейо – 0, минимальное – 1 балл. Эндоскопический мониторинг проводится через 3–6 мес после начала терапии</i><br><i>Гистологическая ремиссия рассматривается, но не является основной целью</i><br><i>Биомаркеры: СРБ и фекальный кальпротектин – дополнительные показатели эффективности терапии</i>                                                                                                              |

BSA – Body Surface Area (общая площадь поражения при псориазе), DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis (индекс активности псориатического артрита), 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), PGA – Physician Global Assessment (глобальная оценка псориаза), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, КТ – компьютерная томография, МАБ – минимальная активность болезни, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОБП – оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале, ОЗП – оценка активности заболевания пациентом, Пс – псориаз, ПсА – псориатический артрит, СРБ – С-реактивный белок, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов

позволяют предотвратить более раннее активное лечение, в том числе с применением стратегии T2T [77], согласно которой цель терапии определена как достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ). Установлено, что МАБ и/или ремиссия заболевания ассоциируются с лучшими исходами ПсА. По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), у пациентов, достигших МАБ и/или ремиссии на фоне терапии ГИБП, отмечается меньше эрозий суставов, лучше функциональный и психологический статус [78, 79]. При этом как в РКИ, так и в наблюдательных когортных исследованиях показано, что лучшие результаты терапии достигаются на ранней стадии ПсА [89–91]. Стратегия T2T активно формируется

и при других ИВЗ, в частности при Пс и ВЗК [5, 7, 67]. Признается, что при БК медикаментозное вмешательство и мониторинг активности болезни также могут предотвратить развитие осложнений. При БК под ремиссией понимают отсутствие клинических симптомов, нормализацию состояния слизистой оболочки (отсутствие язв) и уровня биомаркеров (С-реактивный белок, фекальный кальпротектин). При ВЗК обсуждается возможность достижения гистологической ремиссии [60, 81].

### Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов

В настоящее время нет общепризнанных показателей для раннего назначения ГИБП при ПсА. При

**Таблица 4.** Показания к раннему назначению генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях – псориазе, псориатическом артрите и воспалительных заболеваниях кишечника

| Заболевание                  | Показание к раннему назначению ГИБП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пс (среднетяжелый и тяжелый) | Тяжелое течение Пс (PASI > 20) с общей площадью пораженной поверхности 70–100%, с вовлечением > 3 областей, а также с поражением открытых участков тела<br>Торпидное течение Пс – ухудшение PASI ≤ 50% в течение 3 мес после любой системной терапии, которая не может быть продлена<br>Сочетающиеся с Пс активный прогрессирующий ПсА с факторами неблагоприятного прогноза; умеренной и высокой активности спондилит; множественный энтезит; дактилит (поражение > 3 пальцев, появление эрозий суставов)<br>Пс определенных локализаций (волосистой части головы, ладоней и подошв, гениталий, выраженная ониходистрофия)<br>Наличие у пациента с тяжелым и среднетяжелым Пс коморбидной патологии (метаболический синдром, депрессия, увеит, ВЗК и др.)<br>Неэффективность, непереносимость, противопоказания для проведения системной терапии БПВП<br>При значительном ухудшении качества жизни (в том числе Пс определенных локализаций) и неэффективности небиологической системной иммуносупрессивной терапии                                  |
| ПсА                          | Периферический артрит (полиартрит или моно- и олигоартрит) с факторами неблагоприятного прогноза, такими как эрозии, дактилит, повышение СОЭ/СРБ, Пс ногтей в сочетании с функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии синтетическими БПВП в течение 3–6 мес<br>Спондилит высокой активности (BASDAI ≥ 4) в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии НПВП в терапевтических дозах в течение 4–12 нед<br>Дактилит с поражением многих пальцев, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии синтетическими БПВП в течение 3–6 мес<br>Энтезит с функциональными нарушениями при неэффективности лечения НПВП, локального введения глюкокортикоидов в течение 4–12 нед<br><i>При наличии у пациента клинически значимого Пс, ВЗК, увеита или иных сопутствующих заболеваний, при которых применение стандартных методов может быть неэффективно или невозможно по каким-либо причинам, раннее назначение ГИБП проводится по решению соответствующего специалиста</i> |
| БК                           | Тяжелое обострение (высокая активность заболевания) с учетом факторов неблагоприятного прогноза<br>Стероидозависимость и стероидорезистентность<br>Неэффективность или непереносимость иммуносупрессоров<br>Противопоказания для назначения системных глюкокортикоидов и иммуносупрессоров<br><i>Тяжесть текущего обострения определяют по простым критериям, разработанным Обществом по изучению ВЗК, по индексу Харви – Брэдшоу или индексу активности БК (индекс Беста – CDAI). Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения [96]</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ЯК                           | Тяжелая атака ЯК с учетом факторов неблагоприятного прогноза [97]<br>Стероидозависимость и стероидорезистентность<br>Неэффективность или непереносимость иммуносупрессоров<br>Противопоказания для назначения системных глюкокортикоидов и иммуносупрессоров<br><i>Тяжесть текущего обострения определяют по критериям Трюло – Виттс, по индексу Мейо [66]</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (индекс активности анкилозирующего спондилита), CDAI – Crohn's Disease Activity Index (индекс активности БК), PASI – Psoriasis Area and Severity Index (индекс распространенности и тяжести псориаза), БК – болезнь Крона, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, Пс – псориаз, ПсА – псориатический артрит, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЯК – язвенный колит

периферическом ПсА терапия ГИБП рекомендована при сохраняющейся высокой или умеренной активности заболевания через 3–6 месяцев применения синтетических БПВП. В отдельных случаях возможно назначение ГИБП в более ранние сроки пациентам с высокой активностью, торпидным течением болезни, наличием клинически значимой коморбидной патологии, при которой стандартная терапия не может быть использована [92]. Пациентам с ПсА с преимущественным поражением энтезисов или позвоночника (спондилит), согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), ГИБП назначают рано, минуя этап терапии

синтетическими БПВП, после 4–12 недель неэффективного применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Эксперты, основываясь на данных когортных наблюдений, ряда РКИ, высказали мнение о преимуществе назначения ГИБП на ранней стадии ПсА и ВЗК [40, 60, 61, 91, 92–95].

Диагностика заболевания на ранней стадии, оценка факторов неблагоприятного прогноза позволяют выявить пациентов, которые нуждаются в более агрессивном лечении для достижения целей терапии. На более ранних стадиях ИВЗ (Пс, ПсА, ВЗК) носят в основном воспалительный характер и не приводят к развитию потенциально инвалидизирующих или опасных



для жизни проявлений и осложнений (например, развитие ПсА при Пс, деструктивные изменения суставов при ПсА, стенозы, стриктуры и свищи при БК) [35, 59–61, 92, 93].

Раннее применение эффективной терапии (в период так называемого окна возможности) является ключевым фактором, который позволяет достичь ремиссии либо МАБ путем надежного подавления воспаления и предотвращения необратимых структурных повреждений [35].

Продолжительность «окна возможности» после возникновения первых симптомов заболевания точно не установлена, но она может достигать 24 месяцев при ПсА и 18 месяцев при БК (неосложненная БК и БК без применения иммуносупрессоров и ГИБП, изменяющих естественное течение заболевания). Вместе с тем группа экспертов, основываясь на данных когортных наблюдений и отдельных РКИ, высказала мнение о преимуществе назначения ГИБП на ранней стадии ПсА и ВЗК при выявлении у пациентов факторов неблагоприятного прогноза и неэффективности стандартной терапии в течение 3–6 месяцев. В то же время высокая активность ИВЗ и возможный неблагоприятный прогноз могут определять целесообразность раннего применения ГИБП независимо от периода заболевания [35, 41, 49, 92, 93] (табл. 4).

Активное лечение тяжелых форм Пс, особенно у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза в отношении возникновения ПсА, может быть направлено не только на снижение тяжести кожного процесса, но и на уменьшение системного воспаления, что в перспективе может рассматриваться как вторичная профилактика ПсА [35]. Однако это требует подтверждения в рамках крупных наблюдательных когорт.

При анализе данных регистра PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) более ранний возраст дебюта заболевания (пациенты ≤ 40 лет) ассоциировался с более выраженным положительным ответом на терапию ГИБП [52]. Применение ГИБП и лечение ПсА на ранней стадии повышают шансы достичь ремиссии заболевания [98, 99].

Пациентам с БК и неблагоприятными прогностическими факторами показано раннее назначение ГИБП для снижения риска развития осложнений, госпитализаций и хирургических вмешательств, связанных с основным заболеванием. Было показано, что ГИБП более эффективны на ранней стадии БК (в первые 2 года) [61]. При высокой активности БК и факторах неблагоприятного прогноза традиционная тактика

лечения "step-up" может не дать положительного результата. У таких больных оптимален подход "top-down", при котором ГИБП назначаются сразу, без базисной терапии. Возможно также использование тактики укороченного "step-up", то есть назначения ГИБП после неэффективности первого курса глюкокортикоидов/ранней комбинации иммуносупрессоров с преднизолоном [60, 61, 100]. При новом подходе к лечению врач должен на раннем этапе заболевания сразу же использовать ГИБП, если этого требуют активность и/или прогноз заболевания.

Пс, ПсА и ВЗК относятся к многофакторным хроническим потенциально инвалидизирующим ИВЗ, которые имеют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития, в том числе генетический полиморфизм ИЛ-23R, определяющий сигнальный путь иммунопатогенеза ИЛ-12/23 [101].

Механизм действия ГИБП влияет на профиль эффективности, безопасности и «выживаемость» терапии (то есть класс-специфические свойства). ИЛ-23 можно рассматривать как ключевой регуляторный цитокин, необходимый для выживания, пролиферации Th17-клеток и повышения экспрессии ИЛ-17А. К ингибиторам ИЛ-23 относятся ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб (показания к применению – Пс, ПсА, БК, ЯК) и препарат с более таргетным (точечным) действием на субъединицу p19 ИЛ-23 – гуселькумаб (показание к назначению – Пс). Ингибиторы регуляторных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-23 характеризуются длительным эффектом, более редким введением, минимизацией риска класс-специфических нежелательных явлений, характерных для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска кандидозных инфекций, риска возникновения или обострения ВЗК), ингибиторов ФНО-α (риск развития серьезных инфекций, малигнизации), ингибиторов янус-киназ (увеличение риска тромбозов, *herpes zoster*), ингибиторов интегринов (риск возникновения местных ЖКТ-инфекций, в частности гастроэнтерита, клостридиальных инфекций, в том числе обусловленных *C. difficile*) [102–105]. Доказана более высокая «выживаемость» терапии устекинумабом по сравнению с другими ГИБП (ингибиторы ФНО-α и ИЛ-17, ведолизумаб) у пациентов с Пс и ПсА, ВЗК [106–114]. Раннее ингибирование ИЛ-23 устекинумабом способствует уменьшению субклинических воспалительных изменений в энтезисах у пациентов с Пс в течение 12 недель терапии, при этом данный эффект сохраняется и к 52-й неделе



лечения [115]. Сходные результаты получены в исследовании IVEPSA для секукинумаба в краткосрочной перспективе терапии на 24-й неделе [116].

Пересечение терапевтического спектра Пс, ПсА и ВЗК является важным при выборе тактики ведения пациентов с этими заболеваниями и определяет возможность раннего назначения ГИБП. Инфликсимаб и адалимумаб эффективны при Пс, ПсА, БК, ЯК (уровень доказательности 1А), устекинумаб – при Пс, ПсА, БК (уровень доказательности 1А), ЯК (уровень доказательности 1В); этанерцепт, секукинумаб, иксекизумаб оказывают положительное действие при Пс, ПсА (уровень доказательности 1А), однако неэффективны и даже способствуют повышению риска обострения при ВЗК [117, 118].

При назначении ГИБП пациентам с ИВЗ следует руководствоваться принципами персонализированного подхода и управления рисками для достижения долгосрочных и безопасных результатов терапии [101, 103, 119, 120].

Таким образом, на основании представленных данных эксперты сформулировали ключевые принципы успешной терапии ИВЗ: ранняя диагностика; применение стратегии Т2Т; раннее начало активной терапии, в том числе ГИБП, в зависимости от клинической формы и активности ИВЗ, индивидуальных факторов неблагоприятного прогноза и наличия коморбидной патологии. Несмотря на очевидную эффективность стратегии Т2Т, ее широкое применение пока ограничено. Несомненно, все это требует не только ресурсов, но и повышения

осведомленности врачей, внедрения унифицированных алгоритмов оценки активности и мониторинга терапии в реальной практике, в том числе и с использованием ИТ-систем дистанционного мониторинга [121].

## Заключение

ИВЗ (Пс, ПсА, ВЗК) характеризуются прогрессирующим течением, приводящим к поражению различных органов и тканей, ухудшению качества жизни и частой инвалидизации пациентов.

Ранняя диагностика ИВЗ представляется чрезвычайно актуальной для дерматовенерологии, ревматологии и гастроэнтерологии, так как позволяет использовать «окно возможности» при назначении фармакотерапии, минимизировать активность патологического процесса, предотвратить деструкцию тканей, улучшить качество жизни больных, а также предупредить либо отсрочить осложнения и инвалидизацию.

При раннем назначении терапии Пс, ПсА и ВЗК нужно учитывать факторы неблагоприятного прогноза и использовать стратегию Т2Т. Современные ГИБП могут быть назначены пациентам с ИВЗ уже в дебюте заболевания или в ранние сроки после его возникновения в отсутствие ответа на БПВП/небиологическую системную иммуносупрессивную терапию, при наличии коморбидной патологии, при сочетании нескольких ИВЗ, при наличии факторов неблагоприятного прогноза, непереносимости и противопоказаний или при развитии побочных эффектов БПВП/небиологической системной иммуносупрессивной терапии. ©

## 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 подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.
2. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583): 263–71. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
3. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(9):531–42. doi: 10.1038/nrrheum.2014.106.
4. van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8.
5. Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):254–66. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz131.
6. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K, Buckton S, Duncan J, Hartmann P, Ipenburg N, Moortgat L, Theeuwes R, Verwey M, Younge L, Sturm A, Bager P. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):760–76. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy020.





7. Drescher H, Lissos T, Hajisafari E, Evans ER. Treat-to-Target Approach in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Advanced Practice Providers. *J Nurse Pract.* 2019;15(9):676–81. doi: 10.1016/j.nurpra.2019.07.015.
8. Theede K, Burisch J. Defining success in treating patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(7):645–7. doi: 10.1080/1744666X.2017.1317594.
9. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351–61.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046.
10. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):136–9. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09102.x.
11. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CE, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):650–8. doi: 10.1111/bjd.15021.
12. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartín-Novell V, Ortega-Bravo M, Martínez-Alonso M, Garí E, Portero-Otín M, Santamaria-Babi L, Casanova-Seuma JM. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):128–35. doi: 10.1111/jdv.15159.
13. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326–32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
14. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):346–52. doi: 10.1093/rheumatology/ket343.
15. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, Chen H, Yu Y, Lin Y, Yang X, Kong N, Zhu X, Xu X, Wan W, Zou H. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One.* 2012;7(10):e46740. doi: 10.1371/journal.pone.0046740.
16. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2015;34(4):745–53. doi: 10.1007/s10067-014-2652-9.
17. Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, Cooke-Lauder J, Kaplan GG. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(Suppl 1):S73–80. doi: 10.1093/jcag/gwy053.
18. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6137–46. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6137.
19. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardtsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013;8(2):e56944. doi: 10.1371/journal.pone.0056944.
20. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:28–9. doi: 10.3899/jrheum.090218.
21. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis.* 2007;1(1):10–20. doi: 10.1016/j.crohns.2007.06.005.
22. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуевских 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. [Belousova EA, Abduganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AY, Valuyshikh EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyapin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov YUE, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. [Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–63. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.]
23. Щукина ОБ. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона [диссертация]. Санкт-Петербург; 2017. 399 с. [Shchukina OB. [Differential diagnostic and prognostic criteria for clinical forms of Crohn's disease] [dissertation]. Saint Petersburg; 2017. 399 p. Russian.]
24. Fiorino G, Morin M, Bonovas S, Bonifacio C, Spinelli A, Germain A, Laurent V, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome. *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):274–80. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw185.
25. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1045–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858.
26. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, Cavill C, Korendowycz E, de Vries CS, McHugh N. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1358–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202608.
27. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417–23. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3631.
28. Ko JS, Uberti G, Napkoski K, Patil DT, Billings SD. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease: a single institutional study of non-neoplastic biopsies over 13 years. *J Cutan Pathol.* 2016;43(11):946–55. doi: 10.1111/cup.12777.
29. De Vos M. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 4:36–42. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02044.x.
30. Burisch J, Ungaro R, Vind I, Prossberg MV, Bendtsen F, Colombel JF, Vester-Andersen MK. Proximal Disease Extension in Patients With Limited Ulcerative Colitis: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1200–4. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx066.
31. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. [Federal Clinical Guidelines 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections]. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p.]
32. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.



33. Zhu TY, Li EK, Tam LS. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:714321. doi: 10.1155/2012/714321.
34. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153–66. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0.
35. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–4. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. [Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis?] *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250–4. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254.]
36. Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Знаменская ЛФ, Коротаева ТВ, Круглова ЛС, Кохан ММ, Лила 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 иммуно-воспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезни 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.]
37. Чамурлиева МН, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Баткаев ЭА. Алгоритм диагностики псориатического артрита в клинической практике дерматолога. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016;19(1):36–40. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-36-40. [Chamurlieva MN, Korotaeva TV, Loginova EYu, Batkaev EA. [Diagnostic algorithm for psoriatic arthritis in clinical practice of dermatologist]. *Russian Journal of Skin and Venerian Diseases*. 2016;19(1):36–40. Russian. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-36-40.]
38. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460–8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384.
39. Lubrano E, Mesina F, Caporali R. Clinical remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):900–10.
40. 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.
41. Peyrin-Biroulet L. Why should we define and target early Crohn's disease? *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(5):324–6.
42. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431–40. doi: 10.1080/00365520802600961.
43. Andrews JM. Le plus ça change: why we need better biomarkers to predict outcomes in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(7):1085–6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06754.x.
44. Gladman DD. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):373–86. doi: 10.1016/j.rdc.2012.05.005.
45. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):630–4. doi: 10.1136/ard.61.7.630.
46. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Ранний псориатический артрит. Научно-практическая ревматология. 2008;46(6):47–55. doi: 10.14412/1995-4484-2008-490. [Loginova EY, Korotaeva TV. [Early psoriatic arthritis]. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(6):47–55. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2008-490.]
47. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowycz E, Robinson G, Jobling A, Shaddick G, Bi J, Winchester R, Giles JT, McHugh NJ. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853.
48. Elnady B, El Shaarawy NK, Dawoud NM, Elkhouly T, Desouky DE, ElShafey EN, El Hussein MS, Rasker JJ. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1627–35. doi: 10.1007/s10067-019-04445-0.
49. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, Panaccione R, Feagan B, Panés J, Danese S, Schreiber S, Ogata H, Hibi T, Higgins PD, Beaugerie L, Chowers Y, Louis E, Steinwurz F, Reinisch W, Rutgeerts P, Colombel JF, Travis S, Sandborn WJ. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1770–6. doi: 10.1038/ajg.2012.117.
50. Бакулев АЛ. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния. Клиническая фармакология и терапия. 2019;(1):35–9. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39. [Bakulev AL. [Clinical features of psoriasis, risk factors and associated comorbidity]. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;(1):35–9. Russian. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39.]
51. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandiá JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):867–73. doi: 10.1067/mjd.2002.120470.
52. Singh S, Kalb RE, de Jong EMGJ, Shear NH, Lebowitz M, Langholf W, Hopkins L, Srivastava B, Armstrong AW. Effect of Age of Onset of Psoriasis on Clinical Outcomes with Systemic Treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):879–86. doi: 10.1007/s40257-018-0388-z.
53. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology*. 2005;211(2):103–6. doi: 10.1159/000086437.
54. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, Maccarone M, Chatenoud L, Bertuccio P, Caggese E, Cuscito R. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology*. 2008;217(4):365–73. doi: 10.1159/000156599.
55. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(10):64. doi: 10.1007/s11926-015-0540-1.
56. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):915–23. doi: 10.1002/art.39494.
57. Yan D, Ahn R, Leslie S, Liao W. Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(4):593–604. doi: 10.1007/s13555-018-0266-x.
58. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Чамурлиева МН. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22–35. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Gubar EE, Chamurlieva MN. [Psoriatic arthritis. Clinical recommendations for diagnosis and treatment]. *Modern Rheumatology*. 2018;12(2):22–35. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35.]



- riatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22–35. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35.]
59. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A, Balint PV, Bertheussen H, Boehncke WH, Burmester GR, Canete JD, Damjanov NS, Kragstrup TW, Kvien TK, Landewé RBM, Lories RJU, Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Rodrigues Manica SA, Schett G, Veale DJ, Van den Bosch FE, van der Heijde D, Smolen JS. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700–12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
  60. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myreliid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
  61. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1–106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
  62. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3<sup>rd</sup> 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.
  63. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):635–42. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.037.
  64. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Sid-dique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–61. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006.
  65. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156–63. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju016.
  66. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Ачкасов СИ, Валуиных ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Князев ОВ, Макачук ПА, Москалев АИ, Нанаева БА, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Павленко ВВ, Полуэктова ЕА, Светлова ИО, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Фролов СА, Хлынова ОВ, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Шентулин АА, Шифрин ОС, Щукина ОБ. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колoproктология*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OA, Achkasov SI, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Makarchuk PA, Moskaliev AI, Nanaeva BA, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Pavlenko VV, Poluektova EA, Svetlova IO, Tarasova LV, Tkachev AV, Frolov SA, Khlynova OV, Chashkova EYu, Shapina MV, Sheptulin AA, Shifrin OS, Shchukina OB. [Draft clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis]. *Coloproctology*. 2019;18(4):7–36. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.]
  67. Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, Marsden A, Evans I, Warren RB, Stocken D, Barker JN, Burden AD, Smith CH; BADBIR study group and the PSORT consortium. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1158–66. doi: 10.1111/bjd.18333.
  68. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, Vender RB, Yeung J, Bourcier M, Dion PL, Hong CH, Searles G, Poulin Y. Think beyond the Skin: 2014 Canadian Expert Opinion Paper on Treating to Target in Plaque Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(1):22–7. doi: 10.2310/7750.2014.13151.
  69. ООО «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Псориаз: клинические рекомендации [Интернет]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Psoriasis: Clinical guidelines [Internet]. Russian. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>.]
  70. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, Belinchón I, Vilarrasa E, Del Rio R, Sánchez-Carazo JL, López-Ferrer A, Peral F, Armesto S, Eiris N, Mitxelena J, Vilar-Alejo J, A Martin M, Soria C; from the Spanish Group of Psoriasis. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):334–46. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794.
  71. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J; Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(4):210–9. doi: 10.2310/7750.2011.10066.
  72. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1–10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1.
  73. Baker C, Mack A, Cooper A, Fischer G, Shumack S, Sidhu S, Soyer HP, Wu J, Chan J, Nash P, Rawlin M, Radulski B, Foley P. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus. *Australas J Dermatol*. 2013;54(2):148–54. doi: 10.1111/ajd.12014.
  74. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustinduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrándiz C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Estebanz JL, Marrón SE, Moreno JC, Notario J, Rivera R, Rodríguez-Cerdeira C, Romero A, Ruiz-Villaverde R, Taberner R, Vidal D; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8):694–709. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.013.
  75. 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.
  76. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillet B; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recher-



- che sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464–83. doi: 10.1111/jdv.15340.
77. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
  78. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, McInnes IB, Helliwell P, Coates LC, Xu S. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(2):267–74. doi: 10.1002/acr.22576.
  79. Mease PJ, Kavanaugh A, Coates LC, McInnes IB, Hojnik M, Zhang Y, Anderson JK, Dorr AP, Gladman DD. Prediction and benefits of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis and active skin disease in the ADEPT trial. *RMD Open*. 2017;3(1):e000415. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000415.
  80. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, Behrens F. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018;45(1):6–13. doi: 10.3899/jrheum.170449.
  81. 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, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
  82. 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.
  83. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413. doi: 10.14309/ajg.0000000000000152.
  84. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, Lakatos PL, Magro F, Peyrin-Biroulet L, Schreiber S, Tarabar D, Vavricka S, Halfvarson J, Vermeire S. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Dig Dis*. 2019;37(4):266–83. doi: 10.1159/000496739.
  85. Ungaro R, Colombel JF, Lissos 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.0000000000000183.
  86. Coates LC, Lubrano E, Perrotta FM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. What Should Be the Primary Target of "Treat to Target" in Psoriatic Arthritis? *J Rheumatol*. 2019;46(1):38–42. doi: 10.3899/jrheum.180267.
  87. Takeshita J. Taking aim at identifying treatment targets for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1075–6. doi: 10.1111/bjd.18635.
  88. Saber TP, Ng CT, Renard G, Lynch BM, Pontifex E, Walsh CA, Grier A, Molloy M, Bresnahan B, Fitzgerald O, Fearon U, Veale DJ. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R94. doi: 10.1186/ar3021.
  89. Coates LC, Mease PJ, Gossec L, Kirkham B, Sherif B, Gaillez C, Mpofu S, Jugl SM, Karyekar C, Gandhi KK. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(10):1529–35. doi: 10.1002/acr.23537.
  90. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, Nurmohamed MT, van de Sande MGH, Kok M, van Kuijk AWR, Baeten D. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):610–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746.
  91. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориазическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):22–9. doi: 10.26442/terarkh201890522-29 [Korotaeva TV, Logonova EY, Getiya TS, Nasonov EL. [Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study]. *Therapeutic Archive*. 2018;90(5):22–9. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890522-29.]
  92. Schoels MM, Landesmann U, Alasti F, Baker D, Smolen JS, Aletaha D. Early response to therapy predicts 6-month and 1-year disease activity outcomes in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):969–76. doi: 10.1093/rheumatology/key004.
  93. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, Panaccione R, Bittton A, Paré P, Vermeire S, D'Haens G, MacIntosh D, Sandborn WJ, Donner A, Vandervoort MK, Morris JC, Feagan BG; REACT Study Investigators. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1825–34. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00068-9.
  94. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–71. doi: 10.1002/art.39573.
  95. Thompson W, Argáez C. Early Biologic Treatment versus Conventional Treatment for the Management of Crohn's Disease: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.
  96. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Багненко СФ, Бакулин ИГ, Барановский АО, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА, Болихов КВ, Валуиных ЕЮ, Ваданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Карпухин ОЮ, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куловская ДП, Куляпин АВ, Лахин АВ, Макачук ПА, Москалев АИ, Нанаева БА, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина ИВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Успенская ЮБ, Фролов СА, Хлынова ОВ, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Шифрин ОС, Шкурко ТВ, Шукина ОБ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Bagnenko SF, Bakulin IG, Baranovsky AYU, Barysheva OYu, Belousova EA,





- Bolikhov KV, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Zhigalova TN, Karpukhin OYu, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kulovskaya DP, Kulyapin AV, Makarchuk PA, Moskaev AI, Nanaeva BA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina IV, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Tarasova LV, Tkachev AV, Uspenskaya YuB, Frolov SA, Khlynova OV, Chashkova EYu, Shapina MV, Shifrin OS, Shkurko TV, Shchukina OB. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.]
97. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748–64. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.
98. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ, Глазков АА, Насонов ЕЛ. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):376–80. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, Glazkov AA, Nasonov EL. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (preliminary results of the REMARCA study). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376–80. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380.]
99. Loginova EY, Korotaeva TV, Koltakova A, Gubar E. SAT0384. Comparative analysis of frequency and timing of minimal disease activity (MDA) attainment in early and long-term psoriatic arthritis (PSA) patients (PTS) after biological (B) dmards treatment initiation in clinical practice: Russian PSA. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):1276.
100. Shergill AK, Terdiman JP. Controversies in the treatment of Crohn's disease: the case for an accelerated step-up treatment approach. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2670–7. doi: 10.3748/wjg.14.2670.
101. 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.
102. 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. [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. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-062.]
103. 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.
104. Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):493–501. doi: 10.1517/14740338.2016.1145653.
105. Click B, Regueiro M. Managing Risks with Biologics. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(2):1. doi: 10.1007/s11894-019-0669-6.
106. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholf W, Menter A; PSOLAR Steering Committee. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014;171(1):137–47. doi: 10.1111/bjd.13013.
107. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholf W, Krueger G. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):706–14.
108. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1066–72. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.037.
109. Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, Yiu ZZ, McElhone K, Lunt M, Barker JN, Burden AD, Ormerod AD, Reynolds NJ, Smith CH, Griffiths CE. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):510–8. doi: 10.1111/bjd.13908.
110. van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lümmig PP, Driessen RJ, Ossenkoppele PM, Njoo MD, Mommers JM, Koetsier MI, Arnold WP, Sybrandy-Fleuren BA, Kuijpers AL, Andriessen MP, van de Kerkhof PC, Seyger MM, de Jong EM. 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1189–96. doi: 10.1111/bjd.13087.
111. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1091–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10213.x.
112. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):509–19. doi: 10.1111/bjd.16102.
113. 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.
114. Ko Y, Paramsothy S, Leong RW. P361 The effect of immunomodulators and other factors on the persistence of biological agents for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from the Australian population-based registry. *J Crohns Colitis*. 2020;14(S1):S342–3. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.490.
115. Savage L, Goodfield M, Horton L, Watad A, Hensor E, Emery P, Wakefield R, Wittmann M, McGonagle D. Regression of Peripheral Subclinical Enthesopathy in Therapy-Naive Patients Treated With Ustekinumab for Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Fifty-Two-Week, Prospective, Open-Label Feasibility Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):626–31. doi: 10.1002/art.40778.
116. Kampylafka E, Simon D, d'Oliveira I, Linz C, Lerchen V, Englbrecht M, Rech J, Kleyer A, Sticherling M, Schett G, Hueber AJ. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPSA study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):178. doi: 10.1186/s13075-019-1957-0.
117. 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.
118. 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.
119. Varu A, Wilson FR, Dyrdra 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.
120. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара [Интернет]. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru>. [Stelara product information [Internet]. Russian. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>.]
121. Dures E, Taylor J, Shepperd S, Mukherjee S, Robson J, Vlaev I, Walsh N, Coates LC. Mixed methods study of clinicians' perspectives on barriers to implementation of treat to target in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1031–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217301.



## Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion\*

D.I. Abdulganieva<sup>1</sup> • A.L. Bakulev<sup>2</sup> • E.A. Belousova<sup>3</sup> • A.V. Veselov<sup>4</sup> • T.V. Korotaeva<sup>5</sup> • A.M. Lila<sup>5,6</sup> • E.Yu. Loginova<sup>5</sup> • E.V. Sokolovskiy<sup>7</sup> • M.M. Khobeysh<sup>7</sup> • M.V. Shapina<sup>4</sup> • O.B. Shchukina<sup>8</sup>

Psoriasis (Ps), psoriatic arthritis (PsA), and inflammatory bowel diseases (IBDs) are characterized by a progressive course and commonly result in disability. Therefore, their early diagnosis with the assessment of a clinical phenotype and unfavorable prognostic factors and the timely initiation of therapy are important. The paper provides the expert consensus on the definition of the early stage of Ps, PsA, and IBDs, their treatment goals and main unfavorable prognostic factors. It also gives the rationale for the early use of biological agents in patients with immune-mediated inflammatory diseases.

**Key words:** early administration of biological agents, psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis

**For citation:** Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Veselov AV, Korotaeva TV, Lila AM, Loginova EYu, Sokolovskiy EV, Khobeysh MM, Shapina MV, Shchukina OB. Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):422–36. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-050.

Received 7 September 2020; accepted 13 September 2020; published online 15 October 2020

\*Originally published in Modern Rheumatology Journal: Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Veselov AV, Korotaeva TV, Lila AM, Loginova EYu, Sokolovskiy EV, Khobeysh MM, Shapina MV, Shchukina OB. [Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects]. An expert's opinion. Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):7–18. Russian. doi: 10/14412/1996-7012-2020-3-7-18.

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

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

**Diana I. Abdulganieva** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

✉ 49 Butlerova ul., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation. E-mail: [diana\\_s@mail.ru](mailto:diana_s@mail.ru)

**Andrey L. Bakulev** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Cosmetology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

**Elena A. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology; Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 48 58.  
E-mail: [eabelous@yandex.ru](mailto:eabelous@yandex.ru)

**Alexey V. Veselov** – Head of Department of Organization, Education and Development of Coloproctological Service<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>

**Tatiana V. Korotaeva** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Innovative Methods for Diagnosis and Treatment of Psoriatic Arthritis<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 319 25 71.  
E-mail: [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**Aleksander M. Lila** – MD, PhD, Professor, Director<sup>6</sup>; Head of Chair of Rheumatology<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Elena Yu. Loginova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Spondylarthritis and Psoriatic Arthritis<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

**Evgeny V. Sokolovskiy** – MD, PhD, Professor, Head of Chair and Clinic of Dermatovenereology<sup>7</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

**Marianna M. Khobeysh** – MD, PhD, Associate Professor, Chair and Clinic of Dermatovenereology<sup>7</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>  
✉ 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 338 71 72.  
E-mail: [mkhobeysh@yandex.ru](mailto:mkhobeysh@yandex.ru)

**Marina V. Shapina** – MD, PhD, Head of Department of Research in Inflammatory and Functional Bowel Disorders<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>

**Oksana B. Shchukina** – MD, PhD, Head of Center of Inflammatory Bowel Disease<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Kazan Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation

<sup>2</sup> V.I. Razumovsky Saratov State Medical University; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', Privolzhskiy federal'nyy okrug, 410012, Russian Federation

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

<sup>4</sup> National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

<sup>5</sup> Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>7</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>8</sup> City Clinical Hospital No. 31 (Saint Petersburg); 3 Dinamo prospekt, Saint Petersburg, 197110, Russian Federation



Точка зрения

# Выбор способа формирования пищеводно-кишечного анастомоза после полного удаления желудка

Иванов Ю.В.<sup>1,2</sup> • Данилина Е.С.<sup>2</sup> • Истомин Н.П.<sup>2</sup> • Величко Е.А.<sup>2</sup> • Мамошин А.В.<sup>3</sup> • Агибалов Д.Ю.<sup>4</sup>

**Иванов Юрий Викторович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии<sup>1</sup>; профессор кафедры хирургии<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

✉ 115682, г. Москва, Ореховый б-р, 28 (отделение хирургии), Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 162 05 21. E-mail: [ivanovkb83@yandex.ru](mailto:ivanovkb83@yandex.ru)

**Данилина Екатерина Станиславовна** – клинический ординатор кафедры хирургии<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2466-3795>

E-mail: [danilina.katja@bk.ru](mailto:danilina.katja@bk.ru)

**Истомин Николай Петрович** – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0615-2588>. E-mail: [nistomin46@mail.ru](mailto:nistomin46@mail.ru)

**Величко Евгений Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0297-8155>. Тел.: +7 (916) 187 09 35. E-mail: [velichko\\_eugen@mail.ru](mailto:velichko_eugen@mail.ru)

**Мамошин Андриан Валерьевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии и анестезиологии лечебного факультета<sup>3</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1799-6778>. E-mail: [dr.mamoshin@mail.ru](mailto:dr.mamoshin@mail.ru)

**Агибалов Дмитрий Юрьевич** – старший преподаватель кафедры хирургических болезней медицинского факультета<sup>4</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2995-7140>. E-mail: [agibalovd@bk.ru](mailto:agibalovd@bk.ru)

Статья посвящена различным способам формирования пищеводно-кишечных анастомозов при полном удалении желудка (гастрэктомии). Описаны основные способы ручного и степлерного сшивания пищевода с тощей кишкой. Особое внимание уделено техническим деталям выполнения наиболее распространенных пищеводно-кишечных анастомозов. Приведена сравнительная оценка надежности ручных и степлерных анастомозов. Учитывая большое количество предлагаемых способов формирования пищеводно-кишечных анастомозов, можно утверждать, что универсального анастомоза до сих пор не существует. Наиболее часто при лапаротомии для формирования пищеводно-кишечного анастомоза используют степлерный шов с помощью циркулярных сшивающих аппаратов, а в ручном варианте – одну из методик инвагинационного или муфтообразного соустья (по К.Н. Цацаниди, Г.В. Бондарю, М.И. Давыдову). При лапароскопическом доступе формирование анастомоза выполняют

с помощью линейных эндоскопических сшивающих аппаратов. Выбор метода формирования пищеводно-кишечного соустья остается за оперирующим хирургом и зависит от его опыта, навыков, индивидуальной интраоперационной ситуации, оснащения операционного блока.

**Ключевые слова:** гастрэктомия, пищеводно-кишечный анастомоз, ручной и степлерный шов, несостоятельность анастомоза

**Для цитирования:** Иванов ЮВ, Данилина ЕС, Истомин НП, Величко ЕА, Мамошин АВ, Агибалов ДЮ. Выбор способа формирования пищеводно-кишечного анастомоза после полного удаления желудка. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):437–44. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-067.

Поступила 06.05.2020; доработана 25.10.2020; принята к публикации 16.12.2020; опубликована онлайн 17.12.2020

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; 115682, г. Москва, Ореховый б-р, 28, Российская Федерация

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»; 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, 95, Российская Федерация

<sup>4</sup> Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 249040, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, 1, Российская Федерация



**Г**астрэктомия (полное удаление желудка) – основная операция в арсенале хирургов и онкологов при радикальном хирургическом лечении рака желудка. Среди факторов, напрямую влияющих на непосредственные и отдаленные результаты гастрэктомий, следует выделить способ формирования пищеводно-кишечного анастомоза (ПКА), искусственно сформированного соустья между пищеводом и тонкой кишкой, восстанавливающего непрерывность желудочно-кишечного тракта при выполнении гастрэктомии. Первую успешную тотальную гастрэктомию в мире выполнил К. Schlater в 1897 г. в Цюрихе (Швейцария), а в России – В.М. Зыков в 1911 г. в Москве.

Выбор наиболее подходящего способа формирования ПКА после гастрэктомии, а также профилактика его несостоятельности, встречающаяся в 2–10% случаев, остаются актуальной проблемой хирургической гастроэнтерологии ввиду высоких показателей послеоперационной летальности (7%) [1–3].

За длительный период развития желудочной хирургии были предложены многочисленные методы формирования ПКА, тем не менее пока ни один из них полностью не гарантирует отсутствие развития его несостоятельности. К основным видам относятся эзофагодуденостомия, эзофагоюнодуденопластика (гастропластика), анастомоз пищевода с кишкой на длинной петле с межкишечным соустьем по Брауну и эзофаго-юноанастомоз с межкишечным анастомозом по Ру [4].

Целью данной работы была сравнительная оценка методов формирования эзофагоюно-анастомоза при гастрэктомии.

В базах данных PubMed, MEDLINE и E-library выполнен поиск научных статей по следующим ключевым словам: «пищеводно-кишечный анастомоз», «анастомоз», «линейный степлер», «ручной анастомоз», «сшивающий аппарат», «несостоятельность». Поиск проводили на русском и английском языках, после чего найденные источники были проанализированы.

Многие аспекты выполнения ПКА остаются спорными. Так, до сих пор нет единого подхода к выбору оптимального способа его формирования. Условно весь период выполнения гастрэктомий можно разделить на 3 этапа. Первый – от момента начала выполнения данной операции и до 60-х гг. XX столетия, когда при формировании ПКА использовался только ручной шов. Отсутствие на тот момент качественного

шовного материала (атравматические синтетические нити) и до конца разработанной техники его формирования приводило к частой несостоятельности швов ПКА. Следующий этап (60-е гг. XX в.) ассоциируется с появлением и внедрением в хирургическую практику сшивающих аппаратов (ПКС-25м, CDH-25/29 и др.) для формирования ПКА циркулярным танталовым швом, что позволило значительно снизить летальность после гастрэктомии за счет уменьшения частоты развития несостоятельности швов анастомоза. И, наконец, третий этап берет свое начало с 90-х гг. прошлого столетия, когда операции на органах брюшной полости, в том числе и на желудке, стали выполнять лапароскопическим доступом. В связи с этим были разработаны специальные эндоскопические сшивающие аппараты (Endo GIA Universal 45/60, Echelon Flex 45/60, EEA Orvil 25A/29A и др.), позволяющие накладывать интракорпоральный механический шов. Однако, несмотря на внедрение в практику современных сшивающих аппаратов и шовного материала, основной причиной летальных исходов после выполнения гастрэктомии продолжает оставаться несостоятельность швов ПКА [2, 5].

А.Ф. Черноусов и соавт. сформулировали основные требования к ПКА, которые следует соблюдать при их формировании, чтобы избежать осложнений в послеоперационном периоде [3]. Они включают техническую простоту выполнения, герметичность и механическую надежность швов, формирование антирефлюксного механизма, адекватное кровоснабжение зоны сшиваемых тканей в отсутствие их натяжения, анатомически точное сопоставление слоев сшиваемых органов, а также физиологичность.

К особенностям данных анастомозов относятся такие факторы, как отсутствие серозной оболочки у пищевода и относительно скудное его кровоснабжение, особенно после мобилизации абдоминального отдела. Учитывая эти особенности, можно выделить ряд факторов, способствующих развитию несостоятельности ПКА. Так, например, отсутствие серозной оболочки пищевода существенно влияет на герметичность сформированного анастомоза; толстый, но рыхлый мышечный слой пищеводной стенки значительно увеличивает риск прорезывания нити при формировании соустья. Кроме того, левая желудочная артерия, принимающая активное участие в кровоснабжении абдоминальной части пищевода, лигируется во время гастрэктомии, что снижает кровоснабжение





области анастомоза [3]. Ряд авторов отмечают такие факторы риска развития несостоятельности ПКА, как бактериальная обсемененность просвета пищевода и желудка, а также наличие у пациентов сопутствующей патологии и метаболических нарушений, возникающих как до, так и после оперативного лечения [2, 6]. Ваготомия, сопутствующая гастрэктомии, может значительно нарушать иннервацию и вызывать атрофию окружающих анастомоз тканей. Комбинированные и расширенные операции, сопровождающиеся резекцией абдоминального отдела, диафрагмального сегмента или нижней трети грудного отдела пищевода, также значительно увеличивают риск развития несостоятельности ПКА [3, 7].

В настоящее время в хирургическом обществе продолжают дискуссии о надежных способах формирования ПКА, профилактике их стенозирования и рефлюкс-эзофагитах. ПКА, применяемые во время гастрэктомии, должны приводить к удовлетворительным результатам оперативного лечения – как непосредственным, так и отдаленным. При гастрэктомии, выполняемой по поводу онкологического заболевания, следует соблюдать принципы технической безопасности, онкологической адекватности и функциональной выгоды. Формирование надежного ПКА – одно из необходимых условий при выполнении данного вида операций, а по нашему мнению – самый важный этап, обеспечивающий исход оперативного лечения.

В современных условиях наряду с лапаротомным (открытым) для выполнения гастрэктомии и формирования ПКА широко используется и лапароскопический доступ. Положительными сторонами лапароскопического доступа в сравнении с лапаротомным принято считать меньшую травматизацию тканей, меньший риск развития послеоперационных грыж (отсутствие гигантских вентральных послеоперационных грыж, частота развития троакарных грыж 0,23–3,1%), более раннюю активизацию, уменьшение сроков госпитализации, хороший косметический эффект, снижение потребности в обезболивающих препаратах в раннем послеоперационном периоде [8, 9].

Практически всегда формирование ПКА при лапароскопической гастрэктомии осуществляется с помощью эндоскопических сшивающих аппаратов. Ручной интракорпоральный шов при лапароскопическом доступе используется значительно реже, что связано с определенными техническими сложностями его выполнения

и с увеличением продолжительности данного этапа операции. При лапароскопическом аппаратном способе формирования ПКА в основном пользуются двумя методиками: 1) анастомоз «бок в бок» с помощью линейных эндоскопических сшивающих аппаратов Echelon Flex 45/60 или Endo GIA Universal 45/60; 2) анастомоз «конец в бок» с помощью циркулярных эндоскопических сшивающих аппаратов EEA Orvil 25A/29A [8, 10].

Наиболее предпочтительным, надежным и быстрым следует признать формирование ПКА по способу «бок в бок» с помощью линейных эндоскопических сшивающих аппаратов. Наложение циркулярного аппаратного шва «конец в бок» с помощью аппарата EEA Orvil 25A/29A технически более сложно и требует больше времени. Кроме того, в данном случае для введения в брюшную полость аппарата требуется дополнительный разрез (3–5 см) на передней брюшной стенке. После извлечения аппарата необходимо тщательное ушивание местных тканей в этой зоне для предотвращения утечки углекислого газа. Еще один недостаток лапароскопического циркулярного аппаратного ПКА по сравнению с линейным – отсутствие визуального контроля в момент прошивания тканей по задней стенке анастомоза (возможна интерпозиция соседних тканей, а также смещение краев отверстий, через которые проходят части сшивающего аппарата, в периметр накладываемых титановых скоб). Если все же возникнет необходимость наложения дополнительных интракорпоральных швов, то это технически проще выполнить на линейном, чем на циркулярном ПКА [9].

C.S. Gong и соавт. оценили частоту и структуру ранних и поздних осложнений при интра- и экстракорпоральном методе формирования ПКА на примере лапароскопических гастрэктомий с применением линейного и циркулярного сшивающих аппаратов. Были проанализированы данные 687 пациентов. Несостоятельность ПКА в группе пациентов, где анастомоз выполнялся циркулярным сшивающим аппаратом, составила 5,64%, а при использовании линейных сшивающих аппаратов – 3,56%, стриктура ПКА возникла в 1,13 и 0,48% соответственно. При выборе между циркулярным и линейным сшивающими аппаратами авторы рекомендуют отдавать предпочтение последним [10]. По нашему мнению, возникновение стеноза при ПКА наиболее часто происходит из-за предшествующей несостоятельности швов анастомоза, в том



числе из-за невозможности изменения диаметра соустья при использовании циркулярного сшивающего аппарата. Немаловажное значение имеют натяжение и деформация самого анастомоза, обусловленные анатомическими особенностями его наложения.

При выполнении открытого доступа (верхнесрединная лапаротомия) возможно формирование как аппаратного, так и ручного анастомоза. Окончательный выбор в пользу какого-то одного способа в настоящее время не сделан. Большинство зарубежных хирургов при наложении ПКА наиболее часто применяют циркулярные сшивающие аппараты, обеспечивающие быстрое формирование соустья двухрядным танталовым швом, что значительно сокращает время оперативного вмешательства при ручном способе формирования ПКА [5, 10].

В 2003 г. А.Н. Робак и В.И. Ручкин разработали аппарат компрессионных циркулярных анастомозов (КЦА) (патент Российской Федерации № 2208400), имеющий в своем составе сменные компрессионные устройства (рабочие головки различного диаметра), которые позволяют формировать компрессионные циркулярные никелидтитановые ПКА. Заживление анастомоза, сформированного с помощью КЦА, происходит по типу первичного натяжения и завершается к 20-м суткам после оперативного лечения, в отличие от лигатурного ПКА, который протекает по типу вторичного натяжения, а воспалительные явления в зоне анастомоза в этом случае купируются лишь к 30-м суткам после операции. Авторы сделали вывод, что применяемые для формирования ПКА никелидтитановые устройства имеют ряд преимуществ перед ручным лигатурным швом, а именно позволяют создавать анастомозы различных размеров с более надежным гемостазом, высокой механической прочностью и биологической герметичностью, заживление которых протекает по типу первичного натяжения [11]. Однако, несмотря на полученные обнадеживающие результаты, внедрения разработанного авторами аппарата КЦА в широкую клиническую практику не произошло.

Большинство отечественных хирургов, выбирая вариант формирования ПКА, предпочитают накладывать его вручную по типу инвагинационного и муфтообразного [4, 6]. В России нередко этот выбор продиктован не только установкой клиники и привычкой оперирующего хирурга, но и оснащенностью операционного блока.

В.У.О. Chan и соавт. сравнили в своем ретроспективном когортном исследовании две группы пациентов ( $n = 221$ ): 54 из них перенесли лапароскопическую гастрэктомию, а 167 – лапаротомную. Установлено, что при выполнении операции лапароскопическим способом сокращается время операции (321 против 365 минут), интраоперационная кровопотеря (150 против 275 мл), количество послеоперационных осложнений (41 против 51%), а также уменьшается продолжительность пребывания в стационаре. Однако авторы отмечают, что лапароскопический метод сопровождается техническими трудностями как при формировании ПКА, так и при выполнении полного объема лимфодиссекции. Этого возможно избежать при достаточном опыте операционной бригады. Авторы советуют в отсутствие абсолютных противопоказаний и при достаточной компетенции операционной бригады отдавать предпочтение лапароскопическому методу, делая его операцией выбора [9].

И.Е. Хатьков и соавт. проанализировали свой опыт выполнения гастрэктомий лапароскопическим и лапароскопически-ассистированным методом (8 и 45 операций соответственно) [8]. При этом 30 ПКА были сформированы с помощью циркулярного сшивающего аппарата, 21 с помощью линейного, 2 с помощью двухрядного интракорпорального узлового шва. Общее количество послеоперационных осложнений составило 37,7% (20 случаев), из них несостоятельность ПКА встретилась в 4 (7,5%): 1 случай – после выполнения ПКА линейным сшивающим аппаратом с ручным ушиванием технологических дефектов в анастомозированных органах, 3 – при формировании анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом. Авторы рекомендуют при выполнении стандартных гастрэктомий лапароскопическим методом для формирования ПКА использовать линейные сшивающие аппараты.

Ряд авторов отмечают следующие преимущества швов, накладываемых с использованием сшивающих аппаратов: сокращение продолжительности этапа формирования анастомоза; уменьшение степени травматического повреждения тканей; высокая надежность герметичности шва и гемостаза; возможность формирования анастомозов в анатомических областях, в которых не всегда можно качественно наложить анастомоз ручным способом; техническая простота формирования шва (аппараты для одной руки и одного движения); повышение



асептичности операции [1, 8]. К недостаткам данного метода относят увеличение стоимости операции за счет стоимости самого сшивающего аппарата, большую ригидность анастомоза за счет формирования скобами ригидного каркаса, большую частоту рефлюкс-эзофагитов и стенозов в области анастомоза в послеоперационный период. По данным исследований М.И. Давыдова и Е.М. Аксель, рефлюкс-эзофагит при формировании ПКА с использованием сшивающего аппарата развился у 36% пациентов, а рубцовая стриктура ПКА – у 40% пациентов, которым была выполнена гастрэктомия [12]. В работах J.R. Izbicki и соавт. показано, что при практически одинаковой продолжительности оперативного вмешательства несостоятельность соустьев ПКА чаще наблюдалась в группе пациентов, где использовали сшивающий аппарат [13].

Наибольшее распространение получили способы формирования ручного ПКА при лапаротомной гастрэктомии, предложенные К.Н. Цацаниди, Г.В. Бондарем и М.И. Давыдовым [12]. В лапароскопической хирургии также возможно формирование ПКА по указанным методикам, но в связи с технической сложностью их интракорпорального выполнения подобная практика популярностью не пользуется.

Техника формирования ПКА по методу К.Н. Цацаниди заключается в формировании антирефлюксного инвагинационного анастомоза по типу «конец в конец». В связи с особенностью формирования данного анастомоза антирефлюксный эффект создается за счет инвагината, функционирующего как «чернильница-непроливайка». Среди основных преимуществ данного анастомоза выделяют техническую простоту формирования соустья, относительно более низкий риск развития несостоятельности – первый и второй ряд швов данного анастомоза находятся на разных уровнях, что значительно снижает риск проникновения инфекции в ткани анастомоза, окружающие клетчатку. Однако не всегда просто бывает сопоставить концевые части пищевода и тощей кишки при их различном диаметре. Кроме того, формирование ПКА по данному методу требует наложения большого количества швов длинными нитями без предварительного завязывания, что может приводить к их перекруту и запутыванию. При рассыпном типе кровоснабжения тонкой кишки формирование анастомоза по К.Н. Цацаниди затруднено в связи с большим риском нарушения кровоснабжения зоны

анастомоза и, как следствие, его несостоятельности [14].

Л.Д. Роман и соавт. сообщают об отдаленных результатах гастрэктомий при лечении больных местнораспространенными формами рака желудка. Гастрэктомия по методу Ру в модификации К.Н. Цацаниди была выполнена у 155 больных, 5-летняя выживаемость составила  $25,8 \pm 4,0\%$ , медиана выживаемости – 16 месяцев. Несмотря на то что в исследовании преимущественно рассматривались онкологические результаты, а не способы формирования анастомоза, сам факт выживаемости пациентов косвенно свидетельствует об успехе использования данного метода [7].

Методика изоперистальтического ПКА по Г.В. Бондарю предполагает формирование муфты из Т-образной петли тощей кишки вокруг культи пищевода, фиксацию муфты к ножкам диафрагмы и дальнейшее наложение двухрядного эзофагоэнтероанастомоза по типу «конец в бок» между культей пищевода и отводящей частью тощей кишки. Многие авторы отмечают его высокую прочность и герметичность [14]. Однако даже идеально сформированная муфта, представляющая собой подобие сфинктера, при нарастании градиента давления между пищеводом и тощей кишкой не всегда выполняет свои антирефлюксные функции.

Техника формирования модифицированного ПКА по М.И. Давыдову заключается в выполнении двухрядного кулисного анастомоза по типу «конец в бок». Отличительная особенность данной методики перед другими существующими ручными способами формирования ПКА заключается в ее технической простоте и универсальности, то есть возможности использования при формировании не только пищеводно-кишечного анастомоза, но и пищеводно-желудочного, пищеводно-толстокишечного. Анастомоз содержит минимальное количество шовного материала (12–14 швов), что повышает скорость заживления, снижает риск развития анастомозита и стриктуры в области анастомоза [12]. Методы формирования ПКА по Г.В. Бондарю и М.И. Давыдову считаются примерно одинаково надежными, но, на наш взгляд, второй способ более прост и воспроизводим для хирургов.

Все приведенные методики ручного способа формирования ПКА объединяет принцип их выполнения: инвагинационный или муфтообразный вид; первый и второй ряд швов анастомоза находятся на разных уровнях (1–2 см), что значительно снижает риск его несостоятельности;



сформированный клапан обладает антирефлюксными свойствами. Вместе с тем необходимо помнить, что с увеличением частоты наложения швов повышается степень ишемии стенок анастомозируемых органов, что отражается главным образом на передней стенке пищевода, поскольку она в наибольшей степени подвергается травматизации при выделении пищевода из окружающих тканей [12]. Представленные методы ПКА особенно актуальны для пациентов с умеренным расширением пищевода, наличием рефлюкс-эзофагита, утолщением и ригидностью стенок пищевода.

Внедрение в практическую хирургию однорядного шва при формировании ПКА произошло благодаря использованию современного шовного материала и атравматических игл. Их применение позволило избежать точечного проникновения микрофлоры в окружающие ткани с последующим возможным развитием несостоятельности анастомоза в раннем послеоперационном периоде. Для снижения риска развития данного осложнения, а также для профилактики рубцового сужения ПКА применяется прецизионный шов, предусматривающий послойное сопоставление футляров стенок анастомозирующих органов «стык в стык» с формированием тонкого нежного рубца (заживление идет по типу первичного). Основные преимущества данной методики заключаются в упрощении техники выполнения, надежности, минимизации операционной травмы стенки пищевода, а также сокращении времени формирования ПКА [6, 15].

Исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что развитие несостоятельности швов ПКА в большинстве случаев вызвано техническими дефектами при формировании пищеводного соустья с применением сшивающего аппарата или ручным способом [16]. Чаще всего среди них встречаются следующие: неверное извлечение головки сшивающего аппарата через сформированное пищеводно-кишечное соустье; затруднения при наложении второго ряда швов в области задней полуокружности анастомоза; недостаточно длинный отрезок пищевода, оставшийся после резекции его абдоминального отдела или нижней трети; неудачный для данного

конкретного случая выбор способа формирования соустья; сильное натяжение тканей в зоне соустья; отсутствие у хирурга должного опыта в области проведения данного вида операций и др.

Некоторые авторы предпочитают формировать ПКА после гастрэктомии исключительно ручным способом, а использование сшивающих аппаратов рассматривают лишь как его альтернативу [3, 12].

Наш опыт свидетельствует, что ручной анастомоз может иметь следующие преимущества перед аппаратным: он более контролируемый, предоставляет возможность моделирования диаметра соустья, позволяет учитывать толщину стенок пищевода и тощей кишки, изменять степень компрессии тканей при завязывании лигатур и формировать искусственный клапан для предупреждения рефлюкс-эзофагита, а также имеет более низкую стоимость.

Основными условиями надежного формирования ручного ПКА мы считаем определенное положение пациента на операционном столе (с подложенным под спину на уровне мечевидного отростка специальным валиком), адекватный операционный доступ, мобилизацию левой доли печени с пересечением круглой, серповидной, венечной и левой треугольной связок печени, при необходимости (в случае короткого пищевода) – выполнение диафрагмокруротомии по А.Г. Савиных.

## Заключение

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что в настоящий момент золотой стандарт формирования ПКА отсутствует. Однако наиболее часто с хорошими ближайшими и отдаленными результатами при лапароскопическом доступе выполняются линейные анастомозы «бок в бок», а при лапаротомном – ручные инвагинационные или муфтообразные анастомозы по методике К.Н. Цацаниди, Г.В. Бондаря и М.И. Давыдова либо циркулярный механический шов. Выбор метода формирования ПКА остается за оперирующим хирургом и зависит от его опыта, навыков, индивидуальной интраоперационной ситуации и оснащения операционного блока. ©

## 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. Takeshita K, Sekita Y, Tani M. Medium- and long-term results of jejunal pouch reconstruction after a total and proximal gastrectomy. *Surg Today*. 2007;37(9):754–61. doi: 10.1007/s00595-007-3497-5.
2. Волков СВ. Несостоятельность пищевода-кишечного анастомоза у больных после типовых и комбинированных гастрэктомий: клинические и хирургические аспекты. *Вестник Чувашского университета*. 2010;(3):80–8.
3. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Левкин ВВ, Ногтев ПВ, Вычужанин ДВ. Несостоятельность швов пищевода-кишечного анастомоза у пациентов с кардиоэзофагеальным раком. *Новости хирургии*. 2011;19(4):16–23.
4. Волков СВ. Выбор метода формирования пищевода-кишечного анастомоза после гастрэктомии. *Вестник Чувашского университета*. 2012;(3):370–4.
5. Iwata T, Kurita N, Ikemoto T, Nishioka M, Andoh T, Shimada M. Evaluation of reconstruction after proximal gastrectomy: prospective comparative study of jejunal interposition and jejunal pouch interposition. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(68):301–3.
6. Поликарпов СА, Лисицкий АН, Горюнов ИВ, Сулейманов МУ. Выбор метода наложения пищевода-кишечного анастомоза после гастрэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008;(9):56–60.
7. Роман ЛД, Карачун АМ, Самсонов ДВ, Шостка КГ, Богородский ДЮ, Павленко АН. Отдаленные результаты хирургического лечения больных местно-распространенным раком желудка. *Поволжский онкологический вестник*. 2010;(4):48–52.
8. Хатков ИЕ, Израйлов РЕ, Васнев ОС, Поморцев БА, Семенов НЕ, Быстровская ЕВ, Щадрова ВВ. Лапароскопическая гастрэктомия при местно-распространенном раке желудка. *Эндоскопическая хирургия*. 2018;24(2):8–12. doi: 10.17116/endo-skop20182428.
9. Chan BYO, Yau KKW, Chan CKO. Totally laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: a matched retrospective cohort study. *Hong Kong Med J*. 2019;25(1):30–7. doi: 10.12809/hkmj177150.
10. Gong CS, Kim BS, Kim HS. Comparison of totally laparoscopic total gastrectomy using an endoscopic linear stapler with laparoscopic-assisted total gastrectomy using a circular stapler in patients with gastric cancer: A single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8553–61. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8553.
11. Ручкин ВИ, Робак АН, Мысливцев СВ, Осмоналиев БК, Корж СС. Сравнительная характеристика ручного лигатурного и компрессионных никелидтитановых пищевода-кишечных анастомозов при гастрэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(7):64–9.
12. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2014.
13. Izbicki JR, Gawad KA, Quirrenbach S, Hosch SB, Breid V, Knoefel WT, Küpper HU, Broelsch CE. Ist die Klammernaht in der Visceralchirurgie noch gerechtfertigt? Eine prospektiv kontrollierte, randomisierte Studie zur Kosteneffektivität von Hand- und Klammernaht [Is the stapled suture in visceral surgery still justified? A prospective controlled, randomized study of cost effectiveness of manual and stapler suture]. *Chirurg*. 1998;69(7):725–34. German. doi: 10.1007/s001040050481.
14. Бойко ВВ, Белозеров ИВ, Новиков ЕА, Невзоров ВП, Савви СА, Андреев ГИ, Жидецкий ВВ. Анализ ультрамикроскопических изменений тканей пищевода в зоне пищеводных анастомозов. *Вестник хирургии Казахстана*. 2013;2(34):25–8.
15. Дамбаев ГЦ, Кошель АП, Соловьев ММ, Куртсеитов НЭ, Попов АМ. Постгастрорезекционные синдромы как проблема реконструктивной хирургии. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2012;15(1):51–5.
16. Куртсеитов НЭ, Дамбаев ГЦ, Кошель АП, Вусик АН, Соловьев ММ. Применение диафрагмокуротомии по методике А.Г. Саввиных при реконструкции пищевода-кишечного анастомоза после гастрэктомии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2015;2(102):21–4.
9. Chan BYO, Yau KKW, Chan CKO. Totally laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: a matched retrospective cohort study. *Hong Kong Med J*. 2019;25(1):30–7. doi: 10.12809/hkmj177150.
10. Gong CS, Kim BS, Kim HS. Comparison of totally laparoscopic total gastrectomy using an endoscopic linear stapler with laparoscopic-assisted total gastrectomy using a circular stapler in patients with gastric cancer: A single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8553–61. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8553.
11. Ruchkin VI, Robak AN, Myslivtsev SV, Osmonaliev BK, Korzh SS. [The comparative characteristics of manual and apparatus esophagoenteroanastomosis]. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;(7):64–9. Russian.
12. Davydov MI, Aksel' EM. [Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012]. Moscow: RONTs im. N.N. Blokhina RAMN; 2014. Russian.

## References

1. Takeshita K, Sekita Y, Tani M. Medium- and long-term results of jejunal pouch reconstruction after a total and proximal gastrectomy. *Surg Today*. 2007;37(9):754–61. doi: 10.1007/s00595-007-3497-5.
2. Volkov SV. [Inconsistency of esophago-intestinal anastomosis of patients after typical and combined gastrectomy: clinical and surgical aspects]. *Bulletin of the Chuvash University*. 2010;(3):80–8. Russian.
3. Chernousov AF, Khorobrykh TV, Levkin VV, Nogtev PV, Vychuzhanin DV. [Dehiscence of esophageal-intestinal anastomosis sutures in patients with cardioesophageal cancer]. *Novosti Khirurgii [Surgery Update]*. 2011;19(4):16–23. Russian.
4. Volkov SV. [Choosing a type of reconstruction after total gastrectomy]. *Bulletin of the Chuvash University*. 2012;(3):370–4. Russian.
5. Iwata T, Kurita N, Ikemoto T, Nishioka M, Andoh T, Shimada M. Evaluation of reconstruction after proximal gastrectomy: prospective comparative study of jejunal interposition and jejunal pouch interposition. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(68):301–3.
6. Polikarpov SA, Lisitskii AN, Goriunov IV, Suleimanov MU. [The choice of esophagoenteroanastomosis after gastrectomy]. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2008;(9):56–60. Russian.
7. Roman LD, Karachoun AM, Samsonov DV, Shostka KG, Bogorodskiy DYU, Pavlenko AN. [Long-term results of surgical treatment of patients with locally advanced gastric cancer]. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2010;(4):48–52. Russian.
8. Khatkov IE, Izrailov RE, Vasnev OS, Pomortsev BA, Semenov NE, Bystrovskaya EV, Schadrova VV. [Laparoscopic gastrectomy for locally advanced gastric cancer]. *Endoscopic surgery*. 2018;24(2):8–12. Russian. doi: 10.17116/endo-skop20182428.
9. Chan BYO, Yau KKW, Chan CKO. Totally laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: a matched retrospective cohort study. *Hong Kong Med J*. 2019;25(1):30–7. doi: 10.12809/hkmj177150.
10. Gong CS, Kim BS, Kim HS. Comparison of totally laparoscopic total gastrectomy using an endoscopic linear stapler with laparoscopic-assisted total gastrectomy using a circular stapler in patients with gastric cancer: A single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8553–61. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8553.
11. Ruchkin VI, Robak AN, Myslivtsev SV, Osmonaliev BK, Korzh SS. [The comparative characteristics of manual and apparatus esophagoenteroanastomosis]. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;(7):64–9. Russian.
12. Davydov MI, Aksel' EM. [Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012]. Moscow: RONTs im. N.N. Blokhina RAMN; 2014. Russian.



13. Izbicki JR, Gawad KA, Quirrenbach S, Hosch SB, Breid V, Knoefel WT, Küpper HU, Broelsch CE. Ist die Klammernaht in der Visceralchirurgie noch gerechtfertigt? Eine prospektiv kontrollierte, randomisierte Studie zur Kosteneffektivität von Hand- und Klammernaht [Is the stapled suture in visceral surgery still justified? A prospective controlled, randomized study of cost effectiveness of manual and stapler suture]. *Chirurg*. 1998;69(7):725–34. German. doi: 10.1007/s001040050481.

14. Boyko VV, Belozero IV, Novikov YA, Nevzorov VP, Savvy SA, Andreev GI, Zhidetskiy VV. [Analysis of ultra-microscopic changes in tissues of the esophagus in the region of the esophageal anastomosis]. *The Bulletin of Surgery in Kazakhstan*. 2013;2(34):25–8. Russian.

15. Dambayev GTs, Koshel AP, Solovyev MM, Kurtseitov NA, Popov AM. [Postgastroectom-ic syndromes as a problem of reconstructive surgery]. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2012;15(1):51–5. Russian.

16. Kurtseitov NE, Dambaev GTs, Koshel AP, Vusik AN, Solovyov MM. [Application of diaphragm crurotomy by A.G. Savinykh at the reconstruction of oesophageal-intestinal anastomosis after gastrectomy]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [The Bulletin of East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2015;2(102):21–4. Russian.

## Choosing a method to perform an esophageal-intestinal anastomosis after complete removal of the stomach

Yu.V. Ivanov<sup>1,2</sup> • E.S. Danilina<sup>2</sup> • N.P. Istomin<sup>2</sup> • E.A. Velichko<sup>2</sup> • A.V. Mamoshin<sup>3</sup> • D.Yu. Agibalov<sup>4</sup>

The paper reviews various methods of performing esophageal-intestinal anastomoses with complete removal of the stomach (gastrectomy). The main methods of manual and stapler stitching of the esophagus with the jejunum are described. Special attention is paid to detailing of techniques for the most commonly performed esophageal-intestinal anastomoses, with a comparative assessment of the reliability of manual and stapler anastomoses. Given the large number of proposed methods to perform esophageal-intestinal anastomoses, it can be stated that no universal anastomosis yet exists. In laparotomy, a stapler suture is most commonly used to perform an esophageal-intestinal anastomosis with circular crosslinking devices, while the manual version implies one of the invagination techniques, or muff-like anastomosis (the Tsatsanidi K.N., Bondar G.V., Davydov M.I. procedure). With laparoscopic access, the anastomosis

is performed with linear endoscopic crosslinking devices. The choice of a technique to perform an esophageal-intestinal joint remains with the operating surgeon and depends on his/hers experience, skills, individual intraoperative situation, and equipment of the operating unit.

**Key words:** gastrectomy, esophageal-intestinal anastomosis, manual and stapler suture, anastomosis failure

**For citation:** Ivanov YuV, Danilina ES, Istomin NP, Velichko EA, Mamoshin AV, Agibalov DYU. Choosing a method to perform an esophageal-intestinal anastomosis after complete removal of the stomach. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):437–44. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-067.

Received 6 May 2020; revised 25 October 2020; accepted 16 December 2020; published online 17 December 2020

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

**Yury V. Ivanov** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Surgery<sup>1</sup>; Professor, Chair of Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6209-4194>  
✉ 28 Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation (Department of Surgery).  
Tel.: +7 (916) 162 05 21.  
E-mail: [ivanovkb83@yandex.ru](mailto:ivanovkb83@yandex.ru)

**Ekaterina S. Danilina** – Resident Physician, Chair of Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2466-3795>. E-mail: [danilina.katja@bk.ru](mailto:danilina.katja@bk.ru)

**Nikolay P. Istomin** – MD, PhD, Professor, Chair of Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0615-2588>. E-mail: [nistomin46@mail.ru](mailto:nistomin46@mail.ru)

**Yevgeny A. Velichko** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0297-8155>. Tel.: +7 (916) 187 09 35.  
E-mail: [velichko\\_eugen@mail.ru](mailto:velichko_eugen@mail.ru)

**Andrian V. Mamoshin** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General Surgery and Anesthesiology, Faculty of General Medicine<sup>3</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1799-6778>.  
E-mail: [dr.mamoshin@mail.ru](mailto:dr.mamoshin@mail.ru)

**Dmitry Yu. Agibalov** – Senior Lecturer, Chair of Surgical Diseases, Faculty of Medicine<sup>4</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2995-7140>.  
E-mail: [agibalovd@bk.ru](mailto:agibalovd@bk.ru)

<sup>1</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28 Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education under Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 91 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russian Federation

<sup>3</sup>Orel State University named after I.S. Turgenev; 95 Komsomol'skaya ul., Orel, 302026, Russian Federation

<sup>4</sup>Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering; 1 Studgorodok, Obninsk, Kaluga Region, 249040, Russian Federation

