

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

51 (4) • 2023

Причины отсутствия тромбоцитопении
у пациентов с циррозом печени
и тромбозом воротной вены:
исследование «случай – контроль»

Прогрессирование хронической
болезни почек после родов у пациенток
с хроническим гломерулонефритом

Результаты практического применения
глекапревира/пибрентасвира для лечения
хронической инфекции, вызванной
вирусом гепатита С генотипов 1 и 3,
у подростков 12–17 лет в Московской
области

Диагностика неорганных забрюшинных
опухолей с позиции рентгенолога:
клиническое наблюдение гигантской
внутримышечной гемангиомы
у пациента 23 лет

Пегилированный интерферон в терапии
хронического гепатита дельта – опыт
реальной клинической практики

Клинический случай гангренозной
пиодермии – тяжелого внекишечного
проявления болезни Крона

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

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

Том 51 • № 4 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)
Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А.,
Хэн М.Д.Э., Королева Д.И., Ивашкин В.Т.

**Причины отсутствия тромбоцитопении
у пациентов с циррозом печени и тромбозом
воротной вены: исследование
«случай – контроль»** 207

Губина Д.В., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г.

**Прогрессирование хронической болезни
почек после родов у пациенток с хроническим
гломерулонефритом** 218

Магомедова С.А., Билалова С.К., Перадзе Х.Д.,
Исаева О.В., Кичатова В.С., Малинникова Е.Ю.,
Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К., Акимкин В.Г.,
Михайлов М.И.

**Пегилированный интерферон в терапии
хронического гепатита дельта – опыт реальной
клинической практики** 227

Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Галкина Л.А.

**Результаты практического применения
глекапревира/пибрентасвира для лечения
хронической инфекции, вызванной вирусом
гепатита С генотипов 1 и 3, у подростков
12–17 лет в Московской области** 236

Клинические наблюдения

Азнауров В.Г., Коваленко А.А., Широков В.С.,
Кармазановский Г.Г.

**Диагностика неорганных забрюшинных опухолей
с позиции рентгенолога: клиническое наблюдение
гигантской внутримышечной гемангиомы
у пациента 23 лет** 246

Губонина И.В., Гриневич В.Б., Рамазанова С.Р.,
Петрачков С.А., Бутрин Я.Л.

**Клинический случай гангренозной пиодермии –
тяжелого внекишечного проявления
болезни Крона** 253

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в Scopus, входит в Russian
Science Citation Index (RSCI)

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

© 2023 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

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

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

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

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

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

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 51 • Number 4 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

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

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*M.Yu. Nadinskaia, Kh.B. Kodzoeva, K.A. Gulyaeva,
M.D.E. Khen, D.I. Koroleva, V.T. Ivashkin*

**Causes for the absence of thrombocytopenia
in patients with liver cirrhosis and portal vein
thrombosis: A case-control study 207**

D.V. Gubina, E.I. Prokopenko, I.G. Nikol'skaya

**Postpartum progression of chronic kidney disease
in patients with chronic glomerulonephritis 218**

*S.A. Magomedova, S.K. Bilalova, Kh.D. Peradze,
O.V. Isaeva, V.S. Kichatova, E.Yu. Malinnikova,
L.Yu. Ilchenko, K.K. Kyuregyan, V.G. Akimkin,
M.I. Mikhailov*

**Pegylated interferon in the treatment of chronic
delta hepatitis: the experience from real-world
clinical practice 227**

E.R. Meskina, E.E. Tselipanova, L.A. Galkina

**The results of real-world practice with glecaprevir/
pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C
virus infection genotypes 1 and 3 in adolescents
aged 12 to 17 years in the Moscow region 236**

Clinical Cases

*V.G. Aznaurov, A.A. Kovalenko, V.S. Shirokov,
G.G. Karmazanovsky*

**The diagnosis of retroperitoneal tumors from
a radiologist perspective: a case report of a giant
intramuscular hemangioma in a 23-year
old patient 246**

*I.V. Gubonina, V.B. Grinevich, S.R. Ramazanova,
S.A. Petrachkov, Ya.L. Butrin*

**A clinical case of pyoderma gangrenosum
as a severe extraintestinal manifestation
of Crohn's disease 253**

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Scopus, Russian Science
Citation Index (RSCI)

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

© 2023 MONIKI
www.monikiweb.ru

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

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

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended 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.

"Almanac of Clinical Medicine" is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

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.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль»

Надинская М.Ю.¹ • Кодзоева Х.Б.^{1,2} • Гуляева К.А.¹ • Хэн М.-Д.Э.¹ • Королева Д.И.¹ • Ивашкин В.Т.¹

Надинская Мария Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>
✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
E-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Кодзоева Хава Багаудиновна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; врач-терапевт терапевтического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>.
E-mail: kod_eva@bk.ru

Гуляева Ксения Александровна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>.
E-mail: xen59@mail.ru

Хэн Мария-Дорис Эмильевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>.
E-mail: khen-mariya@mail.ru

Королева Диана Ивановна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>.
E-mail: dnakoroleva@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>.
E-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Обоснование. Осложнения цирроза печени (ЦП) – тромбоцитопения и тромбоз воротной вены (ТВВ) – имеют сходные патогенетические механизмы. Однако данные о взаимосвязи между ТВВ и содержанием тромбоцитов у пациентов с ЦП неоднозначны.

Цель – изучить у пациентов с ЦП и ТВВ факторы, влияющие на содержание тромбоцитов.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай – контроль». В группу «Случай» включены 114 пациентов с ЦП различной этиологии и впервые выявленным ТВВ, не обусловленным инвазией гепатоцеллюлярным раком. Из базы данных пациентов с ЦП без ТВВ в группу «Контроль» методом стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии ЦП отобрано 228 пациентов. Пациенты в обеих группах разделены на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия тромбоцитопении ($< 150 \times 10^9/\text{л}$ / $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$). Проанализирована этиология ЦП, выраженность портальной гипертензии (асцит, печеночная энцефалопатия, варикозное расширение вен пищевода/желудка и кровотечения из них, длинник селезенки, диаметр воротной вены), лабораторные параметры (содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, концентрация гемоглобина, общего белка, альбумина, общего билирубина, фибриногена, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, протромбин); определена частота впервые выявленных злокачественных опухолей. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ), построены модели логистической регрессии; рассчитана точность модели, вычислена площадь под ROC-кривой – AUC.

Результаты. Различий по степени выраженности тромбоцитопении между группами «Случай» и «Контроль» не установлено: тяжелую степень имели 15,8% (18 пациентов) vs 13,6% (31 пациент), $p = 0,586$; среднюю – 41,2% (47 пациентов) vs 46,1% (105 пациентов), $p = 0,398$; легкую – 31,6% (36 пациентов) vs 24,5% (56 пациентов), $p = 0,168$. Доля пациентов без тромбоцитопении в группе «Случай» составила 11,4% (13 пациентов), в группе «Контроль» – 15,8% (36 пациентов), разница

между группами незначима ($p = 0,276$). В подгруппах пациентов без тромбоцитопении, как в группе «Случай», так и в группе «Контроль», частота алкогольной этиологии ЦП, содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и концентрация фибриногена были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в подгруппах пациентов с тромбоцитопенией. В модель, построенную на исход «отсутствие тромбоцитопении», в группе «Случай» включены содержание лейкоцитов, концентрация гемоглобина и альбумина, наличие впервые выявленных злокачественных опухолей (точность модели 90,4%, AUC 0,873), в группе «Контроль» – содержание нейтрофилов и длинник селезенки (точность модели 86,4%, AUC 0,855). При одновременном обнаружении ТВВ и содержании тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ ОШ для всех впервые выявленных злокачественных опухолей составило 26,3 (95% ДИ 7,37–93,97; $p < 0,0001$), для впервые выявленного гепатоцеллюлярного рака, не инвазирующего воротную вену, – 17,42 (95% ДИ 4,84–62,65; $p < 0,0001$). **Заключение.** У пациентов с ЦП частота тромбоцитопении и степень ее выраженности не различаются в зависимости от наличия или отсутствия ТВВ. Отсутствие тромбоцитопении у пациентов с ТВВ ассоциировано с высоким риском выявления злокачественных опухолей, прежде всего гепатоцеллюлярного рака.

Ключевые слова: портальная гипертензия, воротная вена, тромбоциты, гепатоцеллюлярный рак, длинник селезенки, точность модели, логистическая регрессия

Для цитирования: Надинская МЮ, Кодзоева ХБ, Гуляева КА, Хэн МДЭ, Королева ДИ, Ивашкин ВТ. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль». Альманах клинической медицины. 2023;51(4):207–217. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-025.

Поступила 08.07.2023; доработана 28.08.2023; принята к публикации 30.08.2023; опубликована онлайн 11.09.2023

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1, Российская Федерация



У 56–78% пациентов с циррозом печени (ЦП) заболевание осложняется тромбоцитопенией и у 25% – тромбозом воротной вены (ТВВ) [1, 2]. Большинство случаев тромбоцитопении при циррозе характеризуется легкой или средней степенью снижения содержания тромбоцитов [1, 3]. Ключевым патогенетическим фактором развития тромбоцитопении у пациентов с ЦП служит повышение фагоцитарной активности макрофагов селезенки вследствие портальной гипертензии [3–5]. Хорошо известно, что в регуляции образования тромбоцитов принимает участие тромбопоэтин (ТПО) и интерлейкины (ИЛ): ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11. Главный фактор тромбоцитопоэза – ТПО, синтезируемый в печени. При снижении ее синтетической функции возникает дефицит ТПО, способствующий тромбоцитопении [1, 6]. В развитие тромбоцитопении также вносят вклад миелосупрессия в результате применения противовирусных препаратов и прямого токсического воздействия алкоголя, разрушение тромбоцитов при выработке антитромбоцитарных антител [7].

ТВВ – осложнение ЦП, частота которого зависит от степени снижения синтетической функции печени: так, у пациентов с ЦП класса В/С по шкале Чайлда – Пью частота ТВВ в 2–3 раза выше, чем у пациентов с классом А [8, 9]. Другим фактором риска ТВВ выступает выраженная портальная гипертензия, характеризующаяся снижением скорости кровотока в воротной вене (ВВ), формированием порто-системных коллатералей, включая варикозное расширение вен пищевода/желудка (ВРВ) и кровотечения из них, а также наличием асцита [10, 11]. В последние годы изучается еще один фактор риска ТВВ у пациентов с ЦП – так называемое хроническое системное воспаление низкой степени активности (от англ. low-grade inflammation), поддерживаемое провоспалительными медиаторами (С-реактивный белок, ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α), повышенная концентрация которых обусловлена увеличением кишечной проницаемости и нарушением кишечного микробиома вследствие портальной гипертензии, а также возникновением злокачественных опухолей, наиболее часто – гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [10, 12].

Таким образом, развитие ТВВ и тромбоцитопении у пациентов с ЦП обусловлено действием общих патогенетических процессов: снижением синтетической функции печени и развитием портальной гипертензии [8]. Однако данные о взаимосвязи между ТВВ и содержанием тромбоцитов у этих пациентов неоднозначны: в одних

исследованиях выявлена ассоциация ТВВ с низким числом тромбоцитов, в то время как в других такая связь не установлена [11, 13–15]. Несмотря на наличие тромбоцитопении у пациентов с ЦП и ТВВ протромботический потенциал тромбоцитов может быть повышен, о чем свидетельствуют измененные тромбоцитарные индексы [16]. Использование этих индексов в условиях реальной клинической практики пока ограничено.

В ряде исследований показано, что у каждого пятого пациента с ЦП тромбоцитопения отсутствует [6, 17, 18]. Это может быть связано как с сохранной синтетической функцией печени и минимальными признаками портальной гипертензии, так и с факторами, вызывающими реактивное увеличение числа тромбоцитов при инфекционных, воспалительных процессах, злокачественных опухолях [19]. Актуальных исследований, посвященных изучению факторов, которые влияют на содержание тромбоцитов у пациентов с ЦП и ТВВ, найти не удалось.

Цель – изучить у пациентов с ЦП и ТВВ факторы, влияющие на содержание тромбоцитов.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование «случай – контроль», одобренное Локальным комитетом по этике Сеченовского Университета (протокол № 31–20 заседания от 11.11.2020).

Для проведения исследования использована электронная база обезличенных медицинских данных пациентов с ЦП из нашего предыдущего исследования [10]. База данных скорректирована, дополнена и включает в себя информацию, созданную на основе первичной медицинской документации 1752 пациентов с диагнозом цирроза печени, наблюдавшихся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в период с 01.01.2011 по 31.12.2021. Диагноз цирроза устанавливали на основании клинко-лабораторного и инструментального обследования, морфологического исследования печени.

Все пациенты, включенные в базу данных, подписали информированное согласие на использование обезличенных медицинских данных об их состоянии здоровья, результатов обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики для осуществления научно-исследовательской деятельности, в том числе создания электронных баз обезличенных медицинских данных и публикации исследований, проводимых с использованием этих баз.



Критерии включения, невключения и исключения представлены на рис. 1. В исследование включались пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом цирроза печени и наличием клинически значимой портальной гипертензии: BPВ и/или асцита [20]. У всех пациентов с асцитом как единственным проявлением портальной гипертензии при исследовании асцитической жидкости значения сывороточно-асцитического альбуминового градиента составляли $\geq 1,1$ г/дл, а концентрация белка в асцитической жидкости $< 2,5$ г/дл.

В исследование не включались пациенты с наличием на момент госпитализации и в анамнезе состояний/заболеваний, которые приводят к реактивному изменению содержания тромбоцитов (состояние после трансплантации печени, беременность, острый алкогольный гепатит, злокачественные опухоли, гемолитическая анемия, спленэктомия, недавние хирургические вмешательства, переливание компонентов крови, применение препаратов ТПО, эритропоэтина, кортикостероидов, рибавирина, вакцинация / перенесенный COVID-19).

Отбор в группы «Случай» и «Контроль». В группу «Случай» включены пациенты с впервые выявленным ТВВ: при наличии тромба в просвете ствола и/или долевых ветвей ВВ или кавернозной трансформации ВВ по данным протоколов ультразвукового исследования с доплерографией и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Опухолевая инвазия ВВ служила критерием исключения ($n = 16$). Всего в группу «Случай» включено 114 пациентов: 59 мужчин и 55 женщин, медиана возраста 59 лет. Из общего числа пациентов без признаков ТВВ ($n = 1297$) с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту, этиологии цирроза и отношения «случай/контроль» 1:2 отобрано 228 пациентов в группу «Контроль» (см. рис. 1).

Разделение на подгруппы. В зависимости от содержания тромбоцитов пациенты в группах «Случай» и «Контроль» разделены на подгруппу с тромбоцитопенией ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) и подгруппу без тромбоцитопении ($\geq 150 \times 10^9/\text{л}$). Проведено сравнение подгрупп по следующим признакам: демографические данные (пол, возраст), этиология заболевания, наличие асцита, печеночной энцефалопатии, BPВ и кровотечений из них, длинник селезенки и диаметр ВВ по данным ультразвукового исследования, концентрация гемоглобина, содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, концентрация общего белка, альбумина, общего

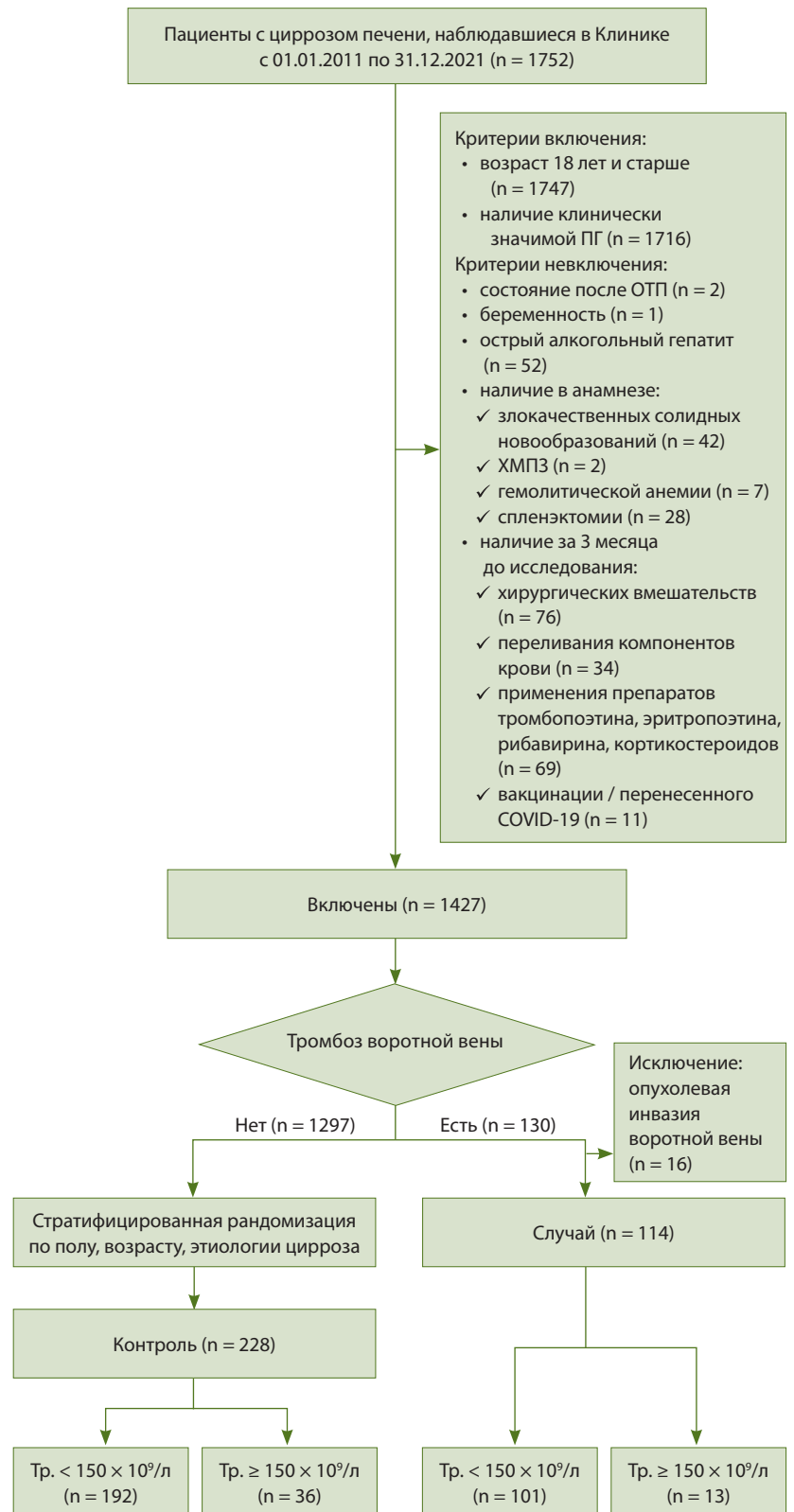


Рис. 1. Поточная диаграмма включения пациентов в исследование; ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ПГ – портальная гипертензия, Тр. – тромбоциты, ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с циррозом печени в группах «Случай» и «Контроль»

Характеристика	Группа «Случай» (n = 114)	Группа «Контроль» (n = 228)	Значение <i>p</i>
Мужской пол, n (%)	59 (51,8)	116 (50,9)	0,879
Возраст, годы	59 (51; 65)	58 (52; 63)	0,698
Причины ЦП, n (%)			
злоупотребление алкоголем	28 (24,6)	58 (25,4)	0,861
ХВГ	42 (36,8)	82 (36)	0,874
ХВГ и злоупотребление алкоголем	16 (14)	29 (12,7)	0,735
НАЖБП	16 (14)	35 (15,4)	0,748
ПБХ	9 (7,9)	18 (7,9)	1,000
аутоиммунный гепатит	3 (2,6)	6 (2,6)	1,000
Тяжесть ЦП по шкале Чайльда – Пью, n (%)			
класс А	23 (20,2)	46 (20,2)	1,000
класс В	62 (54,4)	117 (51,3)	0,593
класс С	29 (25,4)	65 (28,5)	0,549
Асцит, n (%)	88 (77,2)	129 (56,6)	< 0,001
ПЭ, n (%)	45 (39,5)	69 (30,3)	0,089
ВРВ, n (%)	105 (92,1)	212 (93)	0,769
Кровотечение из ВРВ в анамнезе, n (%)	36 (31,6)	34 (14,9)	< 0,001
Селезенка, длинник по УЗИ, см	16,2 (14,7; 18,2)	14,9 (13,4; 16,1)	< 0,001
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	14 (12,8; 16)	12,5 (11,3; 13,6)	< 0,001
Гемоглобин, г/л	119 (99; 130)	120 (107; 133)	0,244
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,1 (3,1; 5,3)	4,5 (3,2; 5,9)	0,104
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,35 (1,81; 3,54)	2,6 (1,7; 3,74)	0,293
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,98 (0,64; 1,37)	1,21 (0,84; 1,75)	< 0,001
НЛИ	2,48 (1,93; 3,62)	2,07 (1,47; 3,04)	< 0,001
Тромбоциты, n (%)			
< $50 \times 10^9/\text{л}$	18 (15,8)	31 (13,6)	0,586
от ≥ 50 до $< 100 \times 10^9/\text{л}$	47 (41,2)	105 (46,1)	0,398
от ≥ 100 до $< 150 \times 10^9/\text{л}$	36 (31,6)	56 (24,5)	0,168
$\geq 150 \times 10^9/\text{л}$	13 (11,4)	36 (15,8)	0,276
Общий белок, г/л	69 (64; 75)	70 (65; 76)	0,260
Альбумин, г/л	32 (27; 36)	30 (26; 34,7)	0,019
Билирубин общий, мг/дл	1,8 (1,3; 2,9)	2,4 (1,5; 3,8)	0,008
МНО	1,29 (1,16; 1,47)	1,24 (1,14; 1,39)	0,032
Фибриноген, г/л	2,5 (2; 3,1)	2,5 (2; 3,1)	0,745

ВВ – воротная вена, ВРВ – варикозное расширение вен (пищевода/желудка), МНО – международное нормализованное отношение, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ПБХ – первичный билиарный холангит, ПЭ – печеночная энцефалопатия, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХВГ – хронический вирусный гепатит, ЦП – цирроз печени

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа – n (%), либо в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25-й; 75-й перцентили)

билирубина, фибриногена, международное нормализованное отношение. Определена частота впервые выявленных злокачественных опухолей: ГЦР, не инвазирующего ВВ, других солидных опухолей, хронических миелопролиферативных заболеваний. Степень тяжести тромбоцитопении градируется следующим образом: диапазон от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ считался легкой, от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ – умеренной и менее $50 \times 10^9/\text{л}$ – тяжелой тромбоцитопенией, содержание тромбоцитов $450 \times 10^9/\text{л}$ и более расценивали как тромбоцитоз [1].

Статистический анализ данных. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Изученные количественные признаки не соответствовали нормальному распределению и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили). Качественные признаки описаны в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах. Включенные в анализ признаки имели не более 5% пропущенных значений, замена пропущенных значений проводилась медианой в подгруппах с учетом пола, возраста и этиологии заболевания печени. Для проверки статистических гипотез применялся U-критерий Манна – Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Исследована ассоциация между наличием/отсутствием тромбоцитопении и изученными признаками путем сравнения подгрупп и построения моделей логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов; для полученных моделей рассчитана точность. Выбирались модели с наилучшими показателями качества, оцененного по площади под ROC-кривой – AUC (англ. area under curve – площадь под ROC-кривой). Качество модели определяли согласно экспертной шкале для значений AUC: 0,9–1,0 – отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Результаты

Анализ в группах пациентов «Случай» и «Контроль» Исходные характеристики пациентов в группах даны в табл. 1. В исследование включено равное количество мужчин и женщин, медиана возраста



составила 58,5 года. В обеих группах причинами ЦП служили: у 36–36,8% пациентов – хронический вирусный гепатит В или С, у 24,6–25,4% – злоупотребление алкоголем, у 12,7–14% – хронический вирусный гепатит в сочетании со злоупотреблением алкоголем. Неалкогольная жировая болезнь печени на стадии цирроза обнаружена у 14–15,4%

пациентов, первичный билиарный холангит – у 7,9%, у 2,6% пациентов цирроз развивался в результате аутоиммунного гепатита. Распределение по степени тяжести ЦП в группах было одинаковым: 51,3–54,4% пациентов отнесены к классу В, 25,4–28,5% – к классу С и 20,2% – к классу А по шкале Чайлда – Пью.

Таблица 2. Характеристика пациентов с циррозом печени в группах «Случай» и «Контроль» при разделении их на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия тромбоцитопении

Характеристика	Группа «Случай» (n = 114)		Значение <i>p</i>	Группа «Контроль» (n = 228)		Значение <i>p</i>
	наличие тромбоцитопении (n = 101)	отсутствие тромбоцитопении (n = 13)		наличие тромбоцитопении (n = 192)	отсутствие тромбоцитопении (n = 36)	
Мужской пол, n (%)	52 (51,5)	7 (54)	0,873	93 (48,4)	23 (63,9)	0,089
Возраст, годы	59 (50; 66)	60 (57; 66)	0,672	59 (52; 63)	57 (46; 63)	0,349
Алкогольная этиология, n (%)	35 (34,6)	9 (69)	0,016	65 (33,8)	22 (61)	0,003
Асцит, n (%)	76 (75,2)	12 (92)	0,168	103 (53,6)	26 (72)	0,040
ПЭ, n (%)	38 (37,6)	7 (54)	0,261	58 (30,2)	11 (31)	0,967
ВРВ, n (%)	94 (93,1)	11 (85)	0,288	178 (92,7)	34 (95)	0,709
Кровотечение из ВРВ в анамнезе, n (%)	34 (33,7)	2 (15)	0,183	31 (16,1)	3 (8,3)	0,228
Селезенка, длинник по УЗИ, см	16,2 (14,8; 18,7)	15,3 (13,4; 17,7)*	0,196	14,9 (13,7; 16,4)	13,6 (12,3; 15,5)	0,007
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	14 (12,7; 15,8)	15 (13; 16,1)*	0,273	12,5 (11,2; 13,3)	12,7 (11,4; 14)	0,513
Гемоглобин, г/л	120 (100; 130)	114 (82; 127)	0,102	119 (107; 133)	128 (102; 137)	0,169
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	3,9 (2,9; 5,2)	6 (3,8; 9,1)	0,031	4,2 (3; 5,3)	7,6 (6,1; 14,3)	< 0,001
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	2,3 (1,78; 3,17)	3,61 (2,08; 7,11)	0,016	2,27 (1,62; 3,2)	4,98 (3,5; 9,18)	< 0,001
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	0,92 (0,62; 1,25)	1,76 (1,11; 2)	< 0,001	1,15 (0,81; 1,57)	2,1 (1,51; 2,6)	< 0,001
НЛИ	2,45 (1,96; 3,48)	2,55 (1,73; 3,89)	0,538	2,03 (1,44; 2,99)	2,66 (1,77; 4,49)	0,012
Общий белок, г/л	68,5 (63,8; 74,2)	73 (66,6; 80,2)	0,372	70 (65; 75)	68,4 (64,3; 77)	0,285
Альбумин, г/л	32 (27; 35,8)	32,1 (26,5; 37)	0,781	30 (26; 34,9)	31 (25,3; 34,8)	0,604
Билирубин общий, мг/дл	1,7 (1,3; 2,9)	2,4 (1,3; 3,5)	0,384	2,3 (1,5; 3,7)	3 (1,6; 6,2)	0,178
МНО	1,3 (1,16; 1,49)	1,18 (1,16; 1,29)	0,436	1,24 (1,13; 1,4)	1,26 (1,12; 1,39)	0,790
Фибриноген, г/л	2,4 (1,9; 3)	3,2 (2,6; 4)	0,029	2,4 (1,9; 3)	3,1 (2,35; 3,88)	0,032
Впервые выявленные злокачественные опухоли, n (%)	16 (15,8)	8 (62)*	< 0,001	11 (5,7)	5 (13,9)	0,079
ГЦР	15 (14,8)	6 (46)*	0,007	9 (4,7)	4 (11,1)	0,128
не ГЦР	1 (1)	2 (15)	0,003	2 (1)	1 (2,8)	0,402
ХМПЗ	1 (1)	–		–	–	

ВВ – воротная вена, ВРВ – варикозное расширение вен (пищевода/желудка), ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, МНО – международное нормализованное отношение, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ПЭ – печеночная энцефалопатия, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа – n (%) либо в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (25-й; 75-й процентиля)

* *p* < 0,05 при сравнении с аналогичной подгруппой без ТВВ



По степени тяжести тромбоцитопении и доле пациентов без тромбоцитопении различий между группами «Случай» и «Контроль» не установлено.

Показатели выраженности портальной гипертензии (частота асцита и кровотечений из БРВ, длинник селезенки и диаметр ВВ), значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, концентрация альбумина в сыворотке крови и показатель международного нормализованного отношения были статистически значимо выше у пациентов с ТВВ. Концентрация общего билирубина и содержание лимфоцитов были статистически значимо выше в группе пациентов без ТВВ. По остальным изученным параметрам различий между группами не установлено.

Анализ в подгруппах пациентов с содержанием тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ и $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$

Частота алкогольной этиологии цирроза, содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и фибриногена были статистически значимо выше в подгруппах пациентов с содержанием тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ как в группе с ТВВ, так и без него (табл. 2).

У пациентов в группе «Случай» впервые выявленные злокачественные опухоли статистически значимо чаще наблюдались в подгруппе без тромбоцитопении. Среди опухолей наиболее часто диагностирован ГЦР, реже – рак желудка, колоректальный рак, злокачественные новообразования репродуктивной системы. Хроническое миелопролиферативное заболевание (маскированная форма) установлено у одной пациентки с ТВВ и тромбоцитопенией.

В группе «Контроль» более высокое значение длинника селезенки отмечено в подгруппе с тромбоцитопенией, более высокая частота асцита

и большее значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса – в подгруппе без тромбоцитопении.

При сравнении подгрупп пациентов без тромбоцитопении между собой (пациенты группы «Случай» vs пациенты группы «Контроль») установлены статистически значимые различия по частоте всех впервые выявленных злокачественных опухолей, впервые выявленного ГЦР, длиннику селезенки и диаметру ВВ: более высокие значения этих параметров отмечены у пациентов с ТВВ.

У пациентов без тромбоцитопении ОШ для любых злокачественных опухолей составило 3,56 (95% ДИ 1,68–7,51; $p = 0,0009$), для ГЦР – 2,87 (95% ДИ 1,28–6,46; $p = 0,0107$). При сочетании двух признаков – наличия ТВВ и отсутствия тромбоцитопении – ОШ для всех злокачественных опухолей составило 26,3 (95% ДИ 7,37–93,97; $p < 0,0001$), для ГЦР – 17,42 (95% ДИ 4,84–62,65; $p < 0,0001$).

В подгруппах пациентов без тромбоцитопении медиана содержания тромбоцитов не различалась и составила $203 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов в группе «Случай» и $223 \times 10^9/\text{л}$ в группе «Контроль». Тромбоцитоз отмечен у двух пациентов: у одного в группе «Случай» с алкогольным ЦП класса С по Чайлду – Пью и впервые выявленным ГЦР, не инвазирующим ВВ, и у одного пациента в группе «Контроль» с первичным билиарным холангитом класса А по Чайлду – Пью, а также сопутствующим язвенным колитом в стадии обострения и тяжелой железодефицитной анемией.

В лучшую модель логистической регрессии на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ » в группе «Случай» включены следующие предикторы: содержание лейкоцитов, концентрация гемоглобина и альбумина, наличие злокачественных опухолей (табл. 3). Точность модели составила

Таблица 3. Модели логистической регрессии на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ » у пациентов в группах «Случай» и «Контроль»

Переменная	Коэффициент В	ОШ	95% ДИ	Значение p	Тест Вальда
Модель для группы «Случай»					
Злокачественные опухоли	3,468	32,061	5,059–203,191	$< 0,001$	13,548
Гемоглобин, г/л	-0,037	0,964	0,934–0,995	0,024	5,100
Альбумин, г/л	0,174	1,190	1,031–1,374	0,017	5,684
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,227	1,254	1,057–1,448	0,009	6,761
Модель для группы «Контроль»					
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,355	1,427	1,238–1,644	$< 0,001$	24,084
Селезенка, длинник по УЗИ, см	-0,204	0,816	0,676–0,984	0,033	4,528

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, УЗИ – ультразвуковое исследование



90,4% (95% ДИ 83,4–95,1%), качество модели оценено как очень хорошее: AUC 0,873 (95% ДИ 0,743–1,0) (рис. 2).

В лучшую модель логистической регрессии в группе «Контроль» включены такие предикторы, как содержание нейтрофилов и длинник селезенки (см. табл. 3). Точность модели составила 86,4% (95% ДИ 81,3–90,6%), качество модели оценено как очень хорошее: AUC 0,855 (95% ДИ 0,791–0,918).

Обсуждение

Тромбоцитопения в нашем исследовании наблюдалась у подавляющего большинства пациентов с ЦП – 85,7%. В исследование включались пациенты с наличием признаков клинически значимой портальной гипертензии: ВРВ и/или асцита; почти у 80% пациентов степень тяжести ЦП соответствовала классу В или С по Чайлду – Пью, что позволяет предположить участие в развитии тромбоцитопении двух основных механизмов: портальной гипертензии и снижения синтеза ТПО.

Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано, что частота и степень выраженности тромбоцитопении ассоциированы с тяжестью заболевания печени [21, 22]. Так, в исследовании F.N. Bashour и соавт. [23] частота тромбоцитопении среди пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и фиброзом F3–4 составила 64% по сравнению с 5,5% у пациентов с фиброзом F1–2. В исследовании A.A. Qamar и соавт. [17] среди пациентов с компенсированным ЦП 77,9% пациентов имели тромбоцитопению. Сходные значения – 76% – получены в работе E. Giannini и соавт. [18]; тяжелая тромбоцитопения наблюдалась только у 1%, при этом 61,4% пациентов имели клинически значимую портальную гипертензию, 65% – степень тяжести ЦП класса В или С по Чайлду – Пью. В нашем исследовании общая частота тромбоцитопении и частота тяжелой тромбоцитопении были больше, чем в представленных выше работах, что может быть обусловлено более высокой долей пациентов с клинически значимой портальной гипертензией и классами В или С по Чайлду – Пью. Для пациентов без ТВВ длинник селезенки как показатель степени портальной гипертензии вошел в модель, построенную на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ », с отрицательным коэффициентом В, то есть чем более выражена спленомегалия, тем ниже вероятность нормального или повышенного содержания тромбоцитов.

Частота и степень выраженности тромбоцитопении у пациентов с ЦП в группах «Случай»

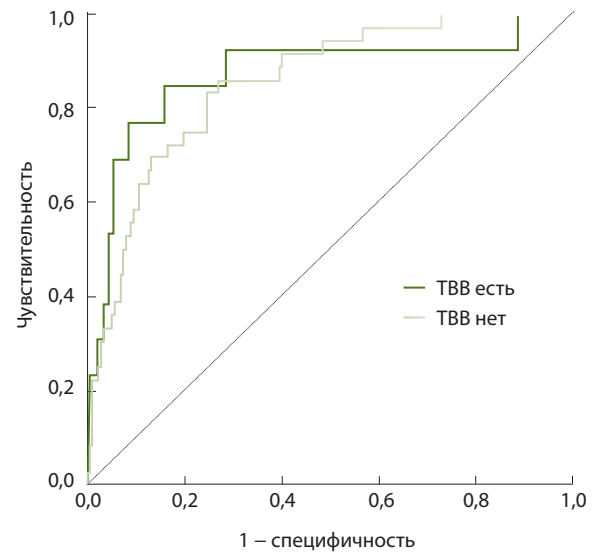


Рис. 2. ROC-кривые для моделей на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ » для пациентов с циррозом печени в группах с тромбозом воротной вены (ТВВ) и без ТВВ

и «Контроль» не различались. Эти группы также не различались по степени тяжести ЦП по шкале Чайлда – Пью, но выраженность портальной гипертензии (частота асцита и кровотечений из ВРВ, длинник селезенки, диаметр ВВ) была больше в группе с ТВВ, что потенциально могло увеличить частоту и тяжесть тромбоцитопении в данной группе. В настоящее время имеются неоднозначные данные об особенностях содержания тромбоцитов у пациентов с ТВВ. В метаанализе J. Rap и соавт. [8] низкое содержание тромбоцитов отмечено как фактор риска ТВВ только в когортных исследованиях, в перекрестных исследованиях ассоциации между содержанием тромбоцитов и ТВВ не установлено.

Следует отметить, что абсолютное содержание тромбоцитов не отражает тенденции к геморрагическим осложнениям или ТВВ у каждого конкретного пациента с ЦП. Так, даже выраженная тромбоцитопения у пациентов с ЦП может сопровождаться изменением их свойств в сторону повышения протромботического потенциала за счет увеличения концентрации фактора Виллебранда, ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13 – дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-подобными доменами, элемент 13), повышения отношения «фактор VIII / протеин С» [24, 25].

Несмотря на наличие патогенетических факторов развития тромбоцитопении у всех включенных



в исследование пациентов, у 11,4% (13 пациентов) в группе «Случай» и 15,8% (36 пациентов) в группе «Контроль» содержание тромбоцитов в периферической крови составило $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$.

Среди изученных факторов в подгруппах пациентов без тромбоцитопении по сравнению с подгруппами с тромбоцитопенией установлена более высокая частота алкогольной этиологии цирроза, как в группе «Случай», так и в группе «Контроль». Хорошо известно, что у пациентов с алкогольной зависимостью часто наблюдается тромбоцитопения (среди госпитализированных – до 81%), которая развивается в результате прямого повреждающего действия алкоголя на выработку тромбоцитов и ускорения их деградации и апоптоза [26]. После отмены алкоголя содержание тромбоцитов обычно в течение недели возвращается к норме или даже превышает ее – развивается так называемый рикошетный тромбоцитоз (англ. rebound thrombocytosis) [26]. Аналогично у пациентов с алкогольной этиологией цирроза на момент госпитализации прекращает действовать токсический фактор и число тромбоцитов может реактивно повышаться.

Для обеих групп «Случай» и «Контроль» выделены одинаковые факторы, ассоциированные с отсутствием тромбоцитопении: более высокое содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и концентрация фибриногена. В предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении в группе «Случай» включено содержание лейкоцитов, в группе «Контроль» – содержание нейтрофилов. Включение этих переменных в модели может быть связано с развитием хронического системного воспаления низкой степени активности [12]. В ответ на воспаление увеличивается продукция ИЛ-6, который, в свою очередь, стимулирует выработку ТПО гепатоцитами как *in vitro*, так и *in vivo* [27, 28]. Для повышения продукции ТПО необходима сохранная синтетическая функция печени, что объясняет включение концентрации альбумина (с положительным коэффициентом В) в предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении у пациентов с ТВВ.

Еще одним фактором в модели отсутствия тромбоцитопении у пациентов с ТВВ служила концентрация гемоглобина с отрицательным коэффициентом В: чем ниже концентрация гемоглобина, тем выше вероятность нормального или повышенного содержания тромбоцитов. В рамках проведенного исследования мы не ставили задачу изучить причины анемии. Принимая во внимание, что самая частая анемия среди пациентов с ЦП – железодефицитная анемия,

а среди пациентов с ТВВ в нашем исследовании 31,6% имели в анамнезе кровотечения из ВРВ, одной из наиболее вероятных причин снижения гемоглобина у наших пациентов можно предположить железодефицитную анемию [29]. Хорошо известно, что при железодефицитной анемии может развиваться реактивное повышение содержания тромбоцитов за счет стимулирующего эффекта эритропоэтина на рецепторы ТПО либо вследствие факторов, независимых от ТПО [30].

Среди пациентов с ТВВ в предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении включены все впервые диагностированные злокачественные опухоли. Наиболее часто среди впервые выявленных злокачественных опухолей определялся ГЦР, не инвазирующий ВВ, у меньшего числа пациентов выявлены злокачественные новообразования другой локализации. Тромбоцитоз часто ассоциирован с различными типами рака в результате гиперпродукции клетками опухоли тромбопоэтических факторов, в частности ТПО и ИЛ-6, активирующих мегакариоциты и их предшественники [31, 32].

Распространенность тромбоцитоза у пациентов с ЦП и ГЦР варьирует от 2,7 до 9%, что ниже, чем у пациентов с другими типами солидного рака без сопутствующего цирроза [31, 32]. Это может объясняться исходной тромбоцитопенией, которая обычно наблюдается у пациентов с ЦП. В исследовании А. Zanetto и соавт. [33] у пациентов с ЦП обнаружено более высокое (в рамках тромбоцитопении) содержание тромбоцитов при наличии ГЦР по сравнению с пациентами контрольной группы ($117 \times 10^9/\text{л}$ vs $82 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,046$). В недавно проведенном крупном исследовании Р.Н. Liu и соавт. [34] с участием 4706 пациентов из Тайваня и США тромбоцитоз у пациентов с ГЦР (определен как содержание тромбоцитов $\geq 300 \times 10^9/\text{л}$) был выявлен у 9,0% в когорте из Тайваня и у 6,9% пациентов в когорте из США. Наличие тромбоцитоза у пациентов с ГЦР ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, большим объемом опухоли, более частой сосудистой инвазией и наличием отдаленных метастазов [34].

ГЦР и другие опухоли также выступают фактором риска развития ТВВ за счет секреции опухолью тканевого фактора, индукции образования тромбина, гипофибринолиза, повышения уровня протромботических микровезикул, повышения активности и функции тромбоцитов, что в совокупности способствует гиперкоагуляции и тромбозу [33].

В настоящее время клинический анализ крови с определением содержания тромбоцитов



и ультразвуковое исследование сосудов портальной системы с доплерографией – методы, доступные в рутинной клинической практике при наблюдении за пациентами с ЦП. Как показали результаты нашего исследования, если у пациента с ЦП диагностирован ТВВ и содержание тромбоцитов в периферической крови $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$, шансы наличия любых впервые выявленных злокачественных опухолей повышаются в 26,3 раза, ГЦР – в 17,42 раза.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения, к которым относятся ретроспективный дизайн и включение только стационарных пациентов. Однако для редких заболеваний, к которым относится ТВВ, такой дизайн позволяет за короткое время и при использовании минимальных средств изучить факторы риска и потенциальные причинно-следственные связи [35, 36]. Мы минимизировали риск систематических ошибок за счет тщательного анализа первичной медицинской документации, проведения стратифицированной рандомизации с учетом демографических признаков

и этиологии ЦП, включения признаков, имевших не более 5% пропущенных значений.

В качестве направлений для дальнейших исследований можно рассматривать проведение проспективных исследований для детального изучения степени прироста тромбоцитов (в рамках тромбоцитопении или референсных значений) у пациентов с ЦП как фактора риска злокачественных опухолей и так называемого хронического системного воспаления низкой степени активности.

Заключение

У пациентов с ЦП частота тромбоцитопении и степень ее выраженности не различаются в зависимости от наличия или отсутствия ТВВ. Основными причинами тромбоцитопении служат портальная гипертензия и снижение синтетической функции печени. Отсутствие тромбоцитопении ассоциировано с алкогольной этиологией цирроза и выявлением злокачественных опухолей. При сочетании ТВВ с отсутствием тромбоцитопении у пациентов с ЦП шансы обнаружения злокачественных опухолей, прежде всего ГЦР, значительно увеличиваются. ©

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

М.Ю. Надинская – концепция и дизайн исследования, составление и валидизация базы данных, статистический анализ, редактирование

текста; Х.Б. Кодзоева – составление базы данных, статистический анализ, написание текста; К.А. Гуляева – составление базы данных, написание и редактирование текста; М.-Д.Э. Хэн и Д.И. Королева – составление базы данных, анализ литературы, написание текста; В.Т. Ивашкин – руководство проектом, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int.* 2017;37(6):778–793. doi: 10.1111/liv.13317.
2. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Tani M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x.
3. Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, Liu N, Wu H. Hypersplenism: History and current status. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2377–2382. doi: 10.3892/etm.2016.3683.
4. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2016;8:39–50. doi: 10.2147/HMER.S74612.
5. Gallo P, Terracciani F, Di Pasquale G, Esposito M, Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Pathophysiology and new therapeutic strategies before invasive procedures. *World J Gastroenterol.* 2022;28(30):4061–4074. doi: 10.3748/wjg.v28.i30.4061.
6. Lv Y, Yee Lau W, Wu H, Han X, Gong X, Liu N, Yue J, Li Q, Li Y, Deng J. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(7):744–749. doi: 10.1177/1535370217693113.
7. Lim H, Cuker A. Thrombocytopenia and liver disease: pathophysiology and periprocedural management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):296–302. doi: 10.1182/hematology.2022000408.
8. Pan J, Wang L, Gao F, An Y, Yin Y, Guo X, Nery FG, Yoshida EM, Qi X. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;104:21–32. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.032.
9. Надинская МЮ, Кодзоева ХБ, Гуляева КА, Хэн МЭ, Королева ДИ, Привалов МА, Текаева АХ, Федоров ВР, Прокофьев СГ. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии,*



- гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):45–59. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59. [Nadinskaia MYu, Kodzoeva KB, Gulyaeva KA, Khen ME, Koroleva DI, Privalov MA, Tekaeva AK, Fedorov VR, Prokofev SG. Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child-Pugh Classes Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):45–59. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59.]
10. Надинская МЮ, Кодзоева ХБ, Ульянова КА, Волкова АС, Рогачева СИ, Деханов АС, Стрелкова ДА, Ивашкин ВТ. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных с циррозом печени: исследование случай-контроль. Терапевтический архив. 2019;91(2):73–81. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000153. [Nadinskaia MYu, Kodzoeva KB, Ulyanova KA, Rogacheva SI, Volkova AS, Dekhanov AS, Strelkova DA, Ivashkin VT. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study. Therapeutic Archive. 2019;91(2):73–81. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000153.]
 11. Turon F, Driever EG, Baiges A, Cerda E, García-Criado Á, Gilabert R, Bru C, Berzigotti A, Nuñez I, Orts L, Reverter JC, Magaz M, Camprecios G, Olivass P, Betancourt-Sanchez F, Perez-Campuzano V, Blasi A, Seijo S, Reverter E, Bosch J, Borràs R, Hernandez-Gea V, Lisman T, Garcia-Pagan JC. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. J Hepatol. 2021;75(6):1367–1376. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.020.
 12. Violi F, Pignatelli P, Castellani V, Carnevale R, Cammisotto V. Gut dysbiosis, endotoxemia and clotting activation: A dangerous trio for portal vein thrombosis in cirrhosis. Blood Rev. 2023;57:100998. doi: 10.1016/j.btre.2022.100998.
 13. Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, Meng ZJ, Gao YH, Qian ZP, Liu F, Lu XB, Shi Y, Shang J, Li H, Wang SY, Yin S, Sun SN, Hou YX, Xiong Y, Chen J, Li BL, Lei Q, Gao N, Ji LJ, Li J, Jie FR, Zhao RH, Liu JP, Lin TF, Chen LY, Tan WT, Zhang Q, Zou CC, Huang ZB, Jiang XH, Luo S, Liu CY, Zhang YY, Li T, Ren HT, Wang SJ, Deng GH, Xiong SE, Liu XX, Wang C, Yuan W, Gu WY, Qiao L, Wang TY, Wu DD, Dong FC, Li H, Hua J. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(11):2564–2572.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.037.
 14. Huang X, Fan X, Zhang R, Jiang S, Yang K, Chen S. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(3):401–405. doi: 10.1097/MEG.0000000000001526.
 15. Then EO, Are VS, Lopez-Luciano M, Bijjan R, Ofosu A, Culliford A, Gaduputi V. Elevated International Normalized Ratio: A Risk Factor for Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients. Gastroenterology Res. 2019;12(3):135–140. doi: 10.14740/gr1179.
 16. Gîrleanu I, Trifan A, Cojocariu C, Dimache M, Singeap AM, Stoica O, Sfarti C, Stanciu C. Platelet indices in patients with de novo portal vein thrombosis and liver cirrhosis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2013;117(3):641–647.
 17. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(6):689–695. doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.021.
 18. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, Mele MR, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. Gut. 2003;52(8):1200–1205. doi: 10.1136/gut.52.8.1200.
 19. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2595–2605. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2595.
 20. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
 21. Wang CS, Yao WJ, Wang ST, Chang TT, Chou P. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. Clin Infect Dis. 2004;39(6):790–796. doi: 10.1086/423384.
 22. Giannini EG, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. Dig Liver Dis. 2005;37(10):779–785. doi: 10.1016/j.dld.2005.05.007.
 23. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 2000;95(10):2936–2939. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x.
 24. Rodríguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? World J Hepatol. 2015;7(14):1818–1827. doi: 10.4254/wjh.v7.i14.1818.
 25. Kalambokis GN, Oikonomou A, Christou L, Kolaitis NI, Tsianos EV, Christodoulou D, Baltayiannis G. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. J Hepatol. 2016;65(5):921–928. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.002.
 26. Silczuk A, Habrat B. Alcohol-induced thrombocytopenia: Current review. Alcohol. 2020;86:9–16. doi: 10.1016/j.alcohol.2020.02.166.
 27. Wolber EM, Jelkmann W. Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. J Interferon Cytokine Res. 2000;20(5):499–506. doi: 10.1089/107999900050023915.
 28. Burmester H, Wolber EM, Freitag P, Fandrey J, Jelkmann W. Thrombopoietin production in wild-type and interleukin-6 knockout mice with acute inflammation. J Interferon Cytokine Res. 2005;25(7):407–413. doi: 10.1089/jir.2005.25.407.
 29. Manrai M, Dawra S, Kapoor R, Srivastava S, Singh A. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity. World J Clin Cases. 2022;10(3):777–789. doi: 10.12998/wjcc.v10.i3.777.
 30. Brissot E, Troadec MB, Loréal O, Brissot P. Iron and platelets: A subtle, under-recognized relationship. Am J Hematol. 2021;96(8):1008–1016. doi: 10.1002/ajh.26189.
 31. Carr BI, Guerra V, Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Rapaccini GL, Di Marco M, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Caturelli E, Chiaramonte M, Trevisani F; Italian Liver Cancer Group. Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival. Int J Biol Markers. 2014;29(3):e215–223. doi: 10.5301/ijbm.5000064.
 32. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. Blood. 2014;124(2):184–187. doi: 10.1182/blood-2014-03-562538.
 33. Zanetto A, Campello E, Spiezia L, Burra P, Simioni P, Russo FP. Cancer-Associated Thrombosis in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel). 2018;10(11):450. doi: 10.3390/cancers10110450.
 34. Liu PH, Hsu CY, Su CW, Huang YH, Hou MC, Rich NE, Fujiwara N, Hoshida Y, Singal AG, Huo TI. Thrombocytosis is associated with worse survival in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2020;40(10):2522–2534. doi: 10.1111/liv.14560.
 35. Буланов НМ, Блюсс ОБ, Мунблит ДБ, Неклюдов НА, Бутнару ДВ, Кодзоева ХБ, Надинская МЮ, Заикин АА. Дизайн научных исследований в медицине. Сеченовский вестник. 2021;12(1):4–17. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17. [Bulanov NM, Blyuss OB, Munblit DB, Nekliudov NA, Butnaru DV, Kodzoeva KB, Nadinskaia MYu, Zaikin AA. [Studies and research design in medicine]. Sechenov Medical Journal. 2021;12(1):4–17. Russian. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17.]
 36. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. 3-е изд. М.: Медиа Сфера; 2004. [Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 3rd ed. Williams & Wilkins; 1996.]



Causes for the absence of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: A case-control study

M.Yu. Nadinskaia¹ • Kh.B. Kodzoeva^{1,2} • K.A. Gulyaeva¹ •
M.-D.E. Khen¹ • D.I. Koroleva¹ • V.T. Ivashkin¹

Background: Complications of liver cirrhosis (LC), such as thrombocytopenia and portal vein thrombosis (PVT), have similar pathophysiology. However, the association between PVT and platelet count in LC patients is contradictory.

Aim: To assess factors affecting the platelet count in patients with LC and PVT.

Materials and methods: This was a retrospective case-control study. The cases were 114 patients with LC of various etiologies and newly diagnosed PVT unrelated to invasive hepatocellular carcinoma. From the database of LC patients without PVT, 228 controls were randomly selected with stratification by gender, age and etiology of cirrhosis. The patients from both groups were divided into subgroups with thrombocytopenia ($< 150 \times 10^9/L$) and without thrombocytopenia ($\geq 150 \times 10^9/L$). We analyzed the LC etiology, portal hypertension severity (ascites, hepatic encephalopathy, gastroesophageal varices and associated bleedings, the spleen length, and portal vein diameter), laboratory parameters (white blood cell counts, neutrophils, lymphocytes, hemoglobin levels, total protein, albumin, total bilirubin, fibrinogen, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and prothrombin); also, the rates of newly diagnosed malignant tumors was assessed. The statistical analysis included calculation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI), logistic regression models with assessment of the model accuracy, and the area under the ROC curve (AUC).

Results: There were no differences in the severity of thrombocytopenia between the case and control groups: thrombocytopenia was severe in 15.8% (18 patients) vs 13.6% (31 patients, $p = 0.586$); moderate, in 41.2% (47 patients) vs 46.1% (105 patients, $p = 0.398$) and mild, in 31.6% (36 patients) vs 24.5% (56 patients, $p = 0.168$). The proportion of the patients without thrombocytopenia was 11.4% (13 patients) in the case group and 15.8% (36 patients) in the control group, with the between-group

difference being non-significant ($p = 0.276$). In the subgroups of patients without thrombocytopenia (both in the cases and in the controls), the proportion alcoholic etiology of LC, white blood cells counts, neutrophils, lymphocytes, and fibrinogen concentrations were significantly higher ($p < 0.05$) than in those with thrombocytopenia. The model based on the outcome "absence of thrombocytopenia" included white blood cells counts, hemoglobin and albumin levels, the presence of newly diagnosed malignant tumors in the case group (model accuracy 90.4%, AUC 0.873), and neutrophil counts and spleen length in the control group (model accuracy 86.4%, AUC 0.855). In the patients with PVT and platelet counts of $\geq 150 \times 10^9/L$, the OR for all newly diagnosed malignant tumors was 26.3 (95% CI 7.37–93.97, $p < 0.0001$), for newly diagnosed hepatocellular carcinoma without portal vein invasion 17.42 (95% CI 4.84–62.65, $p < 0.0001$). **Conclusion:** In LC patients, the prevalence and severity of thrombocytopenia are not different depending on the PVT presence or absence. The absence of thrombocytopenia in PVT patients is associated with a higher risk of malignant tumors identification, primarily that of hepatocellular carcinoma.

Key words: portal hypertension, portal vein, platelets, hepatocellular carcinoma, spleen length, model accuracy, logistic regression

For citation: Nadinskaia MYu, Kodzoeva KhB, Gulyaeva KA, Khen MDE, Koroleva DI, Ivashkin VT. Causes for the absence of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: A case-control study. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(4):207–217. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-025.

Received 8 July 2023; revised 28 August 2023; accepted 30 August 2023; published online 11 September 2023

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>
✉ Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation.

E-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Khava B. Kodzoeva – Postgraduate Student, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; Internist, Department of Internal Medicine²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>.
E-mail: kod_eva@bk.ru

Kseniya A. Gulyaeva – Postgraduate Student, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>.
E-mail: xen59@mail.ru

Mariia-Doris E. Khen – Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>.
E-mail: khen-mariya@mail.ru

Diana I. Koroleva – Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>.
E-mail: dnakoroleva@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>.
E-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Conflict of interests

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

Authors' contributions

M.Yu. Nadinskaia, the study concept and design, database management and validation, statistical analysis, text editing; Kh.B. Kodzoeva, database management, statistical analysis, text writing; K.A. Gulyaeva, database management, text writing and editing; M.-D.E. Khen and D.I. Koroleva, database management, literature analysis, text writing; V.T. Ivashkin, project management, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

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

² Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; ul. Shchukinskaya 1, Moscow, 123182, Russian Federation



Оригинальная статья

Прогрессирование хронической болезни почек после родов у пациенток с хроническим гломерулонефритом

Губина Д.В.¹ • Прокопенко Е.И.^{1,2} • Никольская И.Г.²

Губина Дарья Владимировна – врач-нефролог консультативно-диагностического отделения, мл. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: penzevad@yandex.ru

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; врач-нефролог научно-консультативного отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Никольская Ирина Георгиевна – д-р мед. наук, ученый секретарь²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>.
E-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Актуальность. В последние годы исходы беременности у женщин с первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН), несмотря на повышенную частоту осложнений и преждевременных родов, внушают оптимизм. Однако влияние беременности на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) при гломерулонефрите остается недостаточно изученным.

Цель – изучить влияние беременности на прогрессирование ХБП в послеродовом периоде у пациенток с первичным ХГН.

Материал и методы. Исследование было наблюдательным продольным. В основную группу включены 40 пациенток с первичным ХГН и ХБП 1–36 стадий, у которых произошло 40 родов с января 2009 по ноябрь 2022 г. В группу сравнения включили 35 пациенток с первичным ХГН, не имевших беременностей на фоне ХБП. В динамике оценивали уровень сывороточного креатинина и расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фиксировали достижение ХБП 5-й стадии.

Результаты. Скорость снижения СКФ в основной группе составила -4,6 [-8,0; -2,5] мл/мин/1,73 м² в год, в контрольной -1,8 [-5,8; +1,5] мл/мин/1,73 м² в год ($p = 0,056$), при этом у женщин после осложненной беременности (преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, нарастание протеинурии, ухудшение течения артериальной гипертензии, острое повреждение почек) темп снижения СКФ составил -6,4 [-13,4; -3,5] мл/мин/1,73 м² в год и был выше, чем у женщин группы сравнения ($p = 0,042$). Значимых различий выживаемости без снижения СКФ на 30%, 50% и без достижения терминальной ХПН между основной и контрольной группами не наблюдалось, однако выживаемость без терминальной ХПН была хуже у пациенток с осложненной

беременностью в сравнении как с группой контроля ($p = 0,022$), так и с пациентками с неосложненными беременностями ($p = 0,009$).

Пятой стадии ХБП достигли 11 из 40 пациенток в основной группе, 3 из 35 – в контрольной. Срок наблюдения от момента родов до достижения ХБП 5-й стадии составил 4,83 [2,08; 7,07] года. Среди женщин, достигших терминальной ХПН после родов, было значимо больше пациенток с ХБП 3-й стадии, протеинурией ≥ 1 г/сут в период гестации, исходной артериальной гипертензией и артериальной гипертензией во время беременности, преэклампсией, острым повреждением почек, родами до 37 недель гестации, чаще требовалось лечение новорожденных в реанимационном отделении и чаще наблюдался неблагоприятный исход беременности.

Заключение. Ренальная выживаемость значимо не различалась у пациенток с первичным ХГН, имевших и не имевших беременностей, однако осложненная беременность увеличивала скорость снижения функции почек.

Ключевые слова: беременность, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, прогрессирование хронической болезни почек

Для цитирования: Губина ДВ, Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ. Прогрессирование хронической болезни почек после родов у пациенток с хроническим гломерулонефритом. Альманах клинической медицины. 2023;51(4):218–226. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-024.

Поступила 10.07.2023; доработана 22.07.2023; принята к публикации 25.07.2023; опубликована онлайн 10.08.2023

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

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация



В последние годы проблемы беременности при хронической болезни почек (ХБП) активно изучаются, а перинатальные исходы у женщин с различными заболеваниями почек, в том числе с первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН), несмотря на повышенную частоту осложнений гестации и преждевременных родов, внушают оптимизм [1–4]. Тем не менее вопросы влияния беременности и родов на прогрессирование ХБП при гломерулярных заболеваниях остаются недостаточно изученными, а данные проведенных исследований неоднозначны.

Поскольку наиболее частой формой первичного ХГН у беременных является IgA-нефропатия, несколько исследований были посвящены влиянию беременности на течение ХБП у женщин с данной формой гломерулонефрита. Так, в исследовании Y. Liu и соавт. было показано, что беременность при IgA-нефропатии не выступала независимым фактором прогрессирования ХБП, а темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) значительно не различались между группами женщин, имевших и не имевших беременность в анамнезе: $-2,5$ и $-2,4$ мл/мин/1,73 м² в год; $p = 0,7$ [5]. Однако у данного исследования было существенное ограничение: большинство пациенток исходно имели сохранную почечную функцию. Более позднее исследование той же группы авторов, в которое было включено 413 женщин детородного возраста с IgA-нефропатией (46 женщин имели ХБП 3–4-й стадий (C3–4)), показало, что наличие беременности было ассоциировано с более быстрым снижением СКФ при ХБП C3 и C4 по сравнению с контролем: $-7,44$ против $-3,90$ мл/мин/1,73 м² в год; $p = 0,007$. При ХБП C1–2 динамика СКФ не отличалась у женщин, имевших и не имевших беременность [6]. С другой стороны, результаты метаанализа, посвященного почечным исходам при беременности на фоне IgA-нефропатии, свидетельствуют об отсутствии влияния гестации на скорость снижения почечной функции у пациенток с ХБП C1–3; кроме того, пациентки с IgA-нефропатией имеют более низкий риск осложнений беременности в сравнении с беременными с люпус-нефритом или диабетической нефропатией [7]. В исследовании исходов беременности у пациенток с гломерулярными заболеваниями и ХБП C3–4 также не было выявлено влияния беременности самой по себе на скорость ухудшения почечной функции даже при почечной недостаточности [8].

По-видимому, у пациенток с ХГН следует учитывать и возможное влияние осложнений беременности на дальнейшее прогрессирование ХБП. Так, в исследовании M.L. Reynolds и соавт. было продемонстрировано, что за 36 месяцев наблюдения

скорость снижения СКФ была более высокой у женщин с ХГН и осложненной беременностью в анамнезе (с нарастанием протеинурии, ухудшением течения артериальной гипертензии (АГ), ростом сывороточного креатинина, развитием преэклампсии, эклампсии или HELLP-синдрома) по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью или с теми, у кого не было беременностей [9].

Целью исследования было изучение влияния беременности на прогрессирование ХБП в послеродовом периоде у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом.

Материал и методы

Исследование было наблюдательным продольным. В основную группу включено 40 пациенток с подтвержденным первичным ХГН, у которых произошло 40 родов в период с января 2009 по ноябрь 2022 г. Пациентки находились на амбулаторном наблюдении и/или стационарном лечении в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии и Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского.

Критериями включения в основную группу служили наличие у пациентки первичного ХГН, ХБП C1–3б и беременности на фоне ХБП, закончившейся родами. Критериями невключения в основную группу были гломерулонефрит в рамках системных заболеваний (системная красная волчанка, системные васкулиты, ХГН у пациенток с ВИЧ-инфекцией или вирусными гепатитами), ХБП C4–5, наличие трансплантированной почки, многоплодная беременность, достижение беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, менее 3 визитов к врачу после родов, наблюдение менее 6 месяцев после родов.

В группу сравнения вошли 35 женщин с подтвержденным первичным ХГН. Критерии включения в группу сравнения – наличие первичного ХГН, ХБП C1–3б, отсутствие беременностей в анамнезе или неосложненная беременность не ранее 5 лет до дебюта ХГН. Критерии невключения в контрольную группу: гломерулонефрит в рамках системных заболеваний, ХБП C4–5, наличие трансплантированной почки, беременность в анамнезе менее чем за 5 лет до выявления заболевания почек и/или беременность в период наблюдения с ХГН, менее 3 визитов к врачу за период наблюдения, наблюдение менее 6 месяцев.

Группы не различались по возрасту, структуре стадий ХБП, значению СКФ, доле пациенток с АГ

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика групп пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом, выносивших беременность и не имевших беременностей

Показатель*	Основная группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 35)	Значение <i>p</i>
Возраст, годы	29,9 [25,1; 33,4]	33,0 [28,5; 36,7]	0,174
Стадия ХБП, n (%)			
1	17 (42,5)	12 (34,3)	0,946
2	9 (22,5)	14 (40,0)	
3а	12 (30,0)	7 (20,0)	
3б	2 (5,0)	2 (5,7)	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,0 [55,9; 107,3]	81,0 [60,5; 107,5]	0,629
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (62,5)	18 (51,4)	0,359
Протеинурия ≥ 1 г/сут, n (%)	13 (32,5)	8 (22,9)	0,443

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

* Для основной группы – на момент выписки из стационара после родов, для группы сравнения – на момент начала наблюдения

и протеинурией ≥ 1 г/сут в начале наблюдения (табл. 1).

Биопсия почки с установлением морфологического диагноза в основной группе выполнена у 13 из 40 пациенток (32,5%), в контрольной группе – у 10 из 35 женщин (28,6%), у остальных пациенток диагноз был установлен клинически. В основной группе IgA-нефропатия морфологически подтверждена у 8 женщин, мембранопролиферативный гломерулонефрит – у 2, фокально-сегментарный гломерулосклероз – у 2, болезнь минимальных изменений – у 1 пациентки; в группе сравнения во всех 10 случаях нефробиопсии выявлена IgA-нефропатия. У пациенток без морфологической верификации диагноз первичного ХГН устанавливался при наличии в анамнезе или при текущем наблюдении стойкой протеинурии более 0,5 г/сут в сочетании с гематурией (или без нее), обнаруженной вне беременности или на ее ранних сроках (до 18 недель, чаще всего при постановке на учет до 12 недель гестации), в случае исключения аномалий развития мочевыделительной системы и почечных сосудов, хронического пиелонефрита, почечно-каменной болезни, тромботической микроангиопатии, синдрома Альпорта, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, системных васкулитов, диабетической нефропатии,

парапротеинемии, ВИЧ-инфекции, хронического гепатита В и С, инфекционного эндокардита, ренальных и неренальных опухолей. В случае обнаружения бактериурии / активной мочевой инфекции в сочетании с протеинурией проводилась антибактериальная терапия до полного исчезновения лейкоцитурии, бактериурии, после чего повторно определялась суточная потеря белка: при сохранении после лечения протеинурии 0,5 г/сут и выше исключалась ее связь с мочевой инфекцией. В пользу ХГН трактовалась хроническая АГ в сочетании с протеинурией более 0,5 г/сут, однако диагноз ХГН не устанавливался пациенткам с изолированной АГ. У 11 женщин основной группы имелись выписки из историй болезни, амбулаторных карт, документирующие длительное течение заболевания (с детского или подросткового возраста) с эпизодами протеинурии более 1 г/сут или нефротического синдрома, отвечающего на лечение иммуносупрессивными препаратами. Если гематурия в сочетании со стойкой протеинурией выявлялась впервые, в отсутствие нефротического синдрома гломерулярный тип протеинурии подтверждался с помощью электрофореза белков мочи. Клубочковый характер гематурии верифицировался обнаружением не менее 70% дисморфных эритроцитов среди всех эритроцитов мочи методом фазово-контрастной микроскопии.

Осложненной считалась беременность, при которой наблюдалось хотя бы одно из следующих осложнений: развитие преэклампсии, декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, нарастание протеинурии на 50% и выше от исходного уровня, появление или ухудшение АГ, острое повреждение почек (ОПП). В отсутствие данных осложнений беременность расценивалась как неосложненная. Неблагоприятный исход беременности включал ранние потери плода (до 22 недель), перинатальную смерть плода/новорожденного (с 22 недель беременности до 7 дней после родов), смерть ребенка в течение первого года жизни.

Началом наблюдения в основной группе считали момент выписки из стационара после родов, в группе сравнения – первое обращение к врачу, на котором было выявлено заболевание почек. Медиана срока наблюдения для основной группы составила 59,7 [24,7; 109,8] месяца, для группы сравнения – 43,1 [20,1; 71,4] месяца.

В динамике оценивали состояние функции почек: уровень сывороточного креатинина и СКФ, рассчитанную по формуле CKD-EPI согласно клиническим рекомендациям [10]. Скорость снижения СКФ рассчитывалась как частное от деления

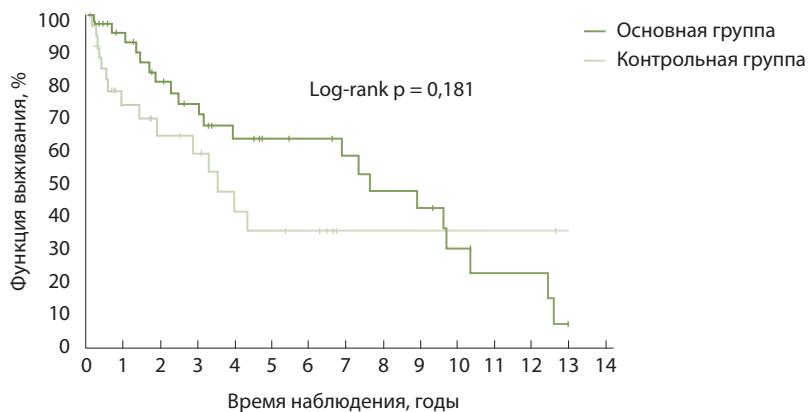


Рис. 1. Выживаемость без снижения скорости клубочковой фильтрации на 30% пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом после родов и пациенток, не имевших беременностей

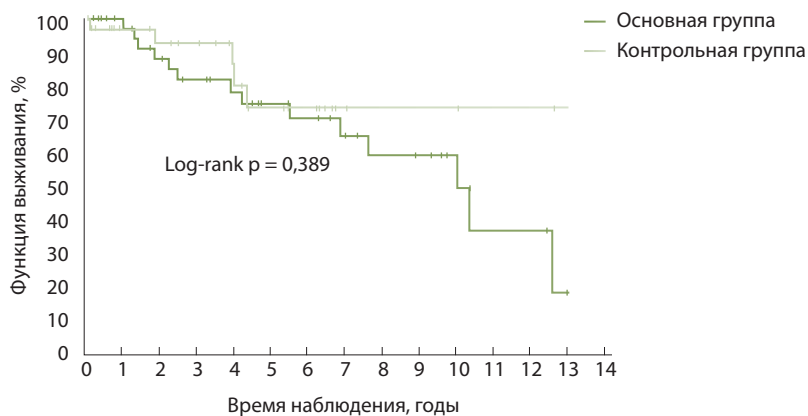


Рис. 2. Выживаемость без снижения скорости клубочковой фильтрации на 50% пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом после родов и пациенток, не имевших беременностей

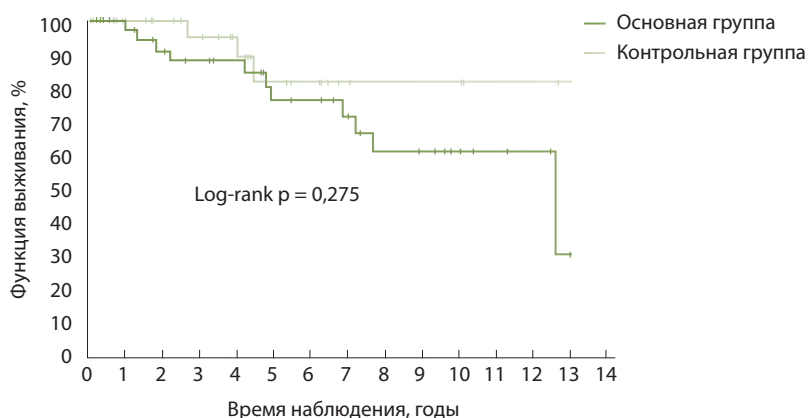


Рис. 3. Выживаемость без достижения терминальной хронической почечной недостаточности пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом после родов и пациенток, не имевших беременностей

разницы СКФ, определенной на первом и последнем визитах, на срок наблюдения пациентки, выраженный в годах. Отдельно фиксировали достижение пациентками ХБП С5, начало программного гемодиализа / перитонеального диализа, выполнение трансплантации почки.

Проведение клинического исследования одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на заседании от 28.10.2021 (протокол № 16). Все пациентки подписали информированное согласие на обследование (лечение), использование их медицинских данных в обезличенной форме в научных целях.

Статистический анализ выполнялся в программе BioStat v.7, AnalystSoft Inc.

Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]; качественные показатели – в долях (процентах) либо в абсолютных значениях. Сравнения групп пациентов по показателям с нормальным распределением проводились с использованием Т-критерия для двух независимых выборок без предположения равенства дисперсий; показатели с распределениями, отличающимися от нормального, сравнивались при помощи U-критерия (критерий Манна – Уитни) для двух независимых выборок. Для оценки значимости различий качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера либо критерий χ^2 Пирсона. Сравнение почечной выживаемости в группах больных проводилось с помощью метода Каплана – Мейера с применением логрангового критерия (Log-rank тест). При множественных сравнениях применялась поправка Холма – Бонферрони. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ХБП прогрессировала как в группе пациенток с ХГН после родов, так и в группе сравнения, то есть СКФ у большинства пациенток в процессе наблюдения снижалась. Скорость снижения СКФ в основной группе составила $-4,6 [-8,0; -2,5]$ мл/мин/1,73 м² в год, в контрольной $-1,8 [-5,8; +1,5]$ мл/мин/1,73 м² в год ($p = 0,056$); таким образом, у пациенток после родов имелась тенденция к более быстрому снижению СКФ. Мы также сравнили скорость снижения СКФ в подгруппах женщин с осложненной и неосложненной беременностью, которая составила $-6,4 [-13,4; -3,5]$ и $-4,2 [-6,6; -2,0]$ мл/мин/1,73 м² в год соответственно, $p = 0,073$. У пациенток с осложненной беременностью темп



снижения СКФ был значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,042$).

За время наблюдения СКФ практически не изменилась или снизилась менее чем на 15% от исходного уровня у 27,5% пациенток основной группы и у 57,1% больных группы сравнения (табл. 2). У всех остальных женщин СКФ снизилась больше, чем на 15%, при этом снижение более чем на 50% отмечено у 35% пациенток, выносивших беременность, и у 11,4% женщин, не имевших беременностей.

Мы сравнили в основной и контрольной группе выживаемость без снижения СКФ на 30%, без снижения СКФ на 50% и выживаемость без достижения терминальной ХПН (рис. 1–3).

Значимых различий выживаемости без снижения СКФ между основной группой и группой сравнения не наблюдалось, хотя визуально кривые выживаемости основной группы выглядят хуже.

Учитывая клиническую неоднородность группы пациенток, выносивших беременность, мы разделили ее на две подгруппы – с неосложненной беременностью и с осложненной, протекавшей с преэклампсией, декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью, нарастающим протеинурией, ухудшением течения АГ, ОПП. При сравнении ренальной выживаемости между подгруппами и относительно группы контроля оказалось, что выживаемость без терминальной ХПН была значимо хуже у пациенток с осложненной беременностью, в сравнении как с группой без беременностей ($p = 0,044$), так и с пациентками, у которых была неосложненная беременность; $p = 0,027$ (рис. 4).

Таблица 2. Динамика скорости клубочковой фильтрации за все время наблюдения у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом, выносивших беременность и не имевших беременностей

Динамика СКФ	Группа, n (%)	
	основная	контрольная
Без изменений или снижение менее чем на 15% от начальной скорости	11 (27,5)	20 (57,1)
Снижение более чем на 15%, но менее чем на 30%	9 (22,5)	6 (17,1)
Снижение более чем на 30%, но менее чем на 50%	6 (15,0)	5 (14,3)
Снижение более чем на 50%	14 (35,0)	4 (11,4)
Всего пациентов, абс.	40	35

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

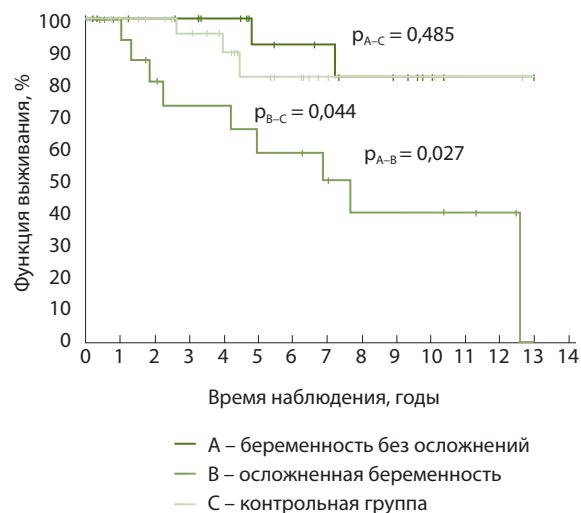


Рис. 4. Выживаемость без достижения терминальной хронической почечной недостаточности пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом, не имевших беременностей, имевших неосложненную беременность и имевших осложненную беременность

ХБП С5 (терминальной ХПН) достигли 11 из 40 пациенток в основной группе, 3 из 35 – в контрольной. Из 11 пациенток, достигших ХБП С5 после родов, 8 получают лечение программным гемодиализом, трем выполнена трансплантация почки. Три пациентки группы сравнения находятся на лечении гемодиализом. В основной группе медиана сроков наблюдения от момента родов до достижения ХБП С5 составила 4,83 [2,08; 7,07] года. Три пациентки контрольной группы достигли терминальной ХПН через 2,68, 4,02 и 4,49 года после начала наблюдения.

Мы сравнили подгруппы пациенток основной группы, достигших и не достигших к концу наблюдения терминальной ХПН. Возраст пациенток, достигших ХБП С5, составил 30,7 [25,4; 31,7] года и значимо не отличался от возраста пациенток, не достигших данной стадии, – 29,5 [25,2; 36,0] года, $p = 0,868$. Подгруппы также не различались по доле пациенток с исходной (до наступления беременности) протеинурией ≥ 1 г/сут, частоте задержки роста плода, по количеству случаев кесарева сечения, родов до 34 недель гестации (табл. 3). При этом в подгруппе женщин, достигших терминальной ХПН, было значимо больше пациенток с ХБП С3а и С3б, протеинурией ≥ 1 г/сут в период гестации, исходной АГ и АГ во время беременности; в ней чаще наблюдались преэклампсия, ОПП на фоне ХБП во время беременности или в послеродовом периоде, преждевременные роды до 37 недель



Таблица 3. Сравнительная характеристика клинических особенностей, течения и исходов беременностей пациенток основной группы, достигших и не достигших при последующем наблюдении хронической болезни почек 5-й стадии

Показатель	Достигли ХБП С5, абс. (%) (n = 11)	Не достигли ХБП С5, абс. (%) (n = 29)	ОШ (95% ДИ)	Значение <i>p</i>
ХБП стадии 3а и 3б	8 (72,7)	6 (20,7)	10,22 (2,06–50,76)	0,005
Исходная протеинурия ≥ 1 г/сут	4 (36,4)	5 (17,2)	2,74 (0,58–13,07)	0,205
Протеинурия ≥ 1 г/сут в период гестации	8 (72,7)	5 (17,2)	12,80 (2,48–65,98)	0,002
Исходная АГ	9 (81,8)	13 (44,8)	5,54 (1,01–30,26)	0,048
АГ в период гестации	9 (81,8)	13 (44,8)	5,54 (1,01–30,26)	0,048
Преэклампсия	8 (72,7)	9 (31,0)	5,93 (1,27–27,71)	0,024
Тяжелая преэклампсия	2 (18,2)	0	15,53 (0,68–352,7)	0,085
Задержка роста плода	5 (45,5)	8 (27,6)	2,19 (0,52–9,23)	0,287
ИМП у матери в период гестации	4 (36,4)	3 (10,3)	4,95 (0,89–27,49)	0,067
ОПП у матери на фоне ХБП	5 (45,5)	3 (10,3)	7,22 (1,34–38,92)	0,021
Кесарево сечение	6 (54,5)	15 (51,7)	1,12 (0,28–4,51)	0,873
Роды до 34 недель гестации	3 (27,3)	2 (6,9)	5,06 (0,72–35,78)	0,104
Роды до 37 недель гестации	5 (45,5)	3 (10,3)	7,22 (1,34–38,92)	0,021
Лечение новорожденного в РО	4 (36,4)	2 (6,9)	7,71 (1,17–51,07)	0,034
Неблагоприятный исход беременности	3 (27,3)	0	24,29 (1,14–518,1)	0,041

АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ИМП – инфекции мочевыводящих путей, ОПП – острое повреждение почек, ОШ – отношение шансов, РО – реанимационное отделение, ХБП С5 – хроническая болезнь почек 5-й стадии

гестации, необходимость лечения новорожденных в реанимационном отделении, неблагоприятный исход беременности. В подгруппе неблагоприятного почечного исхода также имелась тенденция к более высокой частоте тяжелой преэклампсии и инфекций мочевыводящих путей во время беременности.

Обсуждение

Достижения перинатальной медицины, нефрологии и трансплантологии привели к снятию

жестких запретов на вынашивание беременности на фоне ХБП, что, в свою очередь, стало причиной значительного увеличения числа беременных с заболеваниями почек, а также пациенток с ХБП, планирующих беременность. Это ставит новые задачи перед нефрологами, акушерами-гинекологами и другими специалистами, участвующими в ведении пациенток с ХБП репродуктивного возраста, с учетом повышенного риска осложнений беременности в данной группе [11]. При планировании беременности крайне важна оценка не только



акушерского прогноза, но и возможного влияния гестации на дальнейшее состояние почечной функции у матери. В идеале беременность не должна влиять на прогрессирование ХБП, однако в клинической практике есть случаи, когда потребность в заместительной почечной терапии возникает уже в первый год после родов, особенно у женщин с поздними стадиями заболевания [12].

Скорость снижения СКФ у наших пациенток с ХГН после родов составила $-4,6$ $[-8,0; -2,5]$ мл/мин/1,73 м² в год и была выше, хотя и незначительно, чем у пациенток группы контроля: $-1,8$ $[-5,8; +1,5]$ мл/мин/1,73 м² в год ($p = 0,056$), и выше, чем в исследовании Y. Liu и соавт. ($-2,4$ мл/мин/1,73 м² в год) [5]. Возможно, данное различие объясняется тем, что в исследование китайских авторов вошли только женщины с IgA-нефропатией, а в нашем исследовании были пациентки с первичным фокально-сегментарным гломерулосклерозом, мембранопротеративным гломерулонефритом, то есть с вариантами ХГН, для которых известно более быстрое прогрессирование почечной дисфункции [13].

Важно знать, какие клинические особенности выступают факторами риска быстрой утраты функции почек у пациенток, выносивших беременность на фоне ХБП. Как оказалось, ХГН сам по себе по сравнению с другими причинами ХБП характеризуется менее благоприятным почечным прогнозом после родов. В исследовании Y. Fukasawa и соавт. при применении логистической регрессионной модели показано, что факторами риска ухудшения почечной функции после одноплодной беременности у пациенток с ХБП были гломерулонефрит и протеинурия ≥ 3 г/сут и выше до зачатия, а протективным фактором служило применение антитромбоцитарных препаратов [14]. В нашем исследовании, включавшем пациенток только с ХГН, факторами риска достижения терминальной ХПН после родов оказались ХБП С3а и С3б, протеинурия ≥ 1 г/сут в период гестации, исходная АГ и АГ во время беременности, преэклампсия, ОПП на фоне ХБП, роды до 37 недель гестации, а также необходимость лечения новорожденных в реанимационном отделении и неблагоприятный исход беременности, хотя небольшое количество пациенток, включенных в исследование, не позволило нам применить для анализа логистическую регрессию.

Безусловно, дополнительные риски неблагоприятного исхода беременности и прогрессирования ХБП после родов создают наличие нефротического синдрома, при этом имеется зависимость от его причины: исходы для матери и плода, по-видимому, лучше при мембранозной нефропатии

в сравнении с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, болезнью минимальных изменений и мембранопротеративным гломерулонефритом [15]. В нашем исследовании, однако, была только одна пациентка с развернутым нефротическим синдромом во время беременности.

Мы не выявили значимых различий почечной выживаемости между группами пациенток с первичным ХГН, выносивших беременность и не имевших беременностей, что совпадает с данными других исследований и результатами метаанализа [5, 7, 8]. Однако при сравнении выживаемости без терминальной ХПН пациенток с осложненной беременностью оказалось, что этот показатель был значимо хуже по сравнению с контрольной группой, в которой не было беременностей, и по сравнению с женщинами, у которых беременность была, но протекала без серьезных осложнений (преэклампсия, декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, нарастание протеинурии на 50% и выше от исходного уровня, появление / ухудшение течения АГ, ОПП). Это в целом соответствует данным исследования M.L. Reynolds и соавт., которое показало более быстрое снижение СКФ после осложненной беременности [9]. Исходя из вышесказанного, представляется крайне важным проведение прегравидарной подготовки с максимальной нефропротективной антипротеинурической терапией (а по показаниям – и патогенетическим лечением ХГН) и профилактики осложнений беременности, прежде всего преэклампсии, не только для улучшения исхода беременности, но и для предотвращения ускоренного прогрессирования ХБП у матери после родов.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Не у всех женщин диагноз ХГН был подтвержден морфологически, а в группе пациенток после родов, у которых была выполнена нефробиопсия, встречались морфологические формы ХГН, которых не было в группе сравнения. Ограничением является также небольшое число пациенток в основной группе и группе сравнения и более длительное наблюдение женщин основной группы.

Заключение

Наше исследование показало, что имеется тенденция к более высокому темпу снижения СКФ у женщин с первичным ХГН, выносивших беременность, по сравнению с пациентками с тем же диагнозом, не имевших беременностей на фоне заболевания почек. При этом темпы прогрессирования ХБП после родов до терминальной стадии были выше



у женщин с исходной почечной недостаточностью, имевших осложненную беременность и/или неблагоприятный исход гестации. Планирование беременности и активная профилактика гестационных осложнений у пациенток с гломерулонефритом

могут улучшить и перинатальные исходы, и почечный прогноз самих женщин. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования влияния беременности на прогрессирование ХБП у женщин с ХГН с участием большего числа пациенток. ☺

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.В. Губина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Е.И. Прокопенко – концепция и дизайн исследования,

анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, редактирование текста; И.Г. Никольская – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Прокопенко за помощь в статистической обработке данных.

Список литературы / References

- Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):1182–1194. doi: 10.1097/AOG.0000000000003256.
- Madej A, Mazanowska N, Cyganek A, Pazik J, Pietrzak B. Neonatal and Maternal Outcomes among Women with Glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 2020;51(7):534–541. doi: 10.1159/000508600.
- Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Губина ДВ. Беременность у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом в эру профилактики ассоциированных с плацентой осложнений. Обзор литературы и анализ исходов 120 беременностей в одном центре. Нефрология и диализ. 2021;23(4):526–538. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-526-538. [Prokopenko EI, Nikolskaya IG, Gubina DV. [Pregnancy in women with primary chronic glomerulonephritis in the era of prevention of placenta-associated complications. A review and analysis of outcomes of 120 pregnancies in one center]. *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(4):526–538. Russian. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-526-538.]
- Губина ДВ, Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ. Хронический гломерулонефрит и беременность: предикторы преждевременных родов. Альманах клинической медицины. 2023;50(8):463–470. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-059. [Gubina DV, Prokopenko EI, Nikolskaya IG. [Chronic glomerulonephritis and pregnancy: predictors of preterm birth]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;50(8):463–470. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-059.]
- Liu Y, Ma X, Lv J, Shi S, Liu L, Chen Y, Zhang H. Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(5):730–736. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.021.
- Su X, Lv J, Liu Y, Wang J, Ma X, Shi S, Liu L, Zhang H. Pregnancy and Kidney Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):262–269. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.043.
- Wang F, Lu JD, Zhu Y, Wang TT, Xue J. Renal Outcomes of Pregnant Patients with Immunoglobulin A Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol*. 2019;49(3):214–224. doi: 10.1159/000496410.
- He Y, Liu J, Cai Q, Lv J, Yu F, Chen Q, Zhao M. The pregnancy outcomes in patients with stage 3–4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function. *J Nephrol*. 2018;31(6):953–960. doi: 10.1007/s40620-018-0509-z.
- Reynolds ML, Oliverio AL, Zee J, Hendren EM, O'Shaughnessy MM, Ayoub I, Almaani S, Vasyl'yeva TL, Twombly KE, Wadhvani S, Steinke JM, Rizk DV, Waldman M, Helmuth ME, Avila-Casado C, Alachkar N, Nester CM, Derebail VK, Hladunewich MA, Mariani LH. Pregnancy History and Kidney Disease Progression Among Women Enrolled in Cure Glomerulonephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023;8(4):805–817. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.036.
- Ассоциация нефрологов. Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации [Интернет]. 2021. Доступно на: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf. [Association of Nephrologists. Chronic Kidney Disease (CKD): clinical guidelines [Internet]. 2021. Russian. Available from: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf.]
- Piccoli GB, Attini R, Torreggiani M, Cabiddu G. Pregnancy and Kidney Diseases: Multidisciplinary Follow-Up and the Vicious Circles Involving Pregnancy and CKD, Pre-eclampsia, Preterm Delivery and the Kidneys. *J Clin Med*. 2022;11(9):2535. doi: 10.3390/jcm11092535.
- Wiles K, Webster P, Seed PT, Bennett-Richards K, Bramham K, Brunskill N, Carr S, Hall M, Khan R, Nelson-Piercy C, Webster LM, Chappell LC, Lightstone L. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(11):2008–2017. doi: 10.1093/ndt/gfaa247.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- Fukasawa Y, Makino Y, Ogawa M, Uchida K, Matsui H. Factors related to deterioration of renal function after singleton delivery in pregnant women with chronic kidney disease. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(2):166–170. doi: 10.1016/j.tjog.2016.02.003.
- Siligato R, Gembillo G, Cernaro V, Torre F, Salvo A, Granese R, Santoro D. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy in Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:563094. doi: 10.3389/fmed.2020.563094.



Postpartum progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis

D.V. Gubina¹ • E.I. Prokopenko^{1,2} • I.G. Nikol'skaya²

Background: In the recent years, pregnancy outcomes in women with primary chronic glomerulonephritis (CGN) have been encouraging despite increased incidence of complications and preterm birth. However, the impact of pregnancy on CKD progression in glomerulonephritis remains understudied.

Aim: To evaluate the effect of pregnancy on CKD progression in the postpartum period in patients with primary CGN.

Materials and methods: This was an observational longitudinal study. The study group included 40 patients with CGN and CKD G1–G3b, who had 40 deliveries from January 2009 to November 2022. The control group included 35 patients with CGN who had no pregnancies after CKD was diagnosed. Serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (GFR) were assessed during the follow up, recording the development of CKD G5.

Results: The annual rate of GFR decline in the study group was $-4.6 [-8.0; -2.5]$ ml/min/1.73 m², and in the control group $-1.8 [-5.8; +1.5]$ ml/min/1.73 m² ($p = 0.056$). After complicated pregnancy (preeclampsia, placental insufficiency, increase in proteinuria, worsening of arterial hypertension, acute kidney injury), the annual rate of GFR decline was $-6.4 [-13.4; -3.5]$ ml/min/1.73 m², which was higher than in the controls ($p = 0.042$). There were no significant differences in survival without GFR decrease by 30%, 50% and without CKD G5 between the study and the control groups. However, CKD G5-free survival in the patients with complicated pregnancy

was lower than that in the controls ($p = 0.022$) and in those with uncomplicated pregnancies ($p = 0.009$). Eleven (11) of 40 patients in the main group and 3/35 in the control group reached CKD G5. The time from delivery to CKD G5 was 4.83 [2.08; 7.07] years. Among women who reached end-stage renal failure after childbirth, there were significantly more patients with CKD G3, proteinuria ≥ 1 g/day during pregnancy, arterial hypertension at baseline and during pregnancy, preeclampsia, acute kidney injury, delivery at less than 37 weeks of gestation, with neonates requiring treatment at intensive care unit, and unfavorable pregnancy outcomes.

Conclusion: Renal survival in the women with primary CGN who had been pregnant was not significantly different from that in the women who did not have pregnancies; however, complicated pregnancy increased the rate of kidney function decline.

Key words: pregnancy, chronic glomerulonephritis, chronic kidney disease, chronic kidney disease progression

For citation: Gubina DV, Prokopenko EI, Nikol'skaya IG. Postpartum progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(4):218–226. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-024.

Received 10 July 2023; revised 22.07.2023; accepted 25 July 2023; published online 10 August 2023

Darya V. Gubina – Nephrologist, Consultative and Diagnostic Department; Junior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: penzevadva@yandex.ru

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation; Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹; Nephrologist, Scientific and Advisory Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Irina G. Nikol'skaya – MD, PhD, Scientific Secretary²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>.
E-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Conflict of interests

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

Authors' contributions

D.V. Gubina, the study concept and design, data collection and management, text writing; E.I. Prokopenko, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, statistical analysis, text editing; I.G. Nikol'skaya, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Alexander V. Prokopenko for his assistance with statistical analysis.

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

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; ul. Pokrovka 22a, Moscow, 101000, Russian Federation



Оригинальная статья

Пегилированный интерферон в терапии хронического гепатита дельта – опыт реальной клинической практики

Магомедова С.А.¹ • Билалова С.К.¹ • Перадзе Х.Д.² • Исаева О.В.^{3,4} • Кичатова В.С.^{3,4} •
Малинникова Е.Ю.^{4,5} • Ильченко Л.Ю.^{4,6} • Кюрегян К.К.^{3,4} • Акимкин В.Г.³ • Михайлов М.И.^{3,4}

Обоснование. Широкая распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта (ВГД), в Республике Дагестан, значительно превышающая аналогичный показатель в европейской части Российской Федерации, а также ограниченный выбор терапевтических возможностей определили необходимость анализа накопленного опыта проведения интерферонотерапии в реальной клинической практике для дальнейшего выбора возможных схем лечения.

Цель – оценка эффективности пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН-α) у пациентов с хроническим гепатитом дельта (ХГД) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании анализировали эффективность, безопасность и переносимость Пег-ИФН-α у 34 пациентов с ХГД, проживающих в Республике Дагестан. На 24-й и 48-й неделях терапии, а также через 48 недель после ее завершения проводили определение основных вирусологических (антитела к ВГД (анти-ВГД), РНК ВГД и ДНК ВГВ), биохимических (уровень аланинаминотрансферазы) параметров, динамики плотности печени при эластометрии; оценивали клинические

параметры: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, функцию щитовидной железы.

Результаты. Применение Пег-ИФН-α в течение 48 недель приводило к достижению вирусологического ответа, определяемого как снижение концентрации РНК ВГД более чем на 2 lg копий/мл, у 32% (11/34) пациентов. Устойчивый вирусологический ответ, определяемый как недетектируемая РНК ВГД через 48 недель после окончания терапии, не наблюдался ни в одном случае. На фоне интерферонотерапии у пациентов отмечали снижение плотности печени, в среднем на 4,1 кПа через 48 недель терапии. Нормализацию активности аланинаминотрансферазы через 48 недель лечения наблюдали у 59% (20/34) пациентов, однако устойчивый биохимический ответ не был достигнут ни у одного из них. Возникновение серьезных нежелательных явлений тяжелой и умеренной степени, приведших к отмене терапии, отмечалось в 12% (4/34) случаев.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о низкой эффективности монотерапии Пег-ИФН-α для лечения ХГД у дагестанских пациентов. Необходимы дальнейшие исследования

по уточнению оптимальных режимов интерферонотерапии, поиску предикторов ответа на лечение и оценке влияния схем лечения с участием интерферонов на риск печеночных осложнений, клинические исходы и выживаемость пациентов. Однако наиболее очевидным решением проблемы терапии ХГД представляется разработка и внедрение безынтерфероновых схем лечения.

Ключевые слова: гепатит дельта, пегилированный интерферон альфа, вирусологический ответ, биохимический ответ, безопасность

Для цитирования: Магомедова СА, Билалова СК, Перадзе ХД, Исаева ОВ, Кичатова ВС, Малинникова ЕЮ, Ильченко ЛЮ, Кюрегян КК, Акимкин ВГ, Михайлов МИ. Пегилированный интерферон в терапии хронического гепатита дельта – опыт реальной клинической практики. Альманах клинической медицины. 2023;51(4):227–235. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-027.

Поступила 09.08.2023; доработана 14.09.2023; принята к публикации 15.09.2023; опубликована онлайн 25.09.2023

Вирус гепатита дельта (ВГД) – вирус-сателлит, которому для формирования инфекционной вирусной частицы необходим поверхностный белок вируса гепатита В (ВГВ) [1]. По этой причине заражение ВГД представляет собой коинфекцию или, при последовательном заражении, суперинфекцию с ВГВ. По усредненным оценкам, ВГД инфицированы около 4,5% больных хроническим гепатитом В, что составляет примерно 15–20 млн. больных хроническим гепатитом D (ХГД) в мире [2]. В распространенности инфекции ВГД имеются выраженные региональные различия: к высокоэндемичным территориям относятся страны Средиземноморья

и Ближнего Востока, Центральной Азии, Африки, а также регион Амазонии [3]. В Российской Федерации коинфекция ВГД широко распространена в Республиках Саха (Якутия) и Тыва, в то время как на европейской части страны это относительно редкое явление [4, 5].

ХГД – наиболее тяжелое заболевание печени вирусной природы, связанное с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6]. Отсутствие в жизненном цикле ВГД мишеней для ингибиторов функции вирусных белков-ферментов крайне ограничивает возможности противовирусной терапии ХГД. До недавнего времени пегилированный интерферон



Магомедова Саният Ахмедгаджиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-3297>
✉ 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, Российская Федерация. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru

Билалова Саида Касумовна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней им. акад. Г.П. Руднева¹. E-mail: bilalovasaida@yandex.ru

Перадзе Хатуна Джемалиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии². E-mail: doct.peradze@mail.ru

Исаева Ольга Владиславовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Кичатова Вера Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7838-6965>. E-mail: vera_kichatova@mail.ru

Малинникова Елена Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; заведующая кафедрой вирусологии факультета профилактической медицины и организации здравоохранения⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>. E-mail: virusmapo@rambler.ru

Ильченко Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр.; профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского лечебного факультета⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Кюрегян Карен Каренович – д-р биол. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Акимкин Василий Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>. E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; заведующий лабораторией вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>. E-mail: michmich2@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, Российская Федерация

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

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А, Российская Федерация

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

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

альфа (Пег-ИФН-α) был единственным препаратом, одобренным во всем мире для лечения ХГД, хотя, по данным литературы, частота эрадикации ВГД при интерферонотерапии составляет не более 35% [7]. Новый препарат, блокатор входа вируса в клетку – булевертид – представляется, по данным клинических исследований и первых публикаций, отражающих реальную клиническую практику, перспективным для снижения виремии ВГД, достижения биохимического и вирусологического ответов и улучшения долгосрочного прогноза [8]. Однако конечная точка продолжительности применения булевертида еще не определена, при этом лучшие результаты этот препарат показывает при комбинированном применении с Пег-ИФН-α [9]. Несмотря на то что с 2019 г. булевертид зарегистрирован в Российской Федерации [10], его ограниченная доступность и высокая стоимость делают Пег-ИФН-α зачастую безальтернативным препаратом для лечения ХГД.

Актуальность проблемы ХГД для Республики Дагестан определяется эндемичностью заболевания – высокой частотой выявления анти-ВГД (15%) среди инфицированных ВГВ пациентов, превышающей средний показатель в европейской части Российской Федерации, равный 5%. В Дагестане ХГД поражены преимущественно лица трудоспособного возраста (мужчины от 25 до 45 лет), при этом инфекция

продолжает распространяться, в том числе в более молодых возрастных группах, вследствие внутрисемейного инфицирования и недостаточного охвата вакцинацией против гепатита В из-за отказов от прививок. Как и в Российской Федерации в целом, до 2022 г. Пег-ИФН-α оставался ведущей стратегией лечения ХГД, применяемой в Дагестане. Данные об эффективности интерферонотерапии ХГД в регионе до настоящего времени отсутствовали. Вместе с тем известно, что эффективность Пег-ИФН-α при лечении хронических вирусных гепатитов может варьировать в разных регионах мира и в разных этнических группах.

Широкая распространенность инфекции ВГД и ограниченный выбор терапевтических возможностей определили необходимость анализа накопленного опыта проведения интерферонотерапии ХГД в Республике Дагестан для дальнейшего выбора возможных схем лечения, в том числе с применением булевертида. Целью данного исследования была оценка эффективности Пег-ИФН-α у пациентов с ХГД в реальной клинической практике.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования были проанализированы результаты применения Пег-ИФН-α у 34 пациентов с ХГД со стадиями тяжелого фиброза 3 и компенсированного цирроза 4, из них доля лиц со стадией фиброза 3 составила 41% (14/34),



а со стадией 4 – 59% (20/34). Все пациенты наблюдались в ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИД им. С.М. Магомедова» (г. Махачкала) в 2014–2018 гг. Все сведения о пациентах были получены из регистра больных ХГД, ведущегося в данном центре. При проведении исследования от всех пациентов было получено информированное согласие, включающее разрешение на передачу персональных данных. В исследование не включались пациенты с циррозом печени в исходе хронической инфекции ВГД в стадии декомпенсации, а также пациенты с другими хроническими заболеваниями печени (аутоиммунными, алкогольными и др.). На протяжении 48 недель 11 пациентов получали Пег-ИФН- α -2а в дозе 90–180 мкг 1 раз в неделю, 23 пациента – цепэгинтерферон альфа-2b в дозе 90–100 мкг 1 раз в неделю. Учитывая, что обе формы Пег-ИФН- α имеют сходные показатели эффективности [11], две подгруппы пациентов были объединены для дальнейшего анализа.

На этапе установления диагноза всем пациентам определяли антитела к ВГД (анти-ВГД), РНК ВГД и ДНК ВГД в сыворотке крови. В процессе лечения оценивались: 1) вирусологический ответ (частота снижения уровня РНК ВГД более 2 lg от исходного уровня); 2) биохимический ответ (снижение активности или частота нормализации уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)); 3) динамика плотности печени при эластометрии; 4) безопасность и переносимость лечения (серьезные нежелательные явления, нежелательные явления тяжелой и умеренной степени, случаи отмены лечения или ухудшения функции печени).

Перед началом противовирусной терапии (ПВТ), на протяжении курса лечения, а также через 48 недель после ее окончания проводился комплекс клинико-лабораторных исследований, включавший в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, оценку функции щитовидной железы (определение гормонов – тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе, а также проведение ультразвукового исследования), анализ крови на аутоантитела (антиядерные антитела, антимитохондриальные антитела, антигладкомышечные антитела, антитела к микросомам печени и почек) и ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны. Данные исследования выполнялись до начала терапии, на 12, 24 и 48-й неделях ПВТ и через 48 недель после окончания терапии.

Количественное определение РНК ВГД выполняли до начала терапии, в недели 12, 24 и 48, а также через 48 недель по окончании терапии. Исследование АЛТ выполняли в те же временные точки, кроме

12-й недели терапии. Фиброэластометрию печени проводили до начала терапии, а также на 24 и 48-й ее неделях.

Анти-ВГД выявляли методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Векторген D-антитела» (АО «Вектор-Бест», Россия). Качественное определение РНК ВГД проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с набором «Реал-Бест РНК ВГД» (АО «Вектор-Бест», Россия), обладающим порогом детекции 10 копий/мл. Количественное определение РНК ВГД выполняли методом ОТ-ПЦР в реальном времени с праймерами и зондом к консервативному участку генома ВГД [12]. ДНК ВГВ выявляли с набором «РеалБест ДНК ВГВ» (АО «Вектор-Бест», Россия) с порогом детекции 5 МЕ/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программного обеспечения GraphPad 10.0.2 (<https://www.graphpad.com/>) и Microsoft Excel 2019 MSO (версия 2307) с определением среднего значения (M), квартилей (Q), стандартного отклонения (SD), медианы (Me), с процентным выражением данных (%). Для оценки статистической значимости различий использовали парный t-критерий Стьюдента (для количественных показателей), в независимых выборках – критерий Манна – Уитни (для количественных показателей) и точный критерий МакНемара (для относительных показателей в зависимых выборках), различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Построение графиков выполнялось с применением онлайн-ресурса (<https://goodcalculators.com/box-plot-maker/>).

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Преобладали пациенты с исходно высокой вирусной нагрузкой ВГД (6,1 lg копий/мл), повышенным уровнем активности АЛТ (102 Ед/л, норма – до 40 Ед/л) и отрицательные по ДНК ВГВ.

Обобщенные показатели вирусологического и биохимического ответов, плотности печени по данным фиброэластометрии в процессе лечения даны в табл. 2.

Частота вирусологического ответа, определявшегося как снижение на 2 и более lg РНК ВГД в мл относительно уровня до начала терапии, составила 44% (15/34) через 12 недель терапии, статистически значимо увеличилась до 76% (26/34, $p = 0,005$, критерий МакНемара) через 24 недели и статистически значимо уменьшилась до 32% (11/34, $p = 0,0003$, критерий МакНемара) через 48 недель соответственно.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с хроническим гепатитом дельта (n = 34)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	45 [39; 48]
Мужской пол, n (%)	19 (56)
Средняя длительность инфицирования ВГД, годы, Me [Q1; Q3]	16 [12; 20]
РНК ВГД, lg копий/мл, M $\pm$ SD	6,1 $\pm$ 1,2
ДНК ВГВ-позитивные, n (%)	1 (3)
АЛТ, Ед/л, M $\pm$ SD	102 $\pm$ 49
Нормальный уровень активности АЛТ (до 40 Ед/л), n (%)	6 (18)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, M $\pm$ SD	5,7 $\pm$ 2,9
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, M $\pm$ SD	152 $\pm$ 95

M – среднее, Me – медиана, Q – квартиль, SD – стандартное отклонение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГВ – вирус гепатита В, ВГД – вирус гепатита дельта

Средние значения вирусной нагрузки ВГД на протяжении терапии и после ее завершения приведены на рис. 1. Снижения РНК ВГД до неопределяемого уровня не было отмечено ни в одном случае. Пациенты были обследованы в катамнезе через 48 недель после окончания ПВТ. У всех сохранялась детектируемая РНК ВГД, то есть ни в одном случае не был зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ (УВО). В среднем величина снижения вирусной нагрузки ВГД относительно уровней до начала лечения ($\pm$ SD) составила 1,3 lg копий/мл ($\pm$ 0,9 lg) через 12 недель терапии; 2,5 lg ($\pm$ 1,1 lg) через 24 недели; 0,7 lg ($\pm$ 1,6 lg)

через 48 недель и всего 0,4 lg ($\pm$ 0,9 lg) через 48 недель после завершения ПВТ, при этом снижение вирусной нагрузки ВГД относительно исходных уровней было статистически значимым для всех временных точек (см. табл. 2). Тем не менее у 85% (29/34) пациентов через 48 недель после окончания терапии отмечалось повышение вирусной нагрузки до исходных значений и только у 5 (15%) из них сохранилось снижение РНК ВГД на 2 lg копий/мл и более относительно исходных уровней.

Поскольку до начала терапии все пациенты, за исключением одного, были отрицательными по ДНК ВГВ, мониторинг этого маркера во время терапии и после ее завершения не проводили. У пациента, позитивного по ДНК ВГВ до начала терапии, после завершения терапии виремия ВГВ стала неопределяемой.

Средний уровень активности АЛТ снизился со 102 до 59 Ед/л через 48 недель ПВТ, однако возрос до 78 Ед/л через 48 недель после завершения терапии (рис. 2). В целом динамика средних уровней АЛТ повторяла динамику изменения средних уровней вирусной нагрузки ВГД. В среднем величина снижения уровней АЛТ относительно исходных уровней до начала терапии составила 21 Ед/л ($\pm$ 35,8 Ед/л) к 24-й неделе терапии ($p = 0,0017$, парный t-критерий Стьюдента). К 48-й неделе ПВТ снижение АЛТ относительно исходных уровней составило в среднем 42 Ед/мл ($\pm$ 63,5 Ед/л) и также было статистически значимым ($p = 0,0004$, парный t-критерий Стьюдента). Однако через 48 недель после завершения лечения средняя величина снижения уровней АЛТ составила всего 24 Ед/л ($\pm$ 55,3 Ед/л) относительно исходных уровней ($p = 0,0171$, парный t-критерий Стьюдента).

Нормализация активности АЛТ через 24 и 48 недель ПВТ наблюдалась у 32% (11/34) и 21% (7/34)

Таблица 2. Вирусологический и биохимический ответы, снижение плотности печени по данным эластометрии у пациентов с хроническим гепатитом дельта в процессе лечения пегилированным интерфероном альфа и через 48 недель после его завершения

Показатель	До начала терапии	24 недели терапии	48 недель терапии	48 недель после окончания терапии
Неопределяемый уровень РНК ВГД, n (%)	0	0	0	0
Вирусологический ответ (снижение РНК ВГД $\geq$ 2 lg), n (%)	–	26 (76)	11 (32)	5 (15)
Нормальный уровень активности АЛТ, n (%)*	6 (18)	10 (29) $p = 0,4497$	7 (21) $p = 1,000$	1 (3) $p = 0,1306$
Плотность печени, кПа, M $\pm$ SD**	16,4 $\pm$ 5,6	14,8 $\pm$ 6,4 $p = 0,0002$	10,6 $\pm$ 4,3 $p < 0,0001$	Н.д.

M – среднее, SD – стандартное отклонение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГД – вирус гепатита дельта, н.д. – нет данных

* Значения p при сравнении с данными до начала терапии с использованием парного t-критерия Стьюдента

** Значения p при сравнении с данными до начала терапии с использованием критерия МакНемара



пациентов соответственно, при этом различия количества пациентов с нормальным уровнем АЛТ при сравнении с данными до начала терапии не были статистически значимыми ($p = 0,4497$ и $p = 1,000$ соответственно, критерий МакНемара). Через 48 недель после завершения ПВТ нормализация АЛТ была отмечена только у одного пациента (3%, 1/34). Таким образом, устойчивый биохимический ответ на интерферонотерапию не был достигнут ни в одном случае.

Средняя величина плотности печени при эластометрии снизилась с 16,4 до 14,8 кПа через 24 недели терапии ($p = 0,0002$, парный t -критерий Стьюдента). К 48-й неделе ПВТ среднее значение величины плотности печени достигало 10,6 кПа и также было статистически значимым ($p < 0,0001$, парный t -критерий Стьюдента). Снижение значений плотности печени более чем на 25% относительно исходных значений отмечалось к концу терапии у 88% (30/34) пациентов.

Терапия Пег-ИФН- α сопровождалась развитием нежелательных явлений тяжелой и умеренной степени, приводивших к ухудшению функции печени (снижению протромбинового индекса, альбумина и вследствие развившейся гипоальбуминемии – появлению асцита) и, как следствие, к отмене или снижению дозы препарата у 47% (16/34) пациентов. У 4 пациентов отмечались серьезные нежелательные явления (тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, кровоточивость десен, носовые кровотечения, гематомы на теле, энцефалопатия, лейкопения менее $1 \times 10^9/\text{л}$), приведшие к необходимости отмены ПВТ. В одном случае ПВТ была прекращена на 18-й неделе терапии, в остальных – на 24, 28 и 35-й неделях. Для коррекции содержания лейкоцитов и тромбоцитов этим четырем пациентам был назначен элтромбопаг. В 12 случаях доза Пег-ИФН- α была снижена в зависимости от уровня тромбоцитов, у 10 пациентов – до 90 мкг и у двух – до 45 мкг. В ряде случаев тромбоциты и лейкоциты определялись перед каждой инъекцией Пег-ИФН- α для коррекции дозы. Снижение дозы Пег-ИФН- α было проведено у 9 пациентов между 12 и 24 неделями терапии, и у 3 пациентов – после 24-й недели терапии.

Снижение дозы или отмена Пег-ИФН- α не приводили к статистически значимым различиям в показателях средних уровней вирусной нагрузки ВГД и средних уровней АЛТ к концу терапии и через 48 недель после ее завершения по сравнению с пациентами, которым не проводилась коррекция дозы препарата (табл. 3).

Обсуждение

Отсутствие у ВГД мишеней для препаратов прямого противовирусного действия, ингибирующих

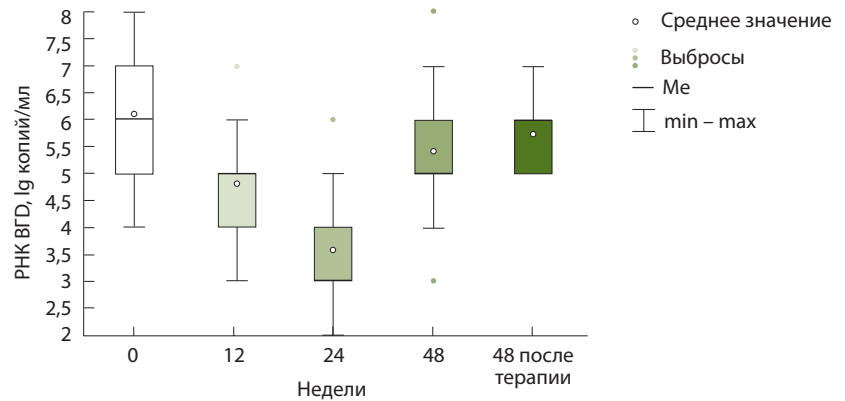


Рис. 1. Динамика изменений значений концентрации РНК вируса гепатита D (ВГД) у пациентов с хроническим гепатитом D на протяжении терапии пегилированным интерфероном альфа и после ее завершения

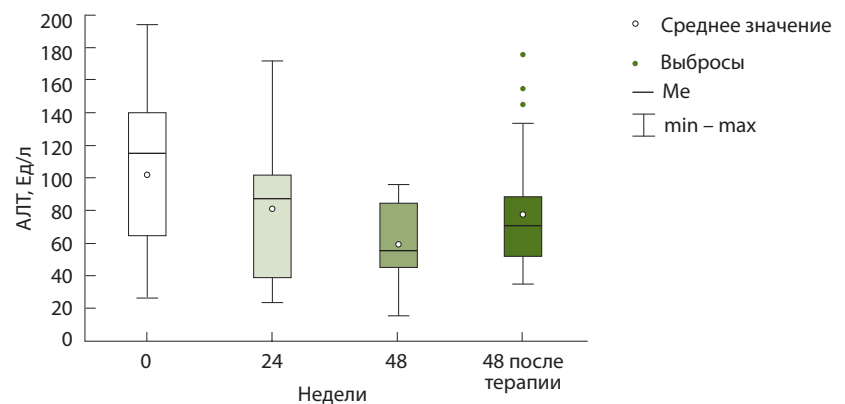


Рис. 2. Динамика изменений уровней активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с хроническим гепатитом D на протяжении терапии пегилированным интерфероном альфа и после ее завершения

функции вирусных белков, ограниченные возможности доступной терапии ХГД и высокая скорость прогрессирования заболевания печени характеризуют эту форму гепатита как наиболее сложную и тяжелую с клинической точки зрения. Интерфероны по-прежнему остаются ключевым элементом терапии ХГД, как при монотерапии, так и в сочетании с булевиридом.

Низкая эффективность Пег-ИФН- α , продемонстрированная в нашем исследовании в когорте пациентов из Республики Дагестан, оказалась даже ниже тех невысоких показателей ответа на терапию, которые могли бы ожидаться на основании ранее опубликованных данных. Так, по данным крупного рандомизированного многоцентрового исследования NIDIT-I, УВО был достигнут при применении Пег-ИФН- α у 24% из 90 больных ХГД из Германии

**Таблица 3.** Вирусологический и биохимический ответы у пациентов с хроническим гепатитом D на 48-й неделе лечения пегилированным интерфероном альфа и через 48 недель после его завершения в зависимости от изменения дозы препарата

Показатель	Группа пациентов		Значение <i>p</i>
	корректировка дозы Пег-ИФН-α не проводилась (n = 18)	снижение дозы Пег-ИФН-α или отмена препарата (n = 16)	
Средняя концентрация РНК ВГД на 48-й неделе терапии, Ig копий/мл, M ± SD	5,8 ± 1,3	5,1 ± 0,9	0,085
Средняя концентрация РНК ВГД через 48 недель после терапии, Ig копий/мл, M ± SD	5,8 ± 0,6	5,6 ± 0,9	0,154
Средний уровень АЛТ на 48-й неделе терапии, Ед/л, M ± SD	63,8 ± 24,2	54,5 ± 24,1	0,246
Средний уровень АЛТ через 48 недель после терапии, Ед/л, M ± SD	78,9 ± 40,7	76,7 ± 26,8	0,653

M – среднее, SD – стандартное отклонение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГД – вирус гепатита дельта, Пег-ИФН-α – пегилированный интерферон альфа

Значения *p* получены при сравнении между двумя группами пациентов с использованием U-критерия Манна – Уитни

и Турции, а стойкое снижение активности АЛТ в течение 6 месяцев после завершения лечения – у 40% [13]. Однако последующее 10-летнее наблюдение за достигшими УВО пациентами из этого исследования показало сохранение недетектируемой РНК ВГД лишь у 11% пациентов, при этом поддержание вирусологического ответа было достоверно связано с благоприятным клиническим исходом [14]. Данные из реальной клинической практики из разных регионов мира свидетельствуют о достижении УВО у 17–47% пациентов с ХГД, получавших Пег-ИФН-α в течение одного года [15–17]. Российский опыт применения Пег-ИФН-α для лечения ХГД свидетельствует об отсутствии достижения УВО [18]. Результаты нашего исследования также говорят об отсутствии достижения УВО в ответ на 48 недель терапии Пег-ИФН-α и о возвращении уровней РНК ВГД к исходным значениям после завершения терапии, сопровождавшемся рецидивом воспалительной активности в печени. Поскольку все пациенты, за исключением одного, были до начала терапии отрицательными по ДНК ВГВ, вклад данного вируса в реактивацию уровней АЛТ после прекращения терапии представляется минимальным. Потенциальным ограничением нашего исследования выступает отсутствие определения ДНК ВГВ после завершения терапии у изначально негативных пациентов, однако данные литературы свидетельствуют о возможности вирусологического рецидива после неудачной интерферонотерапии у пациентов с ДНК-положительным хроническим гепатитом В, но не у пациентов с низкой или неопределяемой вирусной нагрузкой ВГВ [19]. Очевидно, именно отсутствие УВО со стороны ВГД служит причиной реактивации воспалительного процесса в печени через 48 недель после завершения терапии.

Известно, что успех или неуспех интерферонотерапии хронического гепатита С во многом определяется наличием точечных полиморфизмов в гене, кодирующем интерлейкин-28В [20]. Соответственно, определение этих полиморфизмов оказалось эффективным подходом для прогноза достижения УВО в эпоху интерфероновой терапии хронического гепатита С. В то же время, отсутствие ответа Пег-ИФН-α при лечении ХГД, по-видимому, определяется не только и не столько наличием прогностически неблагоприятных полиморфизмов в интерлейкине-28В. Так, в когорте пациентов с ХГД из Республики Тыва вирусологический ответ на Пег-ИФН-α не был достигнут ни в одном случае, при этом терапия сопровождалась выраженными нежелательными явлениями [21]. При этом распространенность благоприятных с точки зрения ответа на интерферон полиморфизмов (С/С (rs12979860) и Т/Т (rs8099917)) в тывинской популяции была достоверно выше по сравнению с когортой русских пациентов [22]. Таким образом, причины низкой эффективности Пег-ИФН-α при терапии ХГД в определенных популяциях еще предстоит установить. Очевидно, что прямой перенос на терапию ХГД предикторов неуспеха интерферонотерапии, описанных для хронического гепатита С, таких как стадия фиброза и наличие цирроза или предыдущий опыт применения интерферона, невозможен. В двух крупных исследованиях по терапии ХГД, HIDIТ-1 и HIDIТ-2, не были выявлены различия по частоте вирусологического ответа через 24 недели после завершения терапии между наивными и ранее получавшими интерферон пациентами [13, 23]. В исследовании, специально направленном на такое сравнение,



не наблюдалось различий в ответе на терапию между пациентами, ранее не получавшими лечение, и пациентами, проходившими лечение ранее [24]. В исследовании HIDIТ-1 ответ на интерферонотерапию у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени был сходным с ответом, наблюдавшимся у пациентов с легким фиброзом [25]. Согласно результатам исследования HIDIТ-2, пациенты с циррозом печени отвечали на интерферон лучше, чем пациенты с умеренным поражением печени [23]. Таким образом, наличие тяжелого фиброза у пациентов, по-видимому, не может служить объяснением наблюдавшейся низкой эффективности Пег-ИФН-α.

В настоящем исследовании, как и в тывинской когорте пациентов [21], применение Пег-ИФН-α было связано с развитием серьезных нежелательных явлений, требующих снижения дозировки препарата в 35% случаев или его отмены в 12% случаев. Это, в свою очередь, также могло послужить причиной ухудшения вирусологических и биохимических показателей к концу терапии по сравнению с 12 и 24 неделями терапии. Однако средние показатели вирусной нагрузки ВГД и средние уровни АЛТ были сходными к концу терапии и через 48 недель после ее завершения у пациентов, которым доза Пег-ИФН-α была снижена, и у пациентов, которым не потребовалась корректировка дозировки. Таким образом, изменение дозировки не оказало существенного влияния на результат терапии. Несмотря на тенденцию к возврату к исходным значениям уровней вирусной нагрузки ВГД и активности АЛТ к моменту завершения ПВТ, у подавляющего числа пациентов было отмечено выраженное более чем на 25% снижение показателей плотности печени по данным транзитной эластометрии. Этот параметр считается эффективным для диагностики выраженного фиброза и выявления цирроза печени [26],

в нашем исследовании он изменялся согласованно со снижением уровней АЛТ. К сожалению, данные транзитной эластометрии через 48 недель после завершения терапии у наблюдавшихся пациентов отсутствуют, что является ограничением нашего исследования.

Таким образом, даже неудачная с точки зрения достижения УВО и биохимического ответа терапия Пег-ИФН-α позволила добиться снижения выраженности фиброза у пациентов с ХГД, по крайней мере в кратковременной перспективе. Тем не менее сохранение у всех получавших Пег-ИФН-α пациентов репликации ВГД позволяет ожидать дальнейшего прогрессирования заболевания печени. Безусловно, новые схемы лечения, включающие в себя ингибитор проникновения ВГД в гепатоциты (булевириды), необходимы для предотвращения неблагоприятных исходов ХГД. Результаты последних исследований демонстрируют возможность успешного применения безынтерфероновых схем булевирида [27]. Кроме того, проводящиеся в настоящее время разработка и испытания новых препаратов, активных в отношении ВГД, позволяют ожидать появления новых безынтерфероновых схем лечения ХГД [28].

Заключение

Полученные данные показали низкую эффективность монотерапии Пег-ИФН-α для лечения ХГД у дагестанских пациентов. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению оптимальных режимов интерферонотерапии, поиску предикторов ответа на лечение и оценки влияния схем лечения с участием интерферонов на риск печеночных осложнений, клинические исходы и выживаемость пациентов. Однако наиболее очевидным решением проблемы терапии ХГД представляется разработка и внедрение безынтерфероновых схем лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

С.А. Магомедова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; С.К. Билалова и Х.Д. Перадзе – сбор и обработка материала; О.В. Исаева и К.К. Кюреган – написание текста; В.С. Кичатова – дизайн исследования, статистическая обработка данных; Е.Ю. Малинникова и Л.Ю. Ильченко – редактирование текста; В.Г. Акимкин

и М.И. Михайлов – утверждение окончательного варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet. 2011;378(9785):73–85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9.
2. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;73(3):523–532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.



3. Toy M, Ahishali E, Yurdaydin C. Hepatitis Delta Virus Epidemiology in the Industrialized World. *AIDS Rev.* 2020;22(4):203–212. doi: 10.24875/AIDS-Rev.20000056.
4. Isaeva OV, Kyuregyan KK, Karlsen AA, Kuzmin OV, Potemkin IA, Kichatova VS, Asadi Mobarkhan FA, Mullin EV, Kozhanova TV, Manuylov VA, Pochtovyy AA, Gushchin VA, Saryglar AA, Ilchenko LY, Mikhailov MI. Silent HDV epidemics culminates in high levels of liver cirrhosis in endemic region despite 20 years of HBV vaccination. *J Viral Hepat.* 2023;30(3):182–194. doi: 10.1111/jvh.13783.
5. Karlsen AA, Kyuregyan KK, Isaeva OV, Kichatova VS, Asadi Mobarkhan FA, Bezuglova LV, Netesova IG, Manuylov VA, Pochtovyy AA, Gushchin VA, Sleptsova SS, Ignateva ME, Mikhailov MI. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):452. doi: 10.1186/s12879-022-07444-w.
6. Caviglia GP, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D: an unmet medical need. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):824–827. doi: 10.1016/j.cmi.2020.02.031.
7. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *Gastroenterology.* 2019;156(2):461–476.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.058.
8. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFNα for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *J Hepatol.* 2022;77(5):1422–1430. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.010.
9. Degasperis E, Anolli MP, Lampertico P. Bulevirtide-based treatment strategies for chronic hepatitis delta: A review. *J Viral Hepat.* 2023;30 Suppl 1:26–32. doi: 10.1111/jvh.13811.
10. Исаева ОВ, Кюрегян КК, Магомедова СА, Михайлов МИ. Вирусный гепатит дельта: возможности терапии. *Терапия.* 2023;9(3):69–77. doi: 10.18565/therapy.2023.3.69–77. [Isaeva OV, Kyuregyan KK, Magomedova SA, Mikhailov MI. [Viral hepatitis delta: Possibilities of therapy]. *Therapy.* 2023;9(3):69–77. Russian. doi: 10.18565/therapy.2023.3.69–77.]
11. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
12. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, Wursthorn K, Manns MP, Wedemeyer H. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol.* 2010;48(6):2022–2029. doi: 10.1128/JCM.00084-10.
13. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364(4):322–331. doi: 10.1056/NEJMoa0912696.
14. Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalçın K, Tabak F, Gürel S, Çakaloğlu Y, Akarca US, Lammert F, Häussinger D, Müller T, Wöbse M, Manns MP, Idilman R, Cornberg M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat.* 2020;27(12):1359–1368. doi: 10.1111/jvh.13366.
15. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pham BN, Maylin S, Bedossa P, Dény P, Marcellin P, Gault E. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology.* 2006;44(3):728–735. doi: 10.1002/hep.21325.
16. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, Koutsounas S, Vafiadis I, Nikolopoulou G, Giannoulis G, Germanidis G, Papatheodoridis G, Touloumi G. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013;59(5):949–956. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.005.
17. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çaliskan A, Kabaçam G, Önder FO, Karatayli S, Karatayli E, Deda X, Bozkaya H, Bozdayi AM, Idilman R. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1184–1192. doi: 10.1093/infdis/jix656.
18. Громова НИ, Гордейчук ИВ, Кожанова ТВ, Кюрегян КК, Ильченко ЛЮ, Михайлов МИ. Особенности течения и опыт противовирусной терапии хронического вирусного гепатита при дельта-инфекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2012;(1):180–184. [Gromova NI, Gordeychuk IV, Kozhanova TV, Kyuregyan KK, Ilchenko LY, Mikhailov MI. [Features of the course and experience of antiviral therapy of chronic hepatitis in delta infection]. *Kremlin Medicine Journal.* 2012;(1):180–184. Russian.]
19. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):645–665. doi: 10.1016/j.cld.2016.06.002.
20. Riva E, Scagnolari C, Turriziani O, Antonelli G. Hepatitis C virus and interferon type III (interferon-λ3/interleukin-28B and interferon-λ4): genetic basis of susceptibility to infection and response to antiviral treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):1237–1245. doi: 10.1111/1469-0691.12797.
21. Ильченко ЛЮ, Кожанова ТВ, Сарыглар АА, Сонам-Байыр ЯД, Сарыг-Хаа ОН, Соян РМ, Зубков ЮП, Исаева ОВ, Кюрегян КК, Михайлов МИ. Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе. *Архивъ внутренней медицины.* 2012;(5):51–56. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-51-56. [Ilchenko LY, Kozhanova TV, Saryglar AA, Sonam-Bayyr YaD, Saryg-Haa ON, Soyan RM, Zubkov YuP, Isaeva OV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. [Clinical course and outcomes of chronic delta infection in an endemic region]. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2012;(5):51–56. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-51-56.]
22. Николаева ЛИ, Лейбман ЕА, Гришечкин АЕ, Сапронов ГВ, Кичатова ВА, Кожанова ТВ, Кюрегян КК, Михайлов МИ, Сарыглар АА. Сравнительный анализ однонуклеотидного полиморфизма гена IL28B у больных гепатитом С русских и тувинцев. *Биомедицина.* 2015;1(2):58–64. [Nikolaeva LI, Leybman EA, Grishechkin AE, Sapronov GV, Kichatova VA, Kozhanova TV, Kyuregyan KK, Mikhaylov MI, Saryglar AA. [Comparative analysis of single nucleotide polymorphisms of gene IL28B in Russian and Tyvinian patients with hepatitis C]. *Journal Biomed.* 2015;1(2):58–64. Russian.]
23. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gurel S, Zeuzem S, Erhardt A, Luth S, Papatheodoridis GV, Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Ildeman R, Stift J, Heidrich B, Mederacke I, Hardtke S, Koch A, Dienes HP, Manns MP. Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated interferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. *J Hepatol.* 2014;60(Abstr):S2–S3.
24. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, Cetinkaya H, Erden E, Erkan-Esin O, Yalçın K, Bozdayi AM, Schinazi RF, Gerin JL, Uzunaliçoğlu O, Özden A. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat.* 2008;15(4):314–321. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00936.x.
25. Kabaçam G, Dalekos GN, Çakaloğlu Y, Zachou K, Bock T, Erhardt A, Zeuzem S, Tabak F, Yalçın K, Bozdayi AM, Dienes HP, Bozkaya H, Manns M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):560–568. doi: 10.4318/tjg.2012.0538.
26. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, Wang J, Zhang C, Chess Study Group OBOT. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:3406789. doi: 10.1155/2018/3406789.
27. Soriano V, Moreno-Torres V, Treviño A, Corral O, de Mendoza C. Bulevirtide in the Treatment of Hepatitis Delta: Drug Discovery, Clinical Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:155–166. doi: 10.2147/DDDT.S379964.
28. Vogt A, Wohlfart S, Urban S, Mier W. Medical Advances in Hepatitis D Therapy: Molecular Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10817. doi: 10.3390/ijms231810817.



Pegylated interferon in the treatment of chronic delta hepatitis: the experience from real-world clinical practice

S.A. Magomedova¹ • S.K. Bilalova¹ • Kh.D. Peradze² •
O.V. Isaeva^{3,4} • V.S. Kichatova^{3,4} • E.Yu. Malinnikova^{4,5} •
L.Yu. Ilchenko^{4,6} • K.K. Kyuregyan^{3,4} • V.G. Akimkin³ •
M.I. Mikhailov^{3,4}

Rationale: The high prevalence of hepatitis D virus (HDV) infection in the Republic of Dagestan, significantly exceeding that in the European part of the Russian Federation, as well as the limited choice of therapeutic options, have led to the need to analyze the accumulated experience of interferon therapy in the real clinical practice to further select possible treatment regimens.

Aim: To evaluate the efficacy of pegylated interferon alpha (Peg-IFN- α) in patients with chronic hepatitis D (CHD) in real world clinical practice.

Materials and methods: In a retrospective study, the efficacy, safety and tolerability of Peg-IFN- α were analyzed in 34 patients with CHD living in the Republic of Dagestan. Main virological parameters (anti-HDV antibodies (anti-HDV), HDV RNA and HBV DNA), alanine aminotransferase levels, changes over time in liver density by elastometry, and clinical parameters (hematology and urine tests, clinical chemistry, thyroid function tests) were assessed at 24 and 48 weeks of therapy, as well as at 48 weeks after its completion.

Results: The treatment with Peg-IFN- α for 48 weeks resulted in a virological response, defined as a HDV RNA decrease by more than 2 lg copies/mL, in 32% (11/34) of the patients. A sustained virological response, defined as undetectable HDV RNA at 48 weeks after the end of therapy, was not observed in any case. Treatment with interferon was associated with a decrease in liver density by average 4.1 kPa by week 48 on therapy. Normalization of alanine aminotransferase levels after 48 weeks of treatment

was observed in 59% (20/34) of the patients; however, sustained biochemical response was achieved in none of them. Serious adverse events of high or moderate severity that resulted in the discontinuation of therapy were observed in 12% (4/34) of the cases.

Conclusion: The results obtained indicate low efficacy of Peg-IFN- α in the treatment of CHD in the Dagestan patients. Further research is needed to refine optimal interferon therapy regimens, to search for predictors of treatment response, and to evaluate the impact of interferon treatment regimens on the risk of hepatic complications, clinical outcomes, and patient survival. However, the most obvious solution to the problem of CHD therapy is the development and implementation of interferon-free treatment regimens.

Key words: hepatitis delta, pegylated interferon alpha, virological response, biochemical response, safety

For citation: Magomedova SA, Bilalova SK, Peradze KhD, Isaeva OV, Kichatova VS, Malinnikova EYu, Ilchenko LYu, Kyuregyan KK, Akimkin VG, Mikhailov MI. Pegylated interferon in the treatment of chronic delta hepatitis: the experience from real-world clinical practice. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(4):227–235. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-027.

Received 9 August 2023; revised 14 September 2023; accepted 15 September 2023; published online 25 September 2023

Conflict of interests

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

Authors' contributions

S.A. Magomedova, the study concept and design, data collection and management, text writing; S.K. Bilalova and Kh.D. Peradze, data collection and management; O.V. Isaeva and K.K. Kyuregyan, text writing; V.S. Kichatova, the study design, statistical analysis; E.Yu. Malinnikova and L.Yu. Ilchenko, text editing; V.G. Akimkin and M.I. Mikhailov, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Saniyat A. Magomedova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases, Advanced Training and Professional's Background Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-3297>
✉ Pl. Lenina 1, Makhachkala, 367000, Russian Federation. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru

Saida K. Bilalova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases named after academician G.P. Rudnev¹. E-mail: bilalovasaída@yandex.ru

Khatuna D. Peradze – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology². E-mail: doct.peradze@mail.ru

Olga V. Isaeva – Doctor of Biol. Sci., Leading Research Fellow, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Vera S. Kichatova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7838-6965>. E-mail: vera_kichatova@mail.ru

Elena Yu. Malinnikova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; Head of Chair of Virology, Preventive Medicine and Healthcare Management⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>. E-mail: virusmapo@rambler.ru

Liudmila Yu. Ilchenko – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow⁴; Professor, Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Karen K. Kyuregyan – MD, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci., Head of Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Vasily G. Akimkin – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>. E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Mikhail I. Mikhailov – MD, PhD, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Chief Research Fellow, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Head of Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>. E-mail: michmich2@yandex.ru

¹ Dagestan State Medical University; pl. Lenina 1, Makhachkala, 367000, Russian Federation

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

³ Central Research Institute of Epidemiology; ul. Novogirevskaya 3A, Moscow, 111123, Russian Federation

⁴ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Malyy Kazennyy per., Moscow, 105064, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Результаты практического применения глекапревира/пибрентасвира для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С генотипов 1 и 3, у подростков 12–17 лет в Московской области

Мескина Е.Р.¹ • Целипанова Е.Е.¹ • Галкина Л.А.¹

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, заведующая отделением детских инфекций отдела терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Целипанова Елена Евгеньевна – ст. науч. сотр. отделения детских инфекций отдела терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>.
E-mail: elena-tselip@yandex.ru

Галкина Лидия Алексеевна – ст. науч. сотр. отделения детских инфекций отдела терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0052-2867>.
E-mail: lidiya140855@mail.ru

Актуальность. Первые препараты прямого противовирусного действия для лечения подростков с хронической инфекцией вируса гепатита С (ВГС) были одобрены сравнительно недавно – в 2017 году в мире и в 2019 году в России. В настоящее время во всем мире лечение получает лишь незначительное число подростков; в Российской Федерации – не более 9–15%. Результаты практического применения различных схем препаратов прямого противовирусного действия у подростков 12–17 лет могут быть полезны для формирования политики местных систем здравоохранения.

Цель – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации глекапревира и пибрентасвира (ГЛЕ/ПИБ) у подростков 12–17 лет с инфекцией ВГС генотипов (GT) 1 и 3 в Московской области.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы результаты лечения 32 подростков (распределение по гендерному признаку – 1:1), получавших лечение инфекции ВГС (GT1 – 49,9% случаев, GT3 – 53,1%; фиброз F1 по шкале METAVIR – 37,5% пациентов, F2 – 9,4%) с применением ГЛЕ/ПИБ в течение 2019–2022 гг. по Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам Московской области. Курс лечения составил 8 недель (без опыта лечения, n = 31) и 16 недель (перелечивание после безуспешного применения интерфероновой схемы, n = 1). Информация извлечена из карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и из выписок из карт дневного стационара. Сопутствующие заболевания диагностированы у 75% подростков.

Результаты. На 4-й неделе терапии ГЛЕ/ПИБ рибонуклеиновая кислота ВГС не обнаруживалась у 90,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 75,0–98,0) пациентов, уровень аланинаминотрансферазы достиг референсного интервала у всех пациентов (100%). Частота устойчивого вирусологического ответа через 12 недель терапии

составила 96,9% (95% ДИ 83,8–99,9), в том числе у пациентов с GT1 – 100% (95% ДИ 78,2–100) и GT3 – 94,1% (95% ДИ 71,3–99,9). Через 24 недели после окончания курса ГЛЕ/ПИБ частота фиброза печени по шкале METAVIR снизилась с 46,9 до 12,5% (p < 0,001). Отсутствие ответа на ГЛЕ/ПИБ у одного пациента с ВГС GT3а, по-видимому, объясняется пропуском приема препарата. Нежелательные явления, связанные с ГЛЕ/ПИБ (головная боль, утомляемость, тошнота, диарея), регистрировали редко – в 9,4% (95% ДИ 1,9–25,0) случаев; не связанные с приемом препарата (симптомы острой респираторной вирусной инфекции) – у 15,6% (95% ДИ 5,3–32,8) пациентов. Все нежелательные явления были легкими, возникали на 2–3-й неделе лечения и не требовали дополнительной фармакологической коррекции.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности терапии ГЛЕ/ПИБ для лечения хронической инфекции ВГС у подростков 12–17 лет и могут быть использованы местными системами здравоохранения для выбора наиболее удобных для детей пангенотипных схем лечения.

Ключевые слова: дети, подростки, хронический гепатит С, генотипы 1 и 3 вируса гепатита С, фиброз печени, глекапревир/пибрентасвир, препараты прямого противовирусного действия

Для цитирования: Мескина ЕР, Целипанова ЕЕ, Галкина ЛА. Результаты практического применения глекапревира/пибрентасвира для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С генотипов 1 и 3, у подростков 12–17 лет в Московской области. Альманах клинической медицины. 2023;51(4):236–245. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-026.

Поступила 06.07.2023; доработана 07.09.2023; принята к публикации 15.09.2023; опубликована онлайн 02.10.2023

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



Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), – серьезное бремя для общественного здравоохранения. Ежегодно в мире регистрируют 6,2 млн новых случаев инфекции ВГС, 0,54 млн смертей и 15,3 млн DALY (англ. disability-adjusted life year – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) [1]. С 2013 г. только в США уровень заболеваемости острым гепатитом С удвоился (вырос на 124%), а в 2020 г. увеличился на 15% по сравнению с 2019 г. [2]. В мире распространенность инфекции ВГС среди детей, рассчитанная с помощью регрессионной модели по данным на 2018 год, составила 0,13%, что соответствует 3,26 млн (95% доверительный интервал (ДИ) 2,07–3,99) [3]. Более поздние данные нуждаются в оценке. J. Schmelzer и соавт. [3] выявили наличие корреляции между распространенностью инфекции ВГС у женщин детородного возраста и у детей младше 4 лет, у взрослых и у детей 5–19 лет. А доля инфицированных ВГС лиц, употребляющих инъекционные наркотики, ассоциирована с распространенностью инфекции ВГС у подростков 15–19 лет [3]. У заразившихся вертикально и в раннем периоде детства инфекция ВГС протекает легче, чем у взрослых, редко регистрируются внепеченочные проявления [4], что было подтверждено и в педиатрической популяции Московской области [5]. Болезнь печени прогрессирует медленно, у перинатально инфицированных детей цирроз печени формируется к наиболее активному и работоспособному 36-летнему возрасту с диапазоном 17–53 года [6].

В последние годы благодаря одобрению препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения инфекции ВГС у детей были достигнуты значительные успехи. В мире первые схемы ПППД для подростков старше 12 лет были разрешены к применению в апреле 2017 г. [7], в Российской Федерации – в 2019 г. [8]. Существенные результаты были получены за счет коротких курсов лечения с высоким профилем эффективности и безопасности. В 2021 г. в мире (включая Российскую Федерацию) лечение ВГС с применением пероральных ПППД одобрено всем детям старше 3 лет независимо от стадии заболевания печени. По мнению экспертов, такой подход уменьшает или вовсе устраняет пожизненные риски хронической болезни печени и неблагоприятных ее исходов (внепеченочных проявлений инфекции ВГС, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, потребности в трансплантации печени), а также улучшает качество жизни пациентов [7, 9, 10]. Несмотря на высокую стоимость, ранняя эрадикация ВГС у детей признана рентабельной, поскольку, по прогнозам,

через 20 лет раннее лечение 10 000 детей должно предотвратить 330 случаев цирроза, 18 случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 48 случаев смерти, связанных с болезнью печени. При сравнении ранней эрадикации ВГС с отсроченным лечением показатель приростной экономической эффективности (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) раннего лечения равнялся около 12 690 долларов США, разделенных на количество продленных лет жизни с поправкой на качество [11, 12].

Для лечения взрослых с хронической инфекцией ВГС одобрено 13 ПППД и 6 комбинаций ингибиторов неструктурных белков вируса с фиксированными дозами. Первоначальное отсутствие клинических данных, специфичных для подростков и детей с хронической инфекцией ВГС, отсрочило внедрение этих препаратов в педиатрии. В Российской Федерации разрешены к применению 4 схемы: софосбувир/рибавирин, софосбувир/ледипасвир (СОФ/ЛЕД), глекапревир/пибрентасвир (ГЛЕ/ПИБ), софосбувир/велпатасвир (СОФ/ВЕЛ), при этом 2 из них (ГЛЕ/ПИБ и СОФ/ВЕЛ) являются пангенотипными, что упрощает принятие решения о выборе лечения в реальной практике. Схемы отличаются главным образом продолжительностью курса и особенностями применения у отдельных групп пациентов (с циррозом или без него, реципиентов трансплантатов или не ответивших на предшествующую терапию) [7], а также условиями применения (необходимостью учета взаимодействия с другими лекарственными препаратами и продуктами питания). Особое преимущество лечения ВГС в педиатрической практике – эффективность короткого курса [13]. Минимальный 8-недельный курс ПППД (пациентам без цирроза и с компенсированным циррозом) одобрен у детей только для ГЛЕ/ПИБ [7]. По мнению экспертов Федерации международных обществ детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (англ. Federation of International Societies for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), до настоящего времени в педиатрических руководствах, медицинских консенсусах и позиционных документах специалистов разных стран наблюдаются значительные расхождения относительно конкретных схем ПППД и стратегий лечения [14].

Несмотря на имеющиеся возможности, лечение хронической инфекции ВГС получает лишь незначительное число детей и подростков во всем мире [9], в Российской Федерации – не более 9–15% подростков [8, 15]. Вместе с тем для достижения цели ликвидации инфекции ВГС как угрозы общественному здравоохранению во всем мире необходимо охватить все группы населения [4]. Педиатрические рекомендации применения ПППД



основаны на экстраполяции результатов, полученных при лечении взрослых [7]. Остается высокой потребность в ускоренном устранении критических пробелов в фактических данных и проведении клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность схем назначения ПППД у детей и подростков [4].

Учитывая, что на европейском континенте число инфицированных ВГС детей и подростков относительно невелико, а стоимость лечения существенная, результаты практического применения препарата ГЛЕ/ПИБ у подростков 12–17 лет могут быть полезны для глобальной оценки эффективности пангенотипных схем ПППД (включая генотип 3 ВГС).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации ГЛЕ/ПИБ у подростков 12–17 лет с инфекцией ВГС генотипов 1 и 3 (GT1 и GT3) в Московской области.

Материал и методы

Проведено ретроспективное неинтервенционное исследование. Тема исследования утверждена Министерством здравоохранения Московской области в рамках государственного задания на 2020–2024 гг. от 15.01.2020 на проведение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского научно-исследовательских работ. Исследование не проходило этическую экспертизу в связи с ретроспективным сбором данных и подписанным пациентами информированным согласием на основании Распоряжения Министерства здравоохранения Московской области от 19 июля 2021 г. № 144-Р «Об утверждении форм информированных согласий на обработку и передачу персональных данных, а также на обработку и передачу специальных категорий персональных данных». Информация извлечена из карт пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма № 003/у), и из выписок из карт пациентов, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 027/у).

Выполнен анализ медицинской документации 32 подростков 12–17 лет, получавших лечение хронической инфекции ВГС в течение 2019–2022 гг. по Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Диагноз хронической инфекции ВГС устанавливался на основании обнаружения РНК ВГС в двух или более образцах крови с интервалом не менее 6 месяцев. Для подростков, инфицированных не вертикально, продолжительность инфекции рассчитывалась от даты первичного обнаружения вируса. Болезнь

печени, вызванная ВГС (хронический гепатит С), диагностирована на основании обнаружения клинических симптомов и лабораторных признаков воспаления печени у детей с определяемой РНК ВГС и/или наличием фиброза печени.

Количественное содержание РНК ВГС до лечения и в динамике наблюдения и генотипирование вируса исследованы методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции с применением тест-систем «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С количественный с детекцией в режиме реального времени» и «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С ГЕНОТИП» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) в лаборатории СПИД и вирусных гепатитов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Чувствительность метода составила 15 МЕ/мл. Инфицирование вирусом гепатита В было исключено у всех пациентов.

Оценены результаты стандартного динамического обследования пациента с ХВГС (общий клинический анализ крови и мочи, сывороточный уровень общего билирубина и его фракций, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, уровни холестерина и глюкозы). Для оценки стадии фиброза печени применялись неинвазивные методы, жесткость печени была определена методом транзитной эластографии у 27 (84,4%) пациентов с помощью аппарата для неинвазивного определения фиброза печени “FibroScan 502 TOUCH” с ультразвуковым датчиком (“Echosens”, Франция). Результаты транзитной эластографии классифицировались согласно принятым критериям: нет фиброза – до 5,0 кПа по шкале METAVIR F0; минимальный фиброз – от 5,0 до 7,0 кПа, METAVIR F1; умеренный – 7,0–9,0 кПа, METAVIR F2; выраженный фиброз – 9,0 и более кПа [16, 17]. У 5 (15,6%) пациентов стадия фиброза печени была рассчитана с использованием индекса FIB-4 по следующей формуле: $FIB-4 = \text{Возраст (годы)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$. Значение FIB-4 менее 1,45 свидетельствует об отсутствии значимого фиброза печени, значение более 3,25 с большей вероятностью подтверждает наличие фиброза стадии 4–6 по шкале Ishak с достаточной чувствительностью и специфичностью [18]. Стадия фиброза была оценена дважды (перед лечением и через 24 недели после его завершения). Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости до лечения и через 24 недели после него.

Все пациенты получали ГЛЕ/ПИБ в дозе 300 мг/120 мг в сутки (3 таблетки с фиксированной дозой комбинации ингибитора протеазы NS3/4A и ингибитора NS5A ВГС) однократно во время еды. Препарат получал 31 подросток без опыта лечения



в течение 8 недель и 1 ребенок с опытом предыдущего лечения интерфероном в течение 16 недель согласно инструкции по применению со строгим учетом лекарственного взаимодействия. Успешный результат лечения определялся как устойчивый вирусологический ответ (отсутствие РНК ВГС) по окончании терапии и через 12 недель после нее (УВО12) [19]. Дополнительно оценен УВО через 24 недели (УВО24).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2011 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные для нормально распределенных совокупностей представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), для ненормально распределенных совокупностей – в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Дискретные признаки представлены как частота событий, выраженная в процентах от общего числа пациентов в группе, с 95% ДИ для долей. Для оценки разницы частоты события до и после лечения использован критерий χ^2 МакНемара. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Характеристика пролеченных пациентов до начала лечения

Характеристика пациентов (средний возраст 15 [12; 17] лет) дана в табл. 1. Преобладали подростки 15–17 лет (56,3%). По гендерному признаку пациенты распределились поровну. Источником заражения 62,5% подростков был перинатальный контакт с матерью, больной хронической инфекцией ВГС, медицинские манипуляции в анамнезе получали 12,5%, источник заражения у 25% остался невыясненным. Четыре (12,5%) подростка прибыли на территорию Московской области из других регионов России (Благовещенск, Республика Крым) и стран ближнего зарубежья (Туркменистан). Средняя длительность хронической инфекции ВГС в выборке составила 13 [6; 15] лет, у подростков с перинатальным контактом по ВГС – 15 [13; 16] лет.

Пациентов отличала высокая частота коморбидности (75%, в том числе атопический дерматит – 6,3%, аллергический ринит – 9,4%, спастический парез нижних конечностей, острый лимфобластный лейкоз, остеосаркома, опухоль поджелудочной железы, болезнь Шенлейна – Геноха, синдром Жильбера), а также социальная отягощенность (четверть пациентов – дети-сироты и социальные сироты, проживающие в социальных учреждениях или приемных семьях с опекунами) (см. табл. 1).

В структуре генотипов ВГС определены GT1 и GT3 с незначительным преобладанием GT3 (53,1%).

Хроническая болезнь печени, в основном минимальной степени активности, диагностирована у 46,9% пациентов (см. табл. 1). У 25% детей отмечено одновременное повышение активности АЛТ, АСТ, у 34,4% – щелочной фосфатазы. Высокая вирусная нагрузка подтверждена у 28,1% пациентов. Конъюгированную гипербилирубинемия с повышением концентрации прямого билирубина до 11,3 мкмоль/л имели 15,6% подростков, неконъюгированную – 3,1% (1 пациент с синдромом Жильбера). Легкая гипергликемия была обнаружена у 1 (3,13%) пациента с сахарным диабетом 1-го типа и гиперхолестеринемия – у пациента с болезнью Шенлейна – Геноха и ожирением 1-й степени.

Минимальный или умеренный фиброз печени был зафиксирован почти у половины пациентов (46,9%, см. табл. 1), продвинутые стадии фиброза у пролеченных пациентов отсутствовали. Эхокардиографические признаки изменений органов брюшной полости перед началом терапии обнаружены у большинства подростков (87,5%), в том числе гепатомегалия (12,5%) и спленомегалия (3,1%), диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы (40,6%), деформация желчного пузыря (56,3%). У 5 (15,6%) пациентов отмечено сочетание изменений.

Результаты

Через 4 недели от начала терапии ГЛЕ/ПИБ у большинства пациентов ($n = 29$ (90,6%), 95% ДИ 75,0–98,0) был достигнут клиренс вируса, у 2 подростков РНК ВГС была обнаружена в количестве 15 МЕ/мл и у одного – 120 МЕ/мл. По окончании курса терапии ГЛЕ/ПИБ (8 недель и у одного пациента 16 недель) клиренс ВГС достигнут в 96,9% случаев. У одного подростка мужского пола 16 лет с ВГС GT3a была обнаружена РНК ВГС в количестве 1000 МЕ/мл, что, по-видимому, было обусловлено пропусками приема препарата (количество пропусков точно не было установлено). УВО12 и УВО24 достигли 96,9% (95% ДИ 83,8–99,9) пациентов, в том числе с GT1 ВГС – 100% (95% ДИ 78,2–100) и GT3 – 94,1% (95% ДИ 71,3–99,9).

Активность АЛТ и АСТ через 4 недели лечения и далее во всех временных точках (окончание лечения, УВО12 и УВО24) у всех пациентов находилась в пределах референсного интервала. Повышение уровня непрямого билирубина зарегистрировано у одного пациента с синдромом Жильбера с колебаниями уровня на протяжении всего периода наблюдения. Концентрация прямого билирубина,

**Таблица 1.** Характеристика пролеченных пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (n = 32)

Показатель	Количество пациентов, n (%)	95% ДИ
Возраст, годы		
12–14	14 (43,75)	26,36–62,34
15–17	18 (56,25)	37,66–73,64
Пол		
женский	16 (50)	31,89–68,11
мужской	16 (50)	31,89–68,11
Путь передачи		
вертикальный, в том числе перинатальный контакт	20 (62,5)	43,7–78,9
с ВГС	16 (50)	31,9–68,1
с ВГС/ВИЧ	4 (12,5)	3,5–29,0
медицинские процедуры	4 (12,5)	3,1–29,0
неизвестный	8 (25)	11,5–43,4
Регион заражения		
Московская область	28 (87,5)	71,0–96,5
другие регионы РФ	2 (6,25)	0,77–20,8
страны ближнего зарубежья	2 (6,25)	0,77–20,8
Социальные факторы		
воспитанники социальных учреждений	1 (3,1)	0,08–16,2
наличие опекуна	7 (21,9)	9,3–40,0
проживание с родителями	24 (75,0)	56,6–88,5
Сопутствующие заболевания и состояния	24 (75,0)	56,6–88,5
болезни органов пищеварения, в том числе	16 (50)	31,9–68,1
дисфункция билиарного тракта	16 (50)	31,9–68,1
хронический гастрит и гастродуоденит	9 (28,1)	13,8–46,8
аллергические заболевания	5 (15,6)	5,3–32,8
болезни нервной системы	1 (3,1)	0,08–16,2
новообразования	3 (9,4)	1,9–25,0
болезни эндокринной системы и обмена веществ, в том числе	3 (9,4)	1,9–25,0
сахарный диабет 1-го типа	1 (3,1)	0,08–16,2
синдром Жильбера	1 (3,1)	0,08–16,2
системный васкулит	1 (3,1)	0,08–16,2
хроническая болезнь печени	15 (46,9)	29,1–65,3
минимальная активность (< 2 норм АЛТ)	12 (37,5)	21,1–56,3
низкая активность (2–5 норм АЛТ)	2 (6,25)	0,77–20,8
средняя активность (5–10 норм АЛТ)	1 (3,1)	0,08–16,2
Генотип ВГС		
GT1a	3 (9,4)	1,9–25,0
GT1b	11 (34,4)	18,6–53,2
GT1a/1b	1 (3,1)	0,08–16,2
GT3a	8 (25,0)	11,5–43,4
GT3a/3b	9 (28,1)	13,8–46,8
Всего GT1	15 (46,9)	29,1–65,3
Всего GT3	17 (53,1)	34,7–70,9
Вирусная нагрузка		
10 ⁴ МЕ/мл	11 (34,4)	18,6–53,2
10 ⁵ МЕ/мл	12 (37,5)	21,1–56,3
10 ⁶ МЕ/мл	8 (25,0)	11,5–43,4
10 ⁷ МЕ/мл	1 (3,13)	0,08–16,2
Стадии фиброза печени по шкале METAVIR		
F0	17 (53,1)	21,1–56,3
F1	12 (37,5)	21,1–56,3
F2	3 (9,37)	1,9–25,0

АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ДИ – доверительный интервал

**Таблица 2.** Динамика биохимических показателей крови у наблюдавшихся детей с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С

Показатель	Средние значения показателей, М ± SD (n = 32)			
	до лечения	через 4 недели лечения	через 8 недель лечения	УВО12
АЛТ, Ед/мл	48,75 ± 54,67	17,47 ± 7,28*	13,22 ± 3,28*	13,54 ± 5,06*
АСТ, Ед/мл	38,83 ± 25,50	29,65 ± 3,56*	19,28 ± 3,04*	18,89 ± 4,89*
ОБ, мкмоль/л	14,13 ± 11,17	11,08 ± 6,12	11,95 ± 8,53	14,14 ± 13,56
ЩФ, Ед/л	246,38 ± 203,95	180,81 ± 109,43*	172,96 ± 95,29*	179,10 ± 121,01

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГС – вирус гепатита С, ОБ – общий билирубин, УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель терапии, ЩФ – щелочная фосфатаза

* $p < 0,05$ в сравнении с исходным показателем (до лечения)

минимально повышенного перед началом лечения у 5 пациентов (15,6%), существенно не изменилась. Активность щелочной фосфатазы оставалась незначительно повышенной в 25 и 21,9% случаев через 8 недель лечения и через 12 недель после его окончания соответственно. Средние значения биохимических показателей статистически значимо снизились до уровня референсного интервала уже через 4 недели лечения и оставались в этих же пределах на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения (табл. 2). В клиническом анализе крови и общем

анализе мочи каких-либо изменений до и после лечения не наблюдалось, показатели соответствовали возрастным нормативным значениям.

Через 24 недели после окончания ГЛЕ/ПИБ частота фиброза печени по шкале METAVIR снизилась с 46,9 до 12,5% ($p < 0,001$), стадия фиброза F2 уже не встречалась. В эти же сроки по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости частота регистрации эхокардиографических признаков деформации желчного пузыря (37,5%), диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы (29,2%) и их сочетаний (8,3%) определена без статистических различий.

Нежелательные явления при применении ГЛЕ/ПИБ были зарегистрированы у четверти (25%) пациентов (95% ДИ 11,5–43,4) в первые 2–3 недели лечения (табл. 3): утомляемость и головная боль (2 пациента), диарейный синдром в течение 3 дней (1 пациент); всего 3 пациента (9,4%). Признаки инфекций верхних дыхательных путей (ринит, кашель, боль в горле), не связанные с применением ГЛЕ/ПИБ, наблюдались у 5 пациентов и соответствовали сезонному спектру заболеваний, характерных для детской популяции. Все нежелательные явления были легкими, не требовали отмены препарата и купировались без дополнительной фармакологической коррекции. Повышения уровня билирубина *de novo* выявлено не было. Прием ПППД не вызывал каких-либо трудностей у пациентов при применении.

Обсуждение

Прогресс в лечении хронической инфекции ВГС в педиатрической популяции связан с лицензированием ПППД. Безусловные преимущества их широкого внедрения в реальную практику – короткий курс, универсальность (возможность использования при любом генотипе ВГС), простота

Таблица 3. Нежелательные реакции в период лечения у детей с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (n = 32)

Нежелательная реакция	Количество пациентов, n (%)	95% ДИ
Головная боль	2 (6,25)	0,77–20,8
Утомляемость	2 (6,25)	0,77–20,8
Астения	–	
Тошнота	1 (3,1)	0,08–16,2
Диарея	1 (3,1)	0,08–16,2
Ринит	5 (15,6)	5,3–32,8
Кашель	3 (9,4)	1,9–25,0
Боль в горле	4 (12,5)	3,5–29,0
Зуд кожных покровов	–	
Всего пациентов с жалобами, связанными с применением ГЛЕ/ПИБ	3 (9,4)	1,9–25,0
Всего пациентов с жалобами, не связанными с применением ГЛЕ/ПИБ	5 (15,6)	5,3–32,8
Итого	8 (25,0)	11,5–43,4

ВГС – вирус гепатита С, ГЛЕ/ПИБ – глекапревир/пибрентасвир, ДИ – доверительный интервал



назначения у пациентов с разной стадией болезни печени и сопутствующими заболеваниями, высокий профиль безопасности.

Предшествующие исследования показали, что УВО12 (основной критерий эффективности) через 8 недель лечения ГЛЕ/ПИБ подростков с компенсированным циррозом или без него сопоставим с показателями взрослых пациентов и составляет 92–100% [20–22]. Применение ГЛЕ/ПИБ позволяет использовать упрощенный стандартный мониторинг [23] (в настоящее время рекомендован только у взрослых [7]) и сокращает количество посещений, уменьшая нагрузку на систему здравоохранения [4, 24]. Полученные в реальной практике данные пациентов из Московской области полностью совпадают с результатами предшествующих исследований, в том числе проведенных в России [21, 25, 26]. В настоящем исследовании эффективность лечения подростков 12–17 лет с длительностью инфекции ВГС 13 [6; 15] лет без цирроза печени составила 96,9% (95% ДИ 83,8–99,9). В нашей работе только один пациент с генотипом GT3a/3b получал лечение ГЛЕ/ПИБ после неудачи интерфероновой схемы с достижением УВО12. Данных по эффективности применения у детей современныхПППД после интерфероновых схем недостаточно, сообщения единичны [26–28]. У подростков наличие коинфекции ВГС/ВИЧ не снижало эффективность ГЛЕ/ПИБ [27, 28]. У наблюдавшихся подростков клиренс ВГС и нормализация уровня трансаминаз в сыворотке крови наступали быстро, уже через 4 недели лечения, что подтвердили и другие авторы [21].

В настоящем исследовании УВО12 для ВГС GT1составил 100% (95% ДИ 78,2–100), (95% ДИ 71,3–99,9). Неудача лечения у одного пациента с GT3a, по-видимому, была связана с пропусками приема препарата. По имеющимся данным, нарушение режима терапии, наблюдаемое при длительном лечении, служит частой причиной неудач при приеме современныхПППД [29]. С этой точки зрения короткие курсы имеют преимущества. До появления пангенотипныхПППД инфекция ВГС GT3 чаще ассоциировалась с неудачами лечения и требовала более длительных курсов комбинацийПППД [30, 31]. Более поздние исследования показывают достаточную эффективность ГЛЕ/ПИБ для лечения ВГС GT3 у ранее не леченных пациентов, как взрослых [32], так и детей [23].

Дополнительным преимуществом достижения эрадикации ВГС (достижения УВО) выступает регрессия фиброза. Скорость и кинетика восстановления структуры печени зависят от выраженности исходного воспаления и фиброза.ПППД показывают лучший результат, чем интерфероновые схемы

[33]. У взрослых пациентов с исходно умеренной стадией фиброза в точках УВО24 и УВО48 послеПППД плотность печени прогрессивно и значительно снижалась [33, 34]. Для детской популяции таких данных недостаточно, имеются единичные сведения, измеренные в различных временных точках. В группе подростков, получавших СОФ/ЛЕД, через 6 месяцев после лечения отмечено снижение плотности печени или отсутствие прогрессирования фиброза в 73% случаев, за исключением детей с β -талассемией и стеатозом печени [35]. В других исследованиях наблюдали сопоставимый результат через год после окончания терапии СОФ/ЛЕД [36]. Однако следует отметить, что у многих подростков, в том числе инфицированных вертикально, не обнаруживается фиброз печени, измеренный с помощью неинвазивных методов [5]. В нашем исследовании через 24 недели после ГЛЕ/ПИБ частота обнаружения F1–2 по шкале METAVIR снизилась с 46,9 до 12,5% ($p < 0,001$), стадия фиброза F2 не зарегистрирована ни у одного подростка.

В данном исследовании безопасность ГЛЕ/ПИБ была высокой, частота нежелательных явлений (25% (95% ДИ 11,5–43,4)) оказалась сопоставимой с ранее опубликованными исследованиями у взрослых и подростков [20, 21, 30, 37]. Инфекции верхних дыхательных путей, как и в других исследованиях, были наиболее частыми нежелательными явлениями и ассоциировались с сезонным распространением острых респираторных вирусных инфекций. Связанные с ГЛЕ/ПИБ нежелательные явления (утомляемость, головная боль) в нашем исследовании, как и в других, наблюдались редко (9,4%) [24]. Все нежелательные явления были легкими и не требовали отмены ГЛЕ/ПИБ. Мы не наблюдали зуда кожи или билирубинемии, которые описаны у некоторых подростков, получающих ГЛЕ/ПИБ [21]. По имеющимся сведениям, нежелательные явления, требующие отмены лечения, встречаются редко ($< 1\%$) и ассоциированы с продвинутыми стадиями фиброза или циррозом, исходной высокой билирубинемией или высоким уровнем активности γ -глутамилтранспептидазы [37, 38], что, как правило, не встречается в педиатрической практике.

Заключение

Пангенотипные схемыПППД для лечения инфекции ВГС рекомендованы к применению в педиатрической практике на основании экстраполяции результатов исследований, проведенных у взрослых. Предшествующие исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность ГЛЕ/ПИБ у подростков, однако эти работы выполнены на основании



небольшого числа наблюдений. Настоящее исследование дополняет опубликованные данные о применении 8-недельного курса ГЛЕ/ПИБ у подростков старше 12 лет без цирроза печени, мы получили сопоставимо высокие эффективность и безопасность.

Дополнительная информация

Финансирование

Тема исследования финансировалась Министерством здравоохранения Московской области в рамках перечня научно-исследовательских работ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского согласно Государственному заданию на 2020–2024 гг. от 15.01.2020.

Конфликт интересов

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

Результаты практического применения препарата ГЛЕ/ПИБ у подростков 12–17 лет могут быть использованы при формировании местными системами здравоохранения политики, направленной на достижение целей стратегии элиминации ВГС. 

Участие авторов

Е.Р. Мескина – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста; Е.Е. Целипанова – наблюдение и лечение пациентов, набор клинического материала, статистический анализ результатов, интерпретация полученных данных; Л.А. Галкина – набор клинического материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Yang J, Qi JL, Wang XX, Li XH, Jin R, Liu BY, Liu HX, Rao HY. The burden of hepatitis C virus in the world, China, India, and the United States from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2023;11:1041201. doi: 10.3389/fpubh.2023.1041201.
- Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance Report [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2020surveillance/index.htm>.
- Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, Estes C, Gamkrelidze I, Jerabek K, Ma S, Montoya S, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Robbins-Scott S, Razavi H, El Sayed MH. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):374–392. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30385-1.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, Bulterys M, Siberry G, Walsh N, Chang MH, Meyers T, Giaquinto C, Wirth S, Chan PL, Penazzato M. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(6):477–487. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9.
- Мескина ЕР, Галкина ЛА, Целипанова ЕЕ, Одинаева НД. Каскад медицинской помощи детям с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(5):525–539. doi: 10.36233/0372-9311-330. [Meskina ER, Galkina LA, Tselipanova EE, Odinaeva ND. [Hepatitis C virus care cascade for children in Moscow Region]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(5):525–539. doi: 10.36233/0372-9311-330.]
- Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL, Kelly DA. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol*. 2019;70(3):371–378. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.013.
- Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSА HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2023;ciad319. doi: 10.1093/cid/ciad319.
- Malik F, Chulanov V, Pimenov N, Fomicheva A, Lundin R, Levina N, Thorne C, Turkova A, Indolfi G. Treatment and monitoring of children and adolescents with hepatitis C in Russia: Results from a multi-centre survey on policy and practice. *J Virus Erad*. 2022;8(1):100063. doi: 10.1016/j.jve.2022.100063.
- Mari PC, Gulati R, Fragassi P. Adolescent Hepatitis C: Prevalence, Impact, and Management Challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2021;12:45–53. doi: 10.2147/AHMT.S263864.
- Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Hunt S. Health-related Quality of Life in Adolescent Patients With Hepatitis C Genotype 1 Treated With Sofosbuvir and Ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):112–116. doi: 10.1097/MPG.0000000000001754.
- Greenaway E, Haines A, Ling SC, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr*. 2021;230:38–45.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.088.
- Nguyen J, Barritt AS 4th, Jhaveri R. Cost Effectiveness of Early Treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in Adolescent Patients with Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr*. 2019;207:90–96. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.012.
- Fu Z, Dong C, Ge Z, Wang C, Zhang Y, Shen C, Li J, Zhu C, Wang Y, Huang P, Yue M. High SVR12 With 8-Week Course of Direct-Acting Antivirals in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:608760. doi: 10.3389/fmed.2021.608760.
- Indolfi G, Fischler B, Gonzalez-Peralta RP, Ciocca M, Porta G, Neelam M, El-Guindi M, Kelly D, Ni YH, Sibai A, Leung DH, Chang MH; Hepatitis Expert Team of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (FISPGHAN). Comparison of Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents: A Position Paper of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):711–717. doi: 10.1097/MPG.0000000000002710.
- Фомичева АА, Мамонова НА, Пименов НН, Комарова СВ, Уртиков АВ, Горячева ЛГ, Лобзин ЮВ, Чуланов ВП. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2021;13(1):50–57. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57. [Fomicheva AA, Mamonova NA, Pimenov NN, Komarova SV, Urtikov AV, Goriacheva LG, Lobzin YV, Chulanov VP. [State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation]. *Journal Infectology*. 2021;13(1):50–57. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.]
- Nobili V, Monti L, Alisi A, Lo Zupone C, Pietrobatista A, Tomà P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatr Radiol*. 2011;41(10):1232–1238. doi: 10.1007/s00247-011-2143-y.
- Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abalde JG, Marra F, Pietrobatista A, Fruhwirth R, Marcellini M, Pinzani M. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008;48(2):442–448. doi: 10.1002/hep.22376.



18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice–easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members:. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
19. World Health Organization. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Technical report [Internet]. 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf.
20. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, Hierro L, Kelly D, Ling SC, Strokova T, Del Valle-Segarra A, Lovell S, Liu W, Ng TI, Porcalla A, Gonzalez YS, Burroughs M, Sokal E. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology.* 2020;71(2):456–462. doi: 10.1002/hep.30840.
21. Венцловайте НД, Горячева ЛГ, Грешнякова ВА, Ефремова НА, Шилова ИВ. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибрентасвир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2021;10(3):57–66. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66. [Ventslovayte ND, Goriacheva LG, Goriacheva VA, Efremova NA, Shilova IV. [HCV treatment experience in children over 12 years old with a combined direct acting antiviral containing glecaprevir and pibrentasvir]. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2021;10(3):57–66. Russian. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66.]
22. Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Ito Y, Takaki Y, Mushiaki S, Tokuhara D, Ishige T, Ito K, Murakami J, Hishiki H, Mikami H, Bessho K, Kato K, Yasuda R, Yamashita Y, Tanaka Y, Tajiri H. Real-world efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese adolescents with chronic hepatitis C: a prospective multicenter study. *J Gastroenterol.* 2023;58(4):405–412. doi: 10.1007/s00535-023-01968-x.
23. Dore GJ, Feld JJ, Thompson A, Martinello M, Muir AJ, Agarwal K, Müllhaupt B, Wedemeyer H, Lacombe K, Matthews GV, Schultz M, Klein M, Hezode C, Mercade GE, Kho D, Petoumenos K, Marks P, Tatsch F, Dos Santos AGP, Gane E; SMART-C Study Group. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir, a randomised non-inferiority trial. *J Hepatol.* 2020;72(3):431–440. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.010.
24. Huang CF, Kuo HT, Chang TS, Lo CC, Hung CH, Huang CW, Chong LW, Cheng PN, Yeh ML, Peng CY, Cheng CY, Huang JF, Bain MJ, Lin CL, Yang CC, Wang SJ, Hsieh TY, Lee TH, Lee PL, Wu WC, Lin CL, Su WW, Yang SS, Wang CC, Hu JT, Mo LR, Chen CT, Huang YH, Chang CC, Huang CS, Chen GY, Kao CN, Tai CM, Liu CJ, Lee MH, Tsai PC, Dai CY, Kao JH, Lin HC, Chuang WL, Chen CY, Tseng KC, Yu ML. Nationwide registry of glecaprevir plus pibrentasvir in the treatment of HCV in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11(1):23473. doi: 10.1038/s41598-021-03006-3.
25. Indolfi G, Giometto S, Serranti D, Bettiol A, Bigagli E, De Masi S, Lucenteforte E. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of direct-acting antivirals in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(7):1125–1133. doi: 10.1111/apt.16037.
26. Строкова ТВ, Матинян ИА, Павловская ЕВ, Багаева МЭ, Таран НН, Зубович АИ, Кутырева ЕН. Результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(1):79–84. doi: 10.20953/1817-7646-2021-1-79-84. [Strokova TV, Matinyan IA, Pavlovskaya EV, Bagaeva ME, Taran NN, Zubovich AI, Kutyreva EN. [Results of therapy with direct-acting antiviral drugs in children with chronic hepatitis C]. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2021;16(1):79–84. Russian. doi: 10.20953/1817-7646-2021-1-79-84.]
27. Мазус АИ, Влацкая ЮФ, Набиуллина ДР. Опыт применения глекапревира/пибрентасвира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД. *Журнал инфектологии.* 2021;13(4):35–42. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-35-42. [Mazus AI, Vlatshkaya YuF, Nabiullina DR. [The experience of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment of using glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV/HCV coinfection]. *Journal Infectology.* 2021;13(4):35–42. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-35-42.]
28. Ястребова ЕБ, Чернова ОЭ, Калышенко АМ, Вертоградова ГА. Хронический гепатит С у детей с ВИЧ-инфекцией: особенности течения, успехи противовирусной терапии. *Инфекционные болезни.* 2021;19(2):52–58. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-52-58. [Yastrebova EB, Chernova OE, Kalyshenko AM, Vertogradova GA. [Chronic hepatitis C in children with HIV infection: disease phenotype and efficacy of antiviral therapy]. *Infectious Diseases.* 2021;19(2):52–58. Russian. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-52-58.]
29. Carson J, Barbieri S, Matthews GV, Dore GJ, Hajarizadeh B. Increasing national trend of direct-acting antiviral discontinuation among people treated for HCV 2016–2021. *Hepatology Commun.* 2023;7(4):e0125. doi: 10.1097/HCP.0000000000000125.
30. Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):722. doi: 10.1186/s12879-017-2820-z.
31. Wehmeyer MH, Ingiliz P, Christensen S, Hueppe D, Lutz T, Simon KG, Schewe K, Boesecke C, Baumgarten A, Busch H, Rockstroh J, Schmutz G, Kimhofer T, Berger F, Mauss S, Schulze Zur Wiesch J. Real-world effectiveness of sofosbuvir-based treatment regimens for chronic hepatitis C genotype 3 infection: Results from the multicenter German hepatitis C cohort (GECCO-03). *J Med Virol.* 2018;90(2):304–312. doi: 10.1002/jmv.24903.
32. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Rotea-Salvo S, Mena-de-Cea Á, Suárez-López F, Vázquez-Rodríguez P, Delgado-Blanco M, Sanclaudio-Luhia AI, Martín-Herranz I, Castro-Iglesias Á. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin vs glecaprevir/pibrentasvir in genotype 3 hepatitis C virus infected patients. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(e1):e41–e47. doi: 10.1136/ejhp-pharm-2019-002060.
33. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):27–38. e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038.
34. Kobayashi N, Iijima H, Tada T, Kumada T, Yoshida M, Aoki T, Nishimura T, Nakano C, Takata R, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(5):546–551. doi: 10.1097/MEG.0000000000001106.
35. Fahmy DM, Shokeir M, El Zeiny SM, Jonas MM, Abdallah A. Changes in Liver Stiffness and Non-invasive Fibrosis Scores in Egyptian Adolescents Successfully Treated with Ledipasvir-Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr.* 2021;231:110–116. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.031.
36. Moghahed EA, El-Karakasy H, Abdullatif H, Yasin NA, Nagy A, Alem SA, Eldeen HG, El-Raziky MS. Improvement in Liver Stiffness in Pediatric Patients with Hepatitis C Virus after Treatment with Direct Acting Antivirals. *J Pediatr.* 2021;233:126–131. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.02.012.
37. Tamai H, Okamura J. Risk Factors of Glecaprevir/Pibrentasvir-Induced Liver Injury and Efficacy of Ursodeoxycholic Acid. *Viruses.* 2023;15(2):489. doi: 10.3390/v15020489.
38. Wei L, Wang G, Alami NN, Xie W, Heo J, Xie Q, Zhang M, Kim YJ, Lim SG, Fredrick LM, Lu W, Liu W, Kalluri HV, Krishnan P, Tripathi R, Mobashery N, Burroughs M, Asatryan A, Jia J, Hou J. Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies—a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):839–849. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8.



The results of real-world practice with glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection genotypes 1 and 3 in adolescents aged 12 to 17 years in the Moscow region

E.R. Meskina¹ • E.E. Tselipanova¹ • L.A. Galkina¹

Rationale: The first direct anti-viral agents (DAVA) for the treatment of adolescents with chronic hepatitis C virus (HCV) infection have been approved quite recently, i.e. in 2017 worldwide and in 2019 in Russia. Currently, only few adolescents are treated worldwide, their proportion in the Russian Federation not exceeding 9 to 15%. The results of real-world practice with various DAVA regimens in adolescents aged 12 to 17 years could be useful to choose the strategies for local healthcare bodies.

Aim: To evaluate the efficacy and safety of the fixed combination of glecaprevir and pibrentasvir (GLE/PIB) in adolescents aged 12 to 17 years with HCV infection genotypes (GT) 1 and 3 in the Moscow region.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the results of treatment of 32 adolescents (gender ratio 1:1) who were treated for HCV infection (GT1, 49.9% of the cases, GT3, 53.1%; F1 fibrosis according to the METAVIR scale, 37.5% of the patients, F2, 9.4%) with GLE/PIB during 2019 to 2022 within the Program of State-guaranteed free medical care to the citizens of the Moscow region. The treatment course lasted for 8 weeks in 31 treatment-naïve patients and 16 weeks in one patient who had failed on interferon treatment. The information was extracted from medical files of the patients treated on the outpatient basis and from discharge letters from the day care unit. Concomitant diseases were diagnosed in 75% of the adolescents.

Results: At week 4 of GLE/PIB treatment, HCV RNA was undetectable in 90.6% (95% confidence interval (CI) 75.0–98.0) of the patients, and alanine aminotransferase activity reached the reference interval in all patients (100%). The rate of sustained viral response at 12 week of therapy was 96.9% (95% CI 83.8–99.9), including 100% (95% CI 78.2–100) in the

GT1 patients and 94.1% (95% CI 71.3–99.9) in the GT3 patients. At week 24 after the GLE/PIB treatment had been finished, the rate of liver fibrosis according to METAVIR decreased from 46.9% to 12.5% ($p < 0.001$). The lack of response to GLE/PIB in one patient with GT1 HCV appeared to be due to missed doses of the drug. GLE/PIB-related adverse events (headache, fatigue, nausea, and diarrhea) were rare and were recorded in 9.4% (95% CI 1.9–25.0) of the patients, whereas unrelated adverse events (acute respiratory infection symptoms) in 15.6% (95% CI 5.3–32.8) of the patients. All adverse events were mild, occurred at 2–3 weeks of the treatment and did not require additional pharmacological intervention.

Conclusion: The results obtained indicate a high efficacy and safety profile of GLE/PIB for the treatment of chronic HCV infection in adolescents aged 12 to 17 years. They can be used by local healthcare authorities to choose the treatment regimens effective for all genotypes and most suitable for children.

Key words: children, adolescents, chronic hepatitis C, chronic hepatitis C virus genotypes 1 and 3, liver fibrosis, glecaprevir/pibrentasvir, direct antiviral agents

For citation: Meskina ER, Tselipanova EE, Galkina LA. The results of real-world practice with glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection genotypes 1 and 3 in adolescents aged 12 to 17 years in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(4):236–245. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-026.

Received 6 July 2023; revised 7 September 2023; accepted 15 September 2023; published online 2 October 2023

Elena R. Meskina – MD, PhD, Head of Department of Children's Infectious Disease¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Elena E. Tselipanova – Senior Research Fellow, Department of Children's Infectious Disease¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>. E-mail: elena-tselip@yandex.ru

Lidiya A. Galkina – Senior Research Fellow, Department of Children's Infectious Disease¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0052-2867>. E-mail: lidiya140855@mail.ru

Funding

The study topic was financed by the Ministry of Health of the Moscow Region within the list of research activities of Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) according to the State Task for 2020 to 2024 from 15.01.2020.

Conflict of interests

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

Authors' contributions

E.R. Meskina, the study concept and design, data analysis and interpretation, text editing; E.E. Tselipanova, patient management and treatment, clinical data collection, statistical analysis, data interpretation; L.A. Galkina, clinical data collection. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

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



Клиническое наблюдение

Диагностика неорганных забрюшинных опухолей с позиции рентгенолога: клиническое наблюдение гигантской внутримышечной гемангиомы у пациента 23 лет

Азнауров В.Г.¹ • Коваленко А.А.¹ • Широков В.С.^{1,2} • Кармазановский Г.Г.^{1,3}

Азнауров Владимир Григорьевич – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики и лечения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-9439> ✉ 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация. E-mail: vaznaurov@ya.ru

Коваленко Анастасия Андреевна – ординатор отдела лучевых методов диагностики и лечения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8276-3594>. E-mail: nastua_kovalenko@mail.ru

Широков Вадим Сергеевич – врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики и лечения¹; врач-рентгенолог рентгеновского отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>. E-mail: vadimshirokov@yandex.ru

Кармазановский Григорий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения¹, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@yandex.ru

Первичные неорганные забрюшинные опухоли представляют собой гетерогенную группу новообразований с частотой от 0,02 до 1%. Результаты медицинской визуализации таких опухолей, как правило, неоднозначны в силу их многообразия и схожей лучевой семиотики злокачественных и доброкачественных вариантов. В статье описан редкий случай диагностики и лечения пациента с одной из разновидностей неорганных забрюшинных опухолей – гигантской внутримышечной гемангиомой. Пациент мужского пола 23 лет обратился с жалобами на эпизодически возникающие боли в правой паховой области в течение 7–8 лет. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии было выявлено объемное новообразование (145 × 125 × 125 мм), локализованное в туловище, малом тазу и распространяющееся на правое бедро. По структуре оно было выражено неоднородным и содержало кальцинаты, жировую ткань, мягкотканый и сосудистый компоненты. Образование демонстрировало гетерогенное накопление введенного контрастного вещества, с преимущественным накоплением в отсроченную фазу исследования. Проведено хирургическое вмешательство – резекция опухоли. По результатам

гистологического исследования был установлен диагноз внутримышечной гемангиомы. Редкие неорганные забрюшинные опухоли всегда представляют определенную трудность при интерпретации результатов медицинской визуализации. Поскольку различные их варианты обладают схожей рентгенологической семиотикой, дифференциальная диагностика зачастую невозможна. В этой связи основной диагностической задачей должна стать точная локализация образования, обнаружение сосудов, питающих опухоль, и оценка изменений прилежащих тканей.

Ключевые слова: неорганная забрюшинная опухоль, внутримышечная гемангиома, компьютерная томография

Для цитирования: Азнауров ВГ, Коваленко АА, Широков ВС, Кармазановский ГГ. Диагностика неорганных забрюшинных опухолей с позиции рентгенолога: клиническое наблюдение гигантской внутримышечной гемангиомы у пациента 23 лет. Альманах клинической медицины. 2023;51(4):246–252. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-029.

Поступила 19.06.2023; доработана 26.09.2023; принята к публикации 28.09.2023; опубликована 04.10.2023

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1–1, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) представляют собой гетерогенную группу новообразований с частотой от 0,02 до 1% [1, 2]. Развитие современных методов медицинской визуализации значительно повысило выявляемость НЗО, в том числе как случайных находок при диагностике иных патологий. Применение методов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет диагносту точно определить локализацию опухоли и ее распространение. Однако в силу схожей лучевой семиотики НЗО по-прежнему возникают трудности в их дифференциальной лучевой диагностике [3]. С точки зрения рентгенолога основная проблема – схожесть лучевой семиотики злокачественной и доброкачественной опухоли. Ниже мы представляем клиническое наблюдение диагностики и лечения пациента с забрюшинной внутримышечной гемангиомой.

Клиническое наблюдение

В течение 2022 г. в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского наблюдался пациент мужского пола в возрасте 23 лет, обратившийся с жалобами на наличие объемного новообразования, локализованного в тазовище, малом тазу и распространяющегося на правое бедро. У пациента длительный анамнез эпизодически возникающих болей в правой паховой области

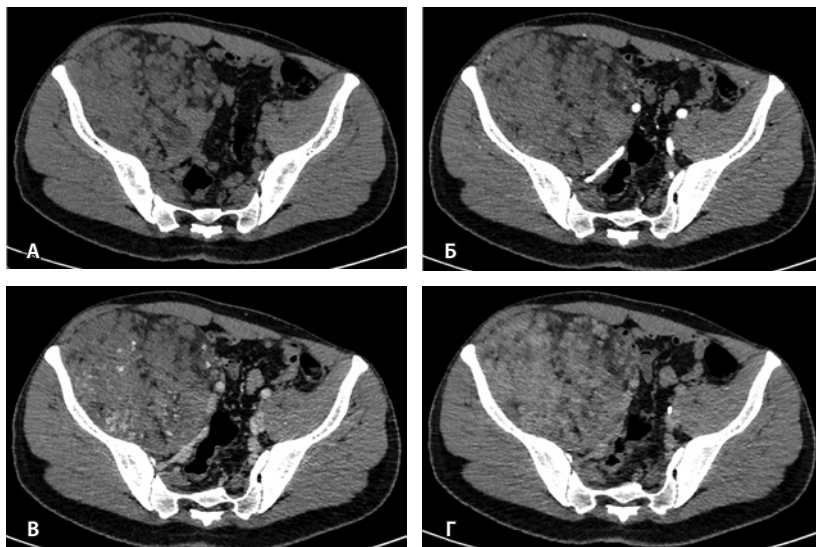


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным внутривенным контрастированием: **А** – нативная фаза, **Б** – артериальная фаза, **В** – венозная фаза, **Г** – отсроченная фаза. Крупное гетерогенной структуры образование забрюшинного пространства справа, с фокусами гиперваскуляризации в структуре. Тесно прилежит к крылу подвздошной кости и подвздошным сосудам, оттесняя последние медиально

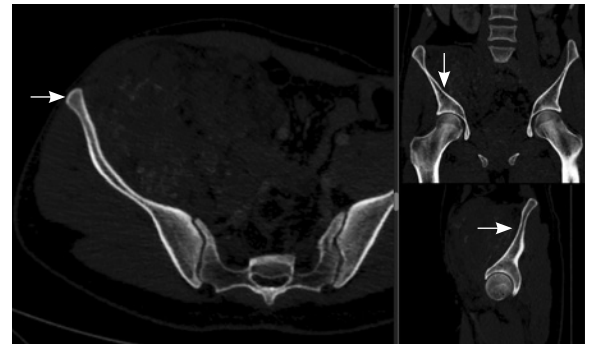


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, режим костного окна. Кортикальный слой правой подвздошной кости прослеживается равномерно на всем протяжении, без признаков деструкции (стрелки)

(жалобы беспокоят в течение 7–8 лет). После консультации хирурга с целью уточнения диагноза и оценки распространенности образования была назначена КТ органов брюшной полости, малого таза, нижних конечностей с 4-фазным контрастным усилением. КТ была проведена дважды – 1 раз до и 1 раз после оперативного вмешательства. Исследования выполнялись на 64-срезовом томографе Ingenuity CT (Philips, Нидерланды).

Результаты дооперационной мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 1, 2): «В забрюшинном пространстве справа визуализируется образование, исходящее из подвздошно-поясничной мышцы, с выходом вдоль сосудистого пучка на верхнюю треть бедра. Образование с четкими и ровными контурами, размерами 145 × 125 × 125 мм. Структура образования гетерогенная, плотность в нативную фазу исследования от -40 до 50 HU, содержит единичные кальцинаты, жировую ткань и мягкотканый компонент. На фоне контрастирования в артериальную и венозную фазы в структуре выявляются извитой формы участки гиперконтрастирования (сосудистая сеть). Максимальное накопление контрастного препарата происходит преимущественно к отсроченной фазе исследования. Усредненные плотностные характеристики составляют 25, 36, 53 и 59 HU в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы соответственно. Опухоль оттесняет тазовую брюшину, правую подвздошно-поясничную мышцу, илеоцекальный угол кпереди. Образование тесно прилежит сзади к крылу правой подвздошной кости и лобковой кости, спереди – к прямой и внутренней косым мышцам живота, верхним контуром – к поясничной мышце. Медиально в средней трети по контуру образования проходят правые наружные и внутренние подвздошные сосуды,

со сдавлением наружной подвздошной вены. Данных за распространение на прилежащие внутренние органы и клетчатку не получено. Кости без деструктивных изменений».

Отсутствие инфильтративно-деструктивного характера роста образования, а также наличие в его структуре сосудистых лакун позволило предположить сосудистый генез опухоли и в большей степени – венозно-кавернозную форму ангиодисплазии, нежели злокачественное образование.

Следующим этапом с целью дообследования и оценки параметров кровотока было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ). По его результатам, образование представлено смешанной эхоструктурой с наличием солидных участков повышенной эхогенности и множественных анэхогенных извитых полостей, частично окрашивающихся в режиме цветового доплеровского картирования. Заключение УЗИ также свидетельствовало о сосудистом генезе образования.

По совокупности данных неинвазивных методов диагностики, для минимизации риска интра- и послеоперационного кровотечения была выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия ветвей, питающих гипervasкулярное образование (ветвей от верхней и нижней ягодичных артерий; от правой поверхностной артерии, огибающей подвздошную кость; от правой поверхностной надчревной артерии).

Вторым этапом хирургическая бригада приступила к удалению опухоли. Интраоперационно была обнаружена плотная фиксация опухоли к подвздошной кости на большом протяжении, с возникновением массивного кровотечения из венозных лакун при попытках мобилизации образования. Технически была ограничена мобилизация нижнего полюса образования ввиду высокого риска травматизации подвздошных сосудов. С учетом технической невозможности радикального удаления образования было принято решение о выполнении максимального объема циторедуктивной резекции опухоли. Ткани опухоли поэтапно пересекались на уровне входа в сосудистую лауну с прошиванием остающейся части. Далее опухоль резецирована с оставлением ее части, фиксированной к подвздошной кости, с прошиванием.

При контрольной томографии, проведенной на 5-е сутки после операции, забрюшинно справа определялась остаточная ткань опухоли размерами 125 × 81 × 90 мм. Резидуальный фрагмент прилегал к правой подвздошной кости, по ходу подвздошных сосудов, с распространением на переднюю поверхность правого бедра. Признаков экстравазации контрастного препарата не обнаружено (рис. 3).

При плановом гистологическом исследовании морфологическая картина образования

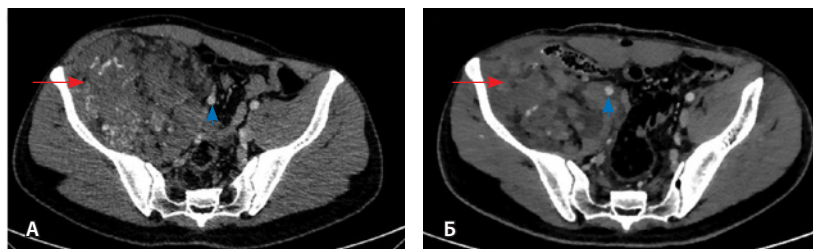


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным внутривенным контрастированием, венозная фаза. **А** – исследование до операции, **Б** – исследование после операции: резидуальный фрагмент образования (красная стрелка) тесно прилежит к подвздошной кости и подвздошным сосудам (головка синей стрелки)

соответствует внутримышечной ангиоме (гемангиоме). Макроскопически удаленный фрагмент образования представлен участками зрелой жировой ткани с фрагментами скелетных мышц, а также многочисленными кистозно расширенными сосудами. В просвете части сосудов – тромботические массы. При микроскопическом исследовании сосудистый компонент разного типа и калибра (крупные, средние и мелкие сосуды преимущественно венозного и капиллярного типов). В просветах крупных сосудов имеются организованные смешанные тромбы, а также скопления эмболизирующего материала. Часть скелетных мышц с дистрофическими изменениями. При иммуногистохимическом исследовании клетки образования не экспрессируют HMB-45 (маркер меланосом).

Обсуждение

Первичные НЗО развиваются из тканей мезодермального происхождения, в частности из кровеносных сосудов, – гемангиомы и гемангиосаркомы, доброкачественная и злокачественная гемангиоперицитомы [4, 5].

Гемангиомы относятся к доброкачественным сосудистым опухолям из пролиферирующих эндотелиальных клеток. Возникновение их возможно в любой части тела – коже, подкожно-жировой клетчатке, мышцах, внутренних органах или костях. Внутримышечная локализация является редкой, на нее приходится до 0,8% всех случаев гемангиом. Порядка 45% внутримышечных гемангиом встречаются в нижних конечностях, 27% – в верхних конечностях [6]. Известен случай крайне редкой локализации гемангиомы в сердце [7]. Согласно некоторым исследованиям, данные образования чаще возникают у женщин, однако подобная корреляция по половому признаку имеется не всегда [8].

Не существует единого мнения об этиологии и патогенезе гемангиом. Обсуждается врожденный



характер заболевания. Согласно другой гипотезе, внутримышечные гемангиомы являются предшественниками подкожных липом, в которых под воздействием гормональных факторов инициируются процессы пролиферации и дифференцировки. Предполагается, что сосудистый компонент возникает в результате травмы и геморрагической трансформации жирового некроза [9].

Внутримышечные гемангиомы содержат в себе в различных соотношениях жир, гладкомышечный компонент, миксоидную строму, тромбы и гемосидерин [8]. В соответствии с гистологической картиной гемангиомы мягких тканей классифицируются на 5 типов: капиллярные, кавернозные, артериовенозные, венозные и смешанные (капиллярный и кавернозный типы). Наиболее часто встречаются капиллярные гемангиомы, с преобладанием в первой декаде жизни. Они локализируются в коже и подкожно-жировой клетчатке и нередко подвергаются спонтанной инволюции. Кавернозные гемангиомы, напротив, локализируются в глубоких тканях и внутримышечно, возникают в более поздних возрастных категориях, не подвергаются спонтанному регрессу и потому требуют хирургического лечения [8, 10].

Клинические проявления и прогноз заболевания вариабельны и зависят в первую очередь от локализации и распространенности процесса. Возможны рецидивы гемангиом. Среди всех типов наибольшую тенденцию к рецидиву имеет смешанный тип (28%), за ним следуют капиллярный и кавернозный типы (20 и 9% соответственно). До 18% пациентов имеют местные рецидивы, до 7% – более одного случая рецидива [11]. До настоящего момента достоверно не выявлено случаев метастазирования внутримышечных гемангиом. Пациенты с внутримышечными гемангиомами могут предъявлять жалобы на патологическое выпячивание и дискомфорт, что обычно ассоциировано с крупными размерами образований. В случае небольших размеров образования симптоматика, как правило, отсутствует. Во многом столь скрытое течение процесса объясняет сравнительно низкие показатели дооперационной диагностики (до 19%) [6]. Локализация в ягодичной области и нижних конечностях по клиническим проявлениям может имитировать вертеброгенный болевой синдром, отдавая тем самым установление верного диагноза [6]. В ряде случаев симптомы могут быть обусловлены невралгической компрессией [12]. К возможным осложнениям относят кровотечение, тромбоз, миосклероз, контрактуры и деформации костно-суставной системы, компрессионное воздействие с нейротрофическими нарушениями.

Спектр диагностических возможностей включает как прямую ангиографию, так и неинвазивные методики (УЗИ, мультиспиральную компьютерную томографию и МРТ). В качестве скринингового метода на этапе первичной диагностики может применяться УЗИ с доплерографией.

По данным КТ гемангиомы представлены мягкоткаными образованиями с неровными контурами, слабо дифференцируемыми на нативных изображениях от скелетных мышц. Паттерн и интенсивность контрастирования варьируют от значительного до слабовыраженного, что коррелирует с размером образования и его гистологическими характеристиками. КТ обладает высокой чувствительностью в обнаружении флеболитов [13]. КТ с внутривенным контрастированием отводится важная роль не только в диагностике забрюшинных образований, но и в периперационном планировании. К преимуществам данного метода относятся доступность и быстрота исследования, высокая воспроизводимость и пространственное разрешение, мультифазность исследования, широкая анатомическая зона покрытия, а также тонкосрезовое сканирование с мультипланарными реконструкциями. Все это в совокупности способствует детальной оценке локализации образования, его морфометрических особенностей (характер и степень накопления контрастного вещества), а также взаимоотношениям с прилежащими органами и магистральными сосудами. Степень васкуляризации образования, оценка питающих и дренирующих сосудов могут сыграть решающую роль в периперационном ведении пациента, послужить причиной отказа от планируемой биопсии образования ввиду высокого риска кровотечения.

В нашем клиническом наблюдении изначально у рентгенологов не было сведений о гистологическом строении образования и заключений по КТ-исследованиям, выполненным в сторонних учреждениях. Однако имелось предыдущее КТ-исследование, выполненное год назад. При проведении КТ-исследования в нашем центре был отмечен рост образования. Не наблюдалось инвазии образования в органы и сосуды брюшной полости, которые были им оттеснены. Не обнаружено и увеличения лимфоузлов брюшной полости. На уровне краниальных отделов образования по его медиальной поверхности прослеживалась несколько утолщенная брюшина, что позволило сделать вывод о забрюшинной локализации образования. Краниальнее образования имелась забрюшинная жировая ткань, которая



отличалась неизменной структурой относительно тяжистых жировых включений в образовании. Отсутствие изменений костных структур, к которым интимно прилегало образование, также указывало на его доброкачественную природу. Однако изначально в силу крупных размеров образования, с учетом роста относительно предыдущего исследования и его неоднородного контрастирования (в частности, в портальную фазу), а также отсутствия видимой границы с подвздошной мышцей сделано предположение о его малигнизации или, что менее вероятно, первично злокачественной природе. Было также выдвинуто предположение о неопуховом генезе образования, то есть наличии ангиодисплазии. Таким образом, основная проблема визуализации вышеописанных изменений заключалась в трудности дифференциальной диагностики между критериями «доброкачественный/злокачественный» и «опухоль/неопухоль» и определении границ образования с мягкими тканями, в частности, подвздошной мышцей.

Высокая разрешающая контрастность МРТ делает данный метод преимущественным в определении границ опухоли и точной локализации относительно мышечно-сухожильных комплексов. По данным МРТ сосудистый компонент гемангиом демонстрирует промежуточную интенсивность сигнала на T1-взвешенном изображении (ВИ) и выраженно гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ. В целом структура образований может быть выражено гетерогенна за счет жирового компонента, продуктов кровоизлияний, фиброзных и гладкомышечных включений. Высокая контрастность T2-ВИ позволяет оценить морфометрические особенности образования: кавернозный тип имеет преимущественно дольчатые контуры, а капиллярный – змеевидную структуру. Растут гемангиомы как экспансивно, отодвигая окружающие ткани, так и инфильтративно и вдоль сосудисто-нервных пучков [13]. В нашем исследовании метод МРТ не применялся, гемангиома показывала экспансивный рост.

Близкое расположение внутримышечных гемангиом к костям приводит к контактными изменениям последних. Методами лучевой диагностики выделяют три типа изменений костных структур – периостальные, кортикальные и медуллярные. Близость расположения образования к кости статически значимо коррелирует с любым типом костной реакции, а размер образования – лишь с медуллярным [14]. Агрессивный тип периостальной реакции и деструкция кортикального слоя могут быть ошибочно приняты за первичную

опухоль кости [6, 15]. Однако эти изменения факультативны: так, в нашем исследовании никаких изменений костных структур отмечено не было.

Дифференцировать гемангиомы необходимо в первую очередь со злокачественными опухолями мягких тканей. Интерес представляет исследование дифференциальной оценки магнитно-резонансной семиотики гемангиом и злокачественных опухолей, проведенное Е.Л. Тео и соавт. [16]. Согласно результатам исследования, статистически значимыми диагностическими критериями для гемангиом оказались следующие: дольчатые контуры, наличие перегородок и центральноориентированных точечных участков выпадения сигнала. Последний феномен может представлять собой перегородки в поперечном сечении, тромбированные сосудистые каналы, быстрый ток крови или кальцинаты. Интенсивность сигнала от гемангиом на T2-ВИ при субъективном анализе и количественной оценке выше, чем от злокачественных образований. Бесконтрастные T1-ВИ в дифференцировке гемангиом и злокачественных опухолей не представляют диагностической значимости.

Заключение

Сосудистые новообразования неорганического происхождения с точки зрения лучевой диагностики обладают зачастую критично схожей семиотикой. На примере описанного в статье клинического наблюдения мы хотели познакомить читателя с возможностями неинвазивных методов диагностики в обследовании пациентов с НЗО, а также продемонстрировать трудности в диагностике одного из вариантов НЗО – внутримышечной гемангиомы.

Таким образом, основная цель диагностической работы при исследовании компьютерных и магнитно-резонансных томограмм должна сводиться к точному определению локализации образования, определению наличия питающих сосудов, а также к оценке изменений соседствующих с образованием структур. Диагностическая работа с пациентами с НЗО должна базироваться не только на детальном исследовании собственной зоны интереса, но и на оценке иных областей, так как иногда схожей семиотикой могут обладать метастазы из других областей тела человека, в том числе не вошедших в область исследования.

Врачам как диагностическим, так и клиническим специальностям следует проявлять настороженность в отношении диагностированных НЗО и иметь осведомленность о вероятности злокачественной природы образования.



Единственным радикальным методом лечения НЗО остается полное иссечение образования в пределах здоровых тканей. Хирургические методы лечения включают как мини-инвазивные (абляция, склеротерапия, лучевая терапия), так и открытые операции, иногда поэтапно дополняющие друг друга. Выбор метода и объема вмешательства, радикальность проводимого лечения обуславливаются во многом локализацией

и распространенностью процесса, которые становятся очевидными на этапе обследования методами неинвазивной диагностики. Данные лучевых методов исследования в обязательном порядке должны быть верифицированы иммуногистохимическим и гистологическим исследованиями для грамотной и своевременной маршрутизации пациента в случае обнаружения злокачественности образования. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на медицинские диагностические и лечебные процедуры, а также публикацию медицинской информации в обезличенной форме, включая изображения, в журнале «Альманах клинической медицины».

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

В.Г. Азнауров – концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных, написание текста; А.А. Коваленко – сбор и обработка данных, написание текста; В.С. Широков – сбор и обработка данных, редактирование текста; Г.Г. Кармазановский – концепция и дизайн статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Каганов ОИ, Самойлов КВ, Попова ТФ, Сомов АН, Дудко СМ, Довыборов АО. Результаты хирургического лечения больных с диагнозом опухоль забрюшинного пространства. Известия Самарского научного центра РАН. 2015;17(2–3):529–533. [Kaganov OI, Samoylov KV, Popova TF, Somov AN, Dudko SM, Dovyborov AO. [Results of surgical treatment the patients with the diagnosis of retroperitoneal tumor]. Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2015;17(2–3):529–533. Russian.]
- Самудунов БТ. Неорганные опухоли забрюшинного пространства (Обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2018;18(2):140–144. [Samudunov BT. [Retroperitoneal extra-organ tumors (Review)]. Herald of Kyrgyz-Russian Slavic University. 2018;18(2):140–144.]
- Егорова ЕА, Шапошникова ЕА, Лежнев ДА, Клейменова ЕП, Бажин АВ, Смысленова МВ, Трутень ВП. Случай агрессивной ангиомиксомы. Дифференциальная диагностика забрюшинных неорганных опухолей (обзор литературы с собственным клиническим наблюдением). Клиническая практика. 2020;11(3):95–101. doi: 10.17816/clinpract33429. [Egorova EA, Shaposhnikova EA, Lezhnev DA, Kleymenova EP, Bazhin AV, Semenova MV, Truten VP. [A case of aggressive angiomyxoma. Differential diagnosis of abandoned nonorgan organ tumors (literature review with their own clinical observations)]. Journal of Clinical Practice. 2020;11(3):95–101. Russian. doi: 10.17816/clinpract33429.]
- Ahn KS, Han HS, Yoon YS, Kim HH, Lee TS, Kang SB, Cho JY. Laparoscopic resection of nonadrenal retroperitoneal tumors. Arch Surg. 2011;146(2):162–167. doi: 10.1001/archsurg.2010.342.
- Мимоход АА, Знаменский АА, Сон АИ. Современные взгляды на неорганные образования забрюшинного пространства. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017;(4-2):45–53. [Mimokhod AA, Znamenskiy AA, Son AI. [Modern views at retroperitoneal formations]. Kremlin Medicine Journal. 2017;(4-2):45–53. Russian.]
- Li Y, Chou K, Xiong J, Zhu W, Yu M. Easily misdiagnosed intramuscular hemangioma: a case report. J Int Med Res. 2020;48(12):300060520966897. doi: 10.1177/0300060520966897.
- Sotoda Y, Hirooka S, Kohi M, Orita H, Mori M. Intramuscular hemangioma in the right ventricle. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2008;56(2):85–87. doi: 10.1007/s11748-007-0197-4.
- Pourbagher A, Pourbagher MA, Karan B, Ozkoc G. MRI manifestations of soft-tissue haemangiomas and accompanying reactive bone changes. Br J Radiol. 2011;84(1008):1100–1108. doi: 10.1259/bjr/58308513.
- DeGiovanni JC, Simmonds J, Lang-Orsini M, Lee A. Recurrent Intramuscular Hemangioma (Infiltrating Angiolipoma) of the Lower Lip: A Case Report and Review of the Literature. Ear Nose Throat J. 2022;101(5):306–311. doi: 10.1177/0145561320957759.
- Кротов ГО, Гонтаренко ВН, Маховская ЕА. Гемангиома мягких тканей: лучевая семиотика и сопутствующие костные изменения. Russian Electronic Journal Of Radiology. 2019;9(4):202–207. doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-202-207. [Krotov GO, Gontarenko VN, Makhovskaya EA. [Soft tissue hemangioma: radiological findings and related bone changes]. Russian Electronic Journal Of Radiology. 2019;9(4):202–207. doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-202-207.]
- Wu JL, Wu CC, Wang SJ, Chen YJ, Huang GS, Wu SS. Imaging strategies in intramuscular haemangiomas: an analysis of 20 cases. Int Orthop. 2007;31(4):569–575. doi: 10.1007/s00264-006-0229-1.
- Niu X, Hu Y, Zha G, Hu J, Yi J, Xiao L. Posterior interosseous nerve syndrome secondary to compression by an intramuscular hemangioma. Muscle Nerve. 2019;60(1):E5–E6. doi: 10.1002/mus.26506.
- Pattamapaspong N, Peh WC, Shek TW. Imaging of intramuscular haemangiomas of the extremities. Singapore Med J. 2020;61(3):122–128. doi: 10.11622/smedj.2020030.
- Ly JQ, Sanders TG, Mulloy JP, Soares GM, Beall DP, Parsons TW, Slabaugh MA. Osseous



change adjacent to soft-tissue hemangiomas of the extremities: correlation with lesion size and proximity to bone. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(6):1695–1700. doi: 10.2214/ajr.180.6.1801695.

15. Yeh YL, Yeh SI, Cheng CT. Intramuscular hemangioma causing periosteal reaction and cortical hypertrophy misdiagnosed as osteoid osteoma. *Int J Surg Case Rep.* 2017;34:106–109. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.03.013.

16. Teo EL, Strouse PJ, Hernandez RJ. MR imaging differentiation of soft-tissue hemangiomas from malignant soft-tissue masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1623–1628. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741623.

The diagnosis of retroperitoneal tumors from a radiologist perspective: a case report of a giant intramuscular hemangioma in a 23-year old patient

V.G. Aznaurov¹ • A.A. Kovalenko¹ • V.S. Shirokov^{1,2} • G.G. Karmazanovsky^{1,3}

Primary retroperitoneal tumors are a heterogeneous group of neoplasms with a prevalence of 0.02 to 1%. The results of diagnostic visualization of such tumors are usually ambiguous due to their diversity and similar radiological semiotics of malignant and benign tumor types. The paper describes a rare case of the diagnosis and management of a patient with one of retroperitoneal tumor, i.e. a giant intramuscular hemangioma.

A 23-year old male patient was referred with complaints of episodic pains in the right inguinal area for 7–8 years. The multiaxial computed tomography showed a mass of 145 × 125 × 125 mm located in the trunk and pelvis, and spreading to the right thigh. The tumor structure was markedly heterogeneous and contained calcinates, adipose tissue, soft tissue and vascular components. The mass showed a heterogeneous contrast accumulation, with predominant delayed-phase enhancement. The tumor was surgically resected, with the histological investigation characteristic of intramuscular hemangioma.

Rare retroperitoneal tumors are always challenging in the interpretation of the results of diagnostic visualization. Since their various types have similar radiological semiotics, the differential diagnosis is often impossible. Therefore, the main diagnostic issue should be the exact localization of the neoplasm, identification of the feeding vessels, and the assessment of the adjacent tissue abnormalities.

Key words: retroperitoneal tumor, intramuscular hemangioma, computed tomography

For citation: Aznaurov VG, Kovalenko AA, Shirokov VS, Karmazanovsky GG. The diagnosis of retroperitoneal tumors from a radiologist perspective: a case report of a giant intramuscular hemangioma in a 23-year old patient. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(4): 246–252. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-029.

Received 19 June 2023; revised 26 September 2023; accepted 28 September 2023; published online 4 October 2023

Vladimir G. Aznaurov – MD, PhD, Research Fellow, Radiologist, Radiology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-9439>
✉ Ul. Bol'shaya Serpukhovskaya 27, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: vaznaurov@ya.ru

Anastasia A. Kovalenko – Resident Physician, Radiology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8276-3594>.
E-mail: nastua_kovalenko@mail.ru

Vadim S. Shirokov – Radiologist, Radiology Department^{1,2}; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>. E-mail: vadimshirokov@yandex.ru

Grigory G. Karmazanovsky – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Radiology Department¹; Professor, Chair of Radiology, Medical and Biological Faculty³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>.
E-mail: karmazanovsky@yandex.ru

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for medical diagnostic and treatment procedures, as well as for the publication of his medical information in an anonymized form, including images, in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

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

Authors' contributions

V.G. Aznaurov, the paper concept and design, data collection and management, text writing; A.A. Kovalenko, data collection and management, text writing; V.S. Shirokov, data collection and management, text editing; G.G. Karmazanovsky, the paper concept and design, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky; ul. Bol'shaya Serpukhovskaya 27, Moscow, 117997, Russian Federation

²Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; ul. Novogireevskaya 1–1, Moscow, 111123, Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клинический случай гангренозной пиодермии – тяжелого внекишечного проявления болезни Крона

Губонина И.В.¹ • Гриневич В.Б.¹ • Рамазанова С.Р.¹ • Петрачков С.А.¹ • Бутрин Я.Л.¹

Гангренозная пиодермия – редкий нейтрофильный дерматоз, который ассоциируется с рядом иммуноопосредованных заболеваний, наиболее часто – с воспалительными заболеваниями кишечника и ревматоидным артритом. Несмотря на значительные успехи в терапии воспалительных заболеваний кишечника, в рутинной медицинской практике остается нерешенной проблема мультидисциплинарного ведения пациентов с внекишечными манифестациями. В статье приведено клиническое наблюдение пациентки 32 лет, у которой развилось жизнеугрожающее внекишечное проявление болезни Крона – гангренозная пиодермия. Поздняя диагностика болезни Крона,

недооценка активности воспаления в кишечнике и, соответственно, отсутствие патогенетического лечения стали причинами возникновения гангренозной пиодермии и ее неконтролируемого течения. Несвоевременная оценка кожной гнойной раны как внекишечного проявления болезни Крона привела к отсрочке необходимого иммуносупрессивного лечения. Пациентке потребовалось проведение интенсивного курса системных глюкокортикостероидов, быстрое подключение терапии ингибитором фактора некроза опухоли альфа и хирургическое лечение – циркулярная аутодермопластика.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, внекишечные проявления, гангренозная пиодермия, аутодермопластика

Для цитирования: Губонина ИВ, Гриневич ВБ, Рамазанова СР, Петрачков СА, Бутрин ЯЛ. Клинический случай гангренозной пиодермии – тяжелого внекишечного проявления болезни Крона. Альманах клинической медицины. 2023;51(4):253–258. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-028.

Поступила 15.08.2023; доработана 17.09.2023; принята к публикации 20.09.2023; опубликована онлайн 04.10.2023

Гангренозная пиодермия (ГП) – редкий нейтрофильный дерматоз, характеризующийся быстро развивающимися болезненными язвами с размытыми границами и периферической эритемой [1]. Заболевание может проявляться как одиночное поражение, обычно в месте травмы, либо в виде нескольких одновременно возникших гнойных очагов на коже; у пациентов с ГП может наблюдаться хроническое рецидивирующее течение или самостоятельно обратимое заболевание. В настоящее время ГП представляется процессом аутовоспаления в результате дефекта врожденного иммунного ответа, как правило, в отсутствие инфекционного триггера [2]. Достаточно давно известна ассоциация ГП с другими иммуноопосредованными болезнями – воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) или ревматологическими заболеваниями. По данным эпидемиологических исследований, ГП встречается у 0,4–2,6% пациентов с ВЗК, с чуть большей распространенностью при болезни Крона (БК), чем при язвенном колите [2, 3].

Современные консенсусы по лечению больных с ВЗК указывают на необходимость мультидисциплинарного ведения пациентов, имеющих внекишечные проявления, однако в практической медицине такой подход реализуется лишь в специализированных учреждениях. Целью данной статьи было описание случая тяжелой ГП в результате недооценки активности течения БК и, вследствие этого, неадекватного патогенетического лечения. Описан комплексный

(терапевтический и хирургический) подход к ведению пациентки, страдающей ГП на фоне БК.

Клиническое наблюдение

Пациентка Э., 32 года, находилась в клинике термических поражений и пластической хирургии и во 2-й клинике терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 19 октября по 25 ноября 2021 г. При поступлении зарегистрированы жалобы на интенсивную боль в области гнойной раны на правой голени, на разлитую боль в животе, метеоризм, жидкий стул до 4–6 раз в сутки без видимых патологических примесей, выраженную общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2018 г. на фоне эмоционального стресса возникли периодическая спастическая боль в животе, метеоризм, тенезмы, послабление стула с примесью слизи до 10 раз в сутки, тошнота и однократная рвота, выраженная слабость. Через месяц от первых симптомов появились примесь крови в стуле и боль в мелких суставах кистей. Пациентка была госпитализирована в инфекционную больницу по месту жительства (Республика Ингушетия), где была исключена острая кишечная инфекция и выполнена видеокOLONOSкопия, при которой выявлена картина язвенного колита с тотальным поражением толстой кишки и высокой степенью активности. Рекомендована плановая консультация гастроэнтеролога. Пациентка рекомендации не выполняла, к гастроэнтерологу не обращалась. Вышеперечисленная симптоматика стихала и усиливалась в периоды выраженного эмоционального напряжения.



В ноябре 2020 г. присоединились жалобы на боль в правой кисти, в области IV–V пястных костей. Обратилась к травматологу, при осмотре диагностирована флегмона кисти, проводилось неоднократное вскрытие и дренирование флегмоны, антибактериальная терапия с кратковременным положительным эффектом в виде уменьшения отека и отделяемого. В последующие два месяца была двукратно госпитализирована в Центральную районную больницу (г. Малгобек) в связи с возобновлением жалоб на боль, отек, наличие раны правой кисти с серозным отделяемым, а также повышение температуры тела до фебрильных цифр. Кроме того, усугубился болевой абдоминальный синдром, наблюдались тенезмы, нарушение характеристик стула в виде кашицеобразной консистенции с примесью слизи и крови. Повторно выполнено вскрытие, санация и дренирование флегмоны правой кисти. При посеве отделяемого из раны выявлены *Staphylococcus aureus*⁺⁺, *Streptococcus pyogenes*⁺, *Candida albicans*⁺⁺⁺, проведена интенсивная антибактериальная и противомикотическая терапия (итраконазол, ципрофлоксацин, ванкомицин), дезинтоксикационная терапия, а по поводу болевого абдоминального синдрома – спазмолитическое лечение, однако положительной динамики со стороны раны кисти не наблюдалось.

В январе 2021 г. в связи с неэффективностью вышеуказанного лечения направлена в специализированное хирургическое отделение Ставропольской краевой клинической больницы. Помимо лечения флегмоны правой кисти (остеонекрэктомия, пластика дефекта кожи правой кисти, антибактериальная терапия) была проведена оценка кишечной симптоматики. Выполнена видеокOLONOSКОПИЯ, при которой от ректосигмоидного отдела и проксимальнее определялись множественные глубокие изъязвления по типу афт, покрытые фибрином, с умеренной тенденцией к слиянию, с формированием грануляционной ткани полиповидного типа (по заключению – множественные сливающиеся изъязвления сигмовидной кишки с признаками БК в фазе язв; гистологическое исследование биоптатов толстой кишки – картина язвенного колита умеренной степени активности с дисплазией эпителия низкой степени). По данным лабораторных исследований наблюдалась анемия средней степени тяжести (гемоглобин 78 г/л, эритроциты $2,2 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз (тромбоциты 689×10^9 /л), гипопропротеинемия (общий белок 50,3 г/л). Выписана с основным диагнозом: хронический гнойный артрит V пястно-фалангового сустава в фазе обострения, хронический гнойный тендовагинит сухожилий сгибателей и разгибателей V пальца, сгибателя IV пальца, хронический остеомиелит V пястной кости в фазе обострения, гнойно-некротическая рана с дефектом кожи правой кисти. Состояние после вскрытия флегмоны правой кисти. Риск восходящей инфекции. Сопутствующий диагноз: болезнь Крона, про-светная форма, стадия афт, тяжелое течение с внекишечными проявлениями (гнойно-некротическая рана правой кисти). Синдром мальабсорбции (гипоальбуминемия,

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767> ✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация. E-mail: giv70@bk.ru

Гриневич Владимир Борисович – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>. E-mail: grinevich_vb@bk.ru

Рамазанова Сильвия Рамазановна – клинический ординатор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)¹. E-mail: silviamazanowa@yandex.ru

Петрачков Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры термических поражений¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0460-6790>. E-mail: spetrachkov74@yandex.ru

Бутрин Ярослав Любомирович – канд. мед. наук, помощник начальника клиники (термических поражений и пластической хирургии) по лечебной работе кафедры термических поражений¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-8578>. E-mail: butrin_ial@mail.ru

дефицит железа, дефицит массы тела). Анемия средней степени тяжести. Дисметаболическая кардиомиопатия. Рекомендовано: месалазин 4 г/сут, азатиоприн 100 мг/сут, витамин D 2000 ЕД/сут, препараты железа, ребамипид 300 мг/сут, комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона 3 таб/сут. Рекомендовано выполнение компьютерной томографической энтерографии в плановом порядке по месту жительства.

В апреле 2021 г. в связи с сохранением жалоб на послабление стула и боли в животе проконсультирована гастроэнтерологом по месту жительства, рекомендовано лечение: месалазин 1000 мг/сут, ректальные суппозитории месалазина 2 г/сут, комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона 2 таб/сут, полиферментный препарат (панкреатин 6000 и бычья желчь). На фоне проводимой терапии улучшения состояния не отмечала. Обращает на себя внимание отсутствие приема азатиоприна на данном этапе лечения (причина отмены в медицинской документации отсутствует, пациентка также затруднялась вспомнить).

В октябре 2021 г. в средней трети правой голени появилась рана после расчеса, с течением времени развился отек, гиперемия вокруг раны, появились дополнительные свищевые ходы, гнойное отделяемое (рис. 1).

11 и 15 октября 2021 г. в Малгобекской центральной районной больнице производились вскрытия флегмоны правой голени, некрэктомии, санации гнойного очага. Несмотря на данные мероприятия, а также медикаментозное лечение (цефтриаксон, метронидазол, инфузионная терапия) заживления раны не происходило.

19 октября 2021 г. (через 18 дней после появления первых признаков кожного поражения) была госпитализирована в клинику термических поражений и пластической хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова для санации гнойной раны и оперативного восстановления кожного покрова.

При поступлении сбор жалоб и анамнеза затруднены из-за выраженного болевого синдрома в области правой голени. При осмотре правой голени (рис. 2) по передненаружной поверхности в средней трети определяется рана размерами 18 см по продольной оси и 21 см по поперечной оси конечности. Края раны подрыты, представлены кожным покровом с некротическими изменениями: синюшные, без тургора, без чувствительности. Ширина кожного края с сомнительной жизнеспособностью – 1–1,5 см, что соответствует глубине карманов. Дно раны – гнойно-некротические ткани с обильными отложениями фибрина и участками влажного некроза, грануляционная ткань выжжена плохо, темно-красная. Отделяемое скудное, гнойное. Манипуляции в ране крайне болезненны. Выполнен туалет раны, обработка антисептиком, повязка с гелем (0,1% ундециленовый амидопропил-бетаин; 0,1% полиаминопропила бигуанид (полигексанид)).

При поступлении выполнена вторичная хирургическая обработка раны: удалены нежизнеспособные участки кожи

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 191044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация



и большая часть некротических тканей в глубине раны. Последующие 5 дней выполнялись ежедневные перевязки с целью санации раны и наблюдения за динамикой раневого процесса с настороженностью в отношении возможных аррозивных кровотечений и обнажения костной ткани. Несмотря на проводимые мероприятия, включая антибактериальное, антимикотическое, инфузионное лечение, положительной динамики не наблюдалось: отмечалась продолжающаяся, значительная по объему, гибель подкожно-жировой клетчатки, которая удалялась механически. Для санации раны использовалась ультразвуковая кавитация. На 3-й день после поступления, учитывая наличие частого (до 7 раз в день) жидкого зловонного стула без патологических примесей, боль в животе, выраженное вздутие живота, а также анамнестические данные о наличии ВЗК, проконсультирована гастроэнтерологом клиники 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Установлен диагноз: болезнь Крона в форме колита, хроническое непрерывное течение, высокая активность с внекишечным проявлением в виде гангренозной пиодермии правой голени. Осложнения: анемия смешанного генеза (железодефицитная и хронических заболеваний), легкой степени. Были исключены следующие состояния и заболевания: *C. difficile*-ассоциированный колит, синдром Свита, АНЦА-ассоциированные васкулиты, переменный иммунодефицит человека, туберкулез. Назначено лечение: метилпреднизолон 400 мг/сут с постепенным снижением и на 7-й день переходом на пероральный прием (метилпреднизолон 40 мг/сут); метронидазол 2000 мг/сут внутривенно, антисекреторная, обезболивающая, железозамещающая и симптоматическая терапия. После удаления значимых объемов некротических тканей на рану был наложен аппарат NPWT (англ. Negative pressure wound therapy – лечение ран отрицательным давлением) в переменном режиме с показателями 120/80 мм рт. ст. На 3-й день от начала терапии системными стероидами отмечена четкая положительная динамика в виде нормализации частоты и характеристик стула, уменьшения метеоризма и боли в животе, снижения уровня С-реактивного белка с 18,3 до 0,58 мг/л. Через 3 недели от поступления в отдельных участках дна раны правой голени появились островки грануляционной ткани, отмечен процесс эпителизации от краев (рис. 3).

К 16 ноября 2021 г. удалось очистить рану от наложений фибрина, ликвидировать «гнойные карманы», подготовить грануляции к оперативному восстановлению кожного покрова и выполнить аутодермопластику расщепленными перфорированными трансплантатами на площади 1,5% поверхности тела (рис. 4). Терапия на момент трансплантации: метилпреднизолон 40 мг/сут, метронидазол 1000 мг/сут, месалазин 4 г/сут, омепразол 40 мг/сут.

В связи с отсутствием данных о возможности назначения иммуносупрессоров при трансплантации кожного лоскута и учитывая тяжелое течение БК, была инициирована

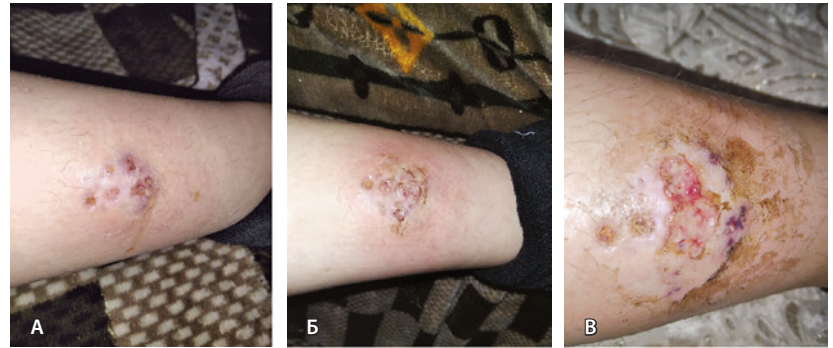


Рис. 1. Динамика развития гнойной раны правой голени: А – 1 октября 2021 г.; Б – 3 октября 2021 г.; В – 5 октября 2021 г.

терапия генно-инженерными биологическими препаратами – инфликсимаб 300 мг внутривенно капельно в режиме 0, 2, 6-я неделя (расчет дозы – 5 мг/кг на инфузию). Первая инфузия выполнена 24 ноября 2022 г. (через 8 дней от момента аутодермопластики).

С ноября 2021 по октябрь 2022 г. (пациентка прослежена на эту дату) проведен полный индукционный курс инфликсимаба с переходом на поддерживающее лечение в режиме 300 мг каждые 8 недель, системные глюкокортикостероиды (ГКС) полностью отменены. На фоне проводимого лечения сохраняется клиническая ремиссия БК, купированы анемия и латентный железодефицит, отмечена нормализация количества тромбоцитов, уровня белков крови и С-реактивного белка. Контрольное исследование эндоскопической активности БК откладывалось по семейным обстоятельствам пациентки. На правой голени (рис. 5) – оперативно восстановленный рубцово-измененный кожный покров, плотно спаянный с подлежащими тканями, не ограничивающий движения, без признаков мацерации, изъязвления и гипертрофического роста.



Рис. 2. Гнойная рана правой голени при поступлении в клинику Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (19 октября 2021 г.)



Рис. 3. Динамика заживления очага гангренозной пиодермии через 3 недели от поступления (11 ноября 2021 г.)



Рис. 4. Состояние после аутодермопластики расщепленными перфорированными трансплантатами (21 ноября 2021 г.)



Рис. 5. Вид конечности 25 января 2022 г. (спустя 2 месяца после аутодермопластики)

Обсуждение и заключение

ГП остается одним из самых сложных для диагностики и лечения дерматологических заболеваний. Классическим считается появление изменений на коже после незначительной травмы (чаще на нижней конечности), в результате которой образуется нежная воспалительная папула, узелок или пустула, которая быстро разрушается в течение нескольких дней и превращается в некротическую язву.

По данным некоторых исследований, до 50% пациентов с ГП имеют второе сопутствующее основное иммуноопосредованное заболевание [4], в то время как другие исследователи обнаруживали такие ассоциации с несколько меньшей частотой [5]. При ведении пациентов с впервые выявленной ГП необходим тщательный сбор анамнеза и оценка возможного наличия сопутствующих факторов риска, включая ВЗК, аутоиммунные формы артритов или злокачественные новообразования.

Постановка диагноза ГП может быть сложной задачей из-за вариабельности клинических проявлений, в том числе сходства ГП с другими инфекционными заболеваниями. J. McMahon и соавт. в качестве причины запоздалого и неверного лечения ГП называют также отсутствие гистопатологических и лабораторных критериев [6].

Описанный нами клинический случай демонстрирует неверную тактику хирургического лечения ГП на догоспитальном этапе: неоднократные вскрытия, санации и некрэтомии без учета активности основного заболевания – ВЗК. В свою очередь, необходимо отметить длительное (с 2018 по 2021 г.)

отсутствие адекватного патогенетического лечения БК высокой активности. Пациентка получала препараты месалазина перорально и ректально в различных дозировках без эффекта. В современных международных и российских рекомендациях по лечению БК указывается, что препараты месалазина не могут применяться для лечения активной БК [7, 8]. В остальных случаях средства для индукции ремиссии включают системные и топические ГКС в комбинации с иммуносупрессорами, генно-инженерные биологические препараты, а также антибиотики [7, 9]. Таким образом, в описанном в настоящей статье наблюдении у пациентки в течение 3 лет отсутствовало лечение, соответствующее локализации и тяжести активности БК, что привело к двум эпизодам тяжелой, жизнеугрожающей ГП как внекишечного проявления БК, а также к осложнениям в виде анемии, мальабсорбции и угрозе сепсиса.

Учитывая общепринятое представление о ГП как об иммуноопосредованном заболевании, основной целью терапии служит остановка воспалительного процесса с помощью иммуносупрессии [10, 11]. Исторически лечение ГП проводится с помощью системных ГКС. У нашей пациентки использовалась следующая схема лечения системными ГКС: метилпреднизолон 400 мг/сут с постепенным снижением и на 7-й день переходом на пероральный прием (метилпреднизолон 40 мг/сут). В литературе и в национальных руководствах не описаны детальные рекомендации по дозировке системных ГКС при ГП. Решение по дозировке и режиму применения должно учитывать особенности конкретного пациента и клиническую картину заболевания. Опубликованы результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования, где циклоспорин рассматривается как альтернатива терапии ГКС [12]. В описанном нами клиническом наблюдении положительная динамика со стороны желудочно-кишечного тракта и раны голени была получена только после подключения вышеуказанных доз системных ГКС, а последующее сохранение клинической ремиссии БК и приживление кожного трансплантата произошло на фоне применения ингибитора фактора некроза альфа – инфликсимаба. Фактически проведено только одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование II фазы, целью которого была оценка безопасности и эффективности инфликсимаба для лечения ГП [13], при этом достаточно публикаций о клинических случаях использования инфликсимаба при ГП, в том числе местного применения [14].

В настоящее время не существует валидированного показателя результатов эффективного лечения ГП. Это существенно затрудняет проведение



контролируемых клинических испытаний и разработку четких алгоритмов терапевтических и хирургических подходов при этой патологии. В связи с этим мы считаем публикации отдельных клинических случаев успешной терапии ГП полезными для накопления опыта ведения пациентов с этим сложным заболеванием.

В представленном нами наблюдении достигнуто полное купирование клинических проявлений БК на фоне терапии системными ГКС и присоединения генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб). Помимо проведения консервативной терапии тяжелое течение ГП обусловило необходимость

поэтапного хирургического лечения, включая трансплантацию кожного лоскута (аутодермопластику). Следует отметить, что адекватный контроль активности ВЗК не может быть ограничен только купированием клинической картины, необходимо проведение контрольного исследования эндоскопической, гистологической и, при необходимости, радиологической (магнитно-резонансная томография) активности заболевания. Максимальное соответствие принципам стратегии «лечения до достижения цели» (англ. treat to target) [7, 8] позволяет в дальнейшем избежать прогрессирования кишечных и внекишечных проявлений, а также осложнений болезни Крона. ©

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

Участие авторов

И.В. Губонина и С.А. Петрачков – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.Б. Гриневиц, С.Р. Рамазанова и Я.Л. Бутрин – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Wang EA, Mavarakis E. The rapidly evolving lesions of ulcerative pyoderma gangrenosum: a timeline. *Int J Dermatol*. 2018;57(8):983–984. doi: 10.1111/ijd.14058.
- Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Crosti C. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;162(1):100–107. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04201.x.
- Rogier G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.
- Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, Noe MH, Tsiras WG, Lockwood SJ, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M, Mostaghimi A. The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol*. 2018;154(4):409–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5978.
- Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1244–1250. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x.
- McMahon J, Lowe T, Koppel DA. Necrotizing soft tissue infections of the head and neck: case reports and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(1):30–37. doi: 10.1067/moe.2003.15.
- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА, Варданян АВ, Нанаева БА, Адамян ЛВ, Драпкина ОМ, Намазова-Баранова ЛС, Разумовский АО, Ревизишли АШ, Хатьков ИЕ, Шабунин АВ, Ливзан МА, Сажин АВ, Тимербулатов ВМ, Хлынова ОВ, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Александров ТЛ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Аносов ИС, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Болихов КВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Долгушина АИ, Жигалова ТН, Каграманова АВ, Кашников ВН, Князев ОВ, Костенко НВ, Ликотов АА, Ломакина ЕЮ, Лоранская ИД, Макачук ПА, Мингазов АФ, Москалев АИ, Назаров ИВ, Никитина НВ, Одинцова АХ, Омеляновский ВВ, Осипенко МФ, Ощепков АВ, Ситкин СИ, Скалинская МИ, Сурков АН, Сушков ОИ, Тарасова ЛВ, Успенская ЮБ, Фролов СА, Чашкова ЕЮ, Шифрин ОС, Щербатова ОВ, Щукина ОБ, Шкурко ТВ, Павленко ВВ, Полуэктова ЕА, Родоман ГВ, Сегаль АМ. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
- [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, Reshetov IV, Maev IV, Belousova EA, Vardanyan AV, Nanaeva BA, Adamyan LV, Drapkina OM, Namazova-Baranova LS, Razumovsky AY, Revishvili AS, Khatkov IE, Shabunin AV, Livzan MA, Sazhin AV, Timerbulatov VM, Khlynova OV, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Aleksandrov TL, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Anosov IS, Bakulin IG, Barysheva OYu, Bolikhov KV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Dolgushina AI, Zhigalova TN, Kagramanova AV, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Likotov AA, Lomakina EY, Loranskaya ID, Mingazov AF, Moskaev AI, Nazarov IV, Nikitina NV, Odintsova AN, Omelyanovsky VV, Osipenko MF, Oshchepkov AV, Pavlenko VV, Poluektova EA, Rodoman GV, Segal AM, Sitkin SI, Skalinskaya MI, Surkov AN, Sushkov OI, Tarasova LV, Uspenskaya YU, Frolov SA, Chashkova EYu, Shifrin OS, Shcherbakova OV, Shchukina OB, Shkurko TV, Makarchuk PA. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2023;22(3):10–49. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.]
- 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):254–266. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijj131.
9. 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, Myrelid 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/ijj180.
 10. Goodarzi H, Sivamani RK, Garcia MS, Wehrli LN, Craven H, Ono Y, Maverakis E. Effective Strategies for the Management of Pyoderma Gangrenosum. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(5):194–199. doi: 10.1089/wound.2011.0339.
 11. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):191–211. doi: 10.2165/11595240-000000000-00000.
 12. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, Mason JM, Walton S, Johnston GA, Williams HC; UK Dermatology Clinical Trials Network's STOP GAP Team. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h2958. doi: 10.1136/bmj.h2958.
 13. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55(4):505–509. doi: 10.1136/gut.2005.074815.
 14. Чашкова ЕЮ, Шедоева ЛР, Ченкели ЛГ, Пак ВЕ. Опыт локального применения инфликсимаба при гангренозной пиодермии. *Практическая медицина*. 2014;1(77):125–127. [Chashkova EYu, Shedoeva LR, Chkhenskeli LG, Pak VE. [Experience of the local using of infliximab in pyoderma gangrenosum]. *Practical Medicine*. 2014;1(77):125–127. Russian.]

A clinical case of pyoderma gangrenosum as a severe extraintestinal manifestation of Crohn's disease

I.V. Gubonina¹ • V.B. Grinevich¹ • S.R. Ramazanov¹ • S.A. Petrachkov¹ • Ya.L. Butrin¹

Pyoderma gangrenosum is a rare neutrophilic dermatosis associated with a number of immune-mediated disorders, most frequently with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. Despite significant success in the treatment in inflammatory bowel disease, the problem of multidisciplinary management of patients with extraintestinal manifestations in routine medical practice remains unsolved. The paper presents a clinical case of a 32-year old female patient with a life-threatening extraintestinal manifestation of Crohn's disease, i.e. pyoderma gangrenosum. Late diagnosis of Crohn's disease, underestimation of the inflammation activity in the gut and respective lack of disease-modifying treatment were the reasons for the occurrence of pyoderma gangrenosum and its uncontrolled course. The untimely diagnosis of the skin purulent wound as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease has led to delay in the

immunosuppressive therapy required. The patient needed an intensive course of systemic glucocorticosteroids, prompt addition of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor and surgery as a circulatory autodermplasty.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, pyoderma gangrenosum, autodermplasty

For citation: Gubonina IV, Grinevich VB, Ramazanov SR, Petrachkov SA, Butrin Ya L. A clinical case of pyoderma gangrenosum as a severe extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(4):253–258. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-028.

Received 15 August 2023; revised 17 September 2023; accepted 20 September 2023; published online 4 October 2023

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consents to the publication of personal medical information in an anonymized form and photos in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

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

Authors' contributions

I.V. Gubonina and S.A. Petrachkov, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; V.B. Grinevich, S.R. Ramazanov, and Ya.L. Butrin, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Irina V. Gubonina – MD, PhD, Associate Professor, 2nd Chair of Therapy (Postgraduate Training)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>
✉ Ul. Akademika Lebedeva 6Zh, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. E-mail: giv70@bk.ru

Vladimir B. Grinevich – MD, PhD, Professor, Head of 2nd Chair of Therapy (Postgraduate Training)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>. E-mail: grinevich_vb@bk.ru

Silviya R. Ramazanov – Resident Physician, 2nd Chair of Therapy (Postgraduate Training)¹. E-mail: silviaramazanowa@yandex.ru

Sergey A. Petrachkov – MD, PhD, Senior Lecturer, Chair of Thermal Lesions¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0460-6790>. E-mail: spetrachkov74@yandex.ru

Yaroslav L. Butrin – MD, PhD, Assistant to Chief of the Clinic (Thermal Lesions and Plastic Surgery) for the Clinical Work, Chair of Thermal Lesions¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-8578>. E-mail: butrin_ial@mail.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; ul. Akademika Lebedeva 6Zh, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

