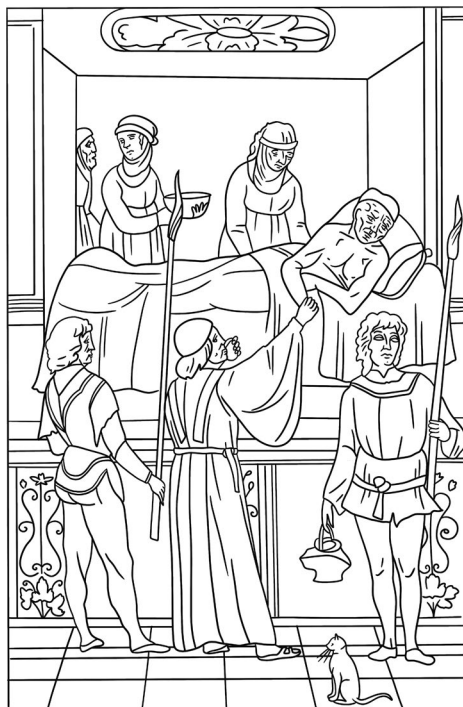


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
2.2023

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)
j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 22.02.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 11 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

2.2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы гастроэнтерологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher's address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)
j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 22.02.2023

Format 60×90 1/8. The total circulation
is 11 000 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

2.2023

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of gastroenterology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL ARTICLE

А.И. Парфенов
Боль в животе

113 Asfold I. Parfenov
Abdominal pain

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Д.С. Бордин, И.Н. Войнован, А.С. Сарсенбаева,
О.В. Зайцев, Р.А. Абдулхаков, Н.В. Бакулина,
И.Г. Бакулин, М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан,
С.А. Алексеенко, Л.В. Тарасова, Г.Н. Тарасова,
П.О. Богомолов, И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
С.Р. Абдулхаков, Б.Д. Старостин, Н.В. Баканова,
А.Г. Кононова, С.В. Колбасников, Е.Л. Бувеева,
L. Moreira, F. Megraud, C. O'Morain, O. Perez Nyssen,
J.P. Gisbert от имени научного комитета
и исследователей Hp-EuReg

Эффективность эмпирических схем эрадикационной
терапии *Helicobacter pylori* с фуразолидоном в России:
результаты Европейского регистра по лечению
Helicobacter pylori (Hp-EuReg) 

И.В. Маев, А.И. Левченко, Ю.С. Галеева,
Д.Н. Андреев, Ю.В. Осипенко, Д.С. Бордин, Е.Н. Ильина
Сравнительный анализ кишечной микробиоты
у больных с экзокринной недостаточностью
поджелудочной железы различной степени тяжести

Е.В. Бауло, Н.И. Белостоцкий, О.В. Ахмадуллина,
С.Р. Дбар, С.В. Быкова, А.И. Парфенов
Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность
дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением
мембранного пищеварения

Т.А. Савельева, А.А. Пономаренко,
Ю.А. Шелыгин, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев,
А.Н. Логинова, Д.Ю. Пикун, Е.П. Гончарова,
А.А. Ликотов, О.А. Майновская, А.С. Цуканов
Течение и клинические проявления синдрома
Пейтца–Егерса в российской популяции

А.А. Селянина, А.И. Долгушина, А.С. Кузнецова,
В.В. Генкель, Е.Р. Олевская, К.В. Никушкина,
А.О. Хихлова
Особенности состояния слизистой оболочки верхних
отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов
с атеросклерозом мезентериальных артерий

Е.А. Черкасова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова,
А.В. Ягупова, Т.А. Ивенская, А.В. Глива
Повреждение печени у детей и подростков с впервые
выявленной целиакией: клинико-анамнестические,
серологические и морфологические
закономерности 

О.В. Гаус, М.А. Ливзан
Фенотипы синдрома раздраженного кишечника:
ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы
формирования 

120 Dmitry S. Bordin, Irina N. Voynovan, Aiman S. Sarsenbaeva,
Oleg V. Zaytsev, Rustam A. Abdulkhakov,
Natalia V. Bakulina, Igor G. Bakulin, Marina F. Osipenko,
Maria A. Livzan, Sergei A. Alekseenko, Larisa V. Tarasova,
Galina N. Tarasova, Pavel O. Bogomolov, Igor V. Maev,
Dmitry N. Andreev, Sayar R. Abdulkhakov,
Boris D. Starostin, Natalia V. Bakanova, Alla G. Kononova,
Sergei V. Kolbasnikov, Elena L. Bueverova, Leticia Moreira,
Francis Megraud, Colm O'Morain, Olga Perez Nyssen,
Javier P. Gisbert on behalf of the Hp-EuReg investigators
Effectiveness of empirical *Helicobacter pylori* eradication
therapy with furazolidone in Russia: results from
the European Registry on *Helicobacter pylori* Management
(Hp-EuReg) 

130 Igor V. Maev, Anna I. Levchenko, Julia S. Galeeva,
Dmitry N. Andreev, Julia V. Osipenko,
Dmitry S. Bordin, Elena N. Ilyina
Comparative analysis of the intestinal microbiota in patients
with exocrine pancreatic insufficiency of various severity

140 Elena V. Baulo, Nikolai I. Belostotsky,
Olga V. Akhmadullina, Saria R. Dbar, Svetlana V. Bykova,
Asfold I. Parfenov
The effect of the FODMAP and rebamipid diet on the activity
of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired
membrane digestion

145 Tatyana A. Savelyeva, Alexey A. Ponomarenko,
Yuri A. Shelygin, Alexander M. Kuzminov,
Dmitry V. Vyshegorodtsev, Anna N. Loginova,
Dmitry Yu. Pikunov, Elena P. Goncharova,
Aleksey A. Likutov, Olga A. Mainovskaya,
Aleksey S. Tsukanov
The course and clinical manifestations of Peutz–Jeghers
syndrome in the Russian population

152 Anna A. Selyanina, Anastasia I. Dolgushina,
Alla S. Kusnezova, Vadim V. Genkel, Elena R. Olevskaya,
Karina V. Nikushkina, Alina O. Khikhlova
Features of the upper gastrointestinal tract mucous
membrane state in patients with atherosclerosis
of the mesenteric arteries

158 Elizaveta A. Cherkasova, Leonid Ya. Klimov,
Victoriya A. Kuryaninova, Anastasia V. Yagupova,
Tatyana A. Ivenskaya, Anton V. Gliva
Liver damage in children and adolescents with newly
diagnosed celiac disease: clinical and anamnestic, serological
and morphological patterns 

164 Olga V. Gaus, Maria A. Livzan
Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors
of genetics and epigenetics, mechanisms
of formation 

Е.С. Сбикина, Е.В. Винницкая, С.Н. Бацких,
Ю.Г. Сандлер, К.Г. Салиев, Т.Ю. Хайменова,
Д.С. Бордин

Оценка возможного влияния вирусов гепатита
на развитие и течение аутоиммунных заболеваний
печени



КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.Ю. Гадаев, В.И. Ершов, А.М. Ковригина,
И.Я. Соколова, О.В. Тащян, М.А. Мингалимов,
О.Н. Антюфеева, Д.А. Буданова, М.Г. Мнацаканян,
О.В. Бочкарникова, Д.С. Нагорная

Сложности диагностики интестинальной Т-клеточной
лимфомы. Клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко
Принципы лечения различных форм алкогольной
болезни печени

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

А.В. Каграманова, О.В. Князев, А.И. Парфенов
Болезнь Крона: до и после 1932 года

173 Evgeniya S. Sbikina, Elena V. Vinnitskaya,
Sergey N. Batskikh, Yuliay G. Sandler, Kirill G. Saliev,
Tatyana Yu. Khaimenova, Dmitry S. Bordin

Assessment of the possible impact of hepatitis viruses
on the development and course of autoimmune liver
diseases



CASE REPORTS

180 Igor Yu. Gadaev, Vladimir I. Ershov, Alla M. Kovrigina,
Irina Ya. Sokolova, Olga V. Tashyan, Marat A. Mingalimov,
Olga N. Antyufeeva, Darya A. Budanova,
Marina G. Mnatsakanyan, Olga V. Bochkarnikova,
Daria S. Nagornaia

Difficulties in diagnosing intestinal T-cell lymphoma.
Case report

REVIEWS

187 Karina L. Raikhelson, Elina A. Kondrashina,
Ekaterina V. Pazenko
Principles of treatment of different forms of alcoholic liver
disease: A review

HISTORY OF MEDICINE

193 Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev, Asfold I. Parfenov
Crohn disease: before and after 1932 year

Боль в животе

А.И. Парфенов[✉]

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Боль в животе является симптомом, от качества оценки которого зависят точность и своевременность диагноза, лечения и прогноз. В статье описаны причины острой и хронической боли в животе, в частности брюшной стенке, и сложности в их распознавании. Показаны особенности патогенеза висцеральной, париетальной, рефлекторной, психогенной боли и принципы симптоматической терапии. Подчеркивается, что сложные инвазивные исследования органов брюшной полости особенно необходимы при обследовании пожилых пациентов, чаще имеющих заболевания, требующие компьютерной томографии, в том числе с внутривенным контрастированием. Не уменьшая значимости современных методов исследования, применяемых в клинической практике, автор напоминает, что подробный анамнез болезни и тщательный физический осмотр могут значительно сузить объем исследований. Эндоскопические и другие инструментальные инвазивные исследования должны быть строго обоснованы и применяться в рамках рационального экономического эффективного подхода.

Ключевые слова: боль в брюшной стенке, боль в животе, висцеральная боль, париетальная боль, рефлекторная боль, психогенная боль, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение

Для цитирования: Парфенов А.И. Боль в животе. Терапевтический архив. 2023;95(2):113–119. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202055 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Abdominal pain

Asfold I. Parfenov[✉]

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Abdominal pain is a symptom that determines the accuracy and timeliness of diagnosis, treatment, and prognosis. The article describes the causes of acute and chronic abdominal pain, particularly the pain in the abdominal wall, and the challenges in recognizing them. The pathogenetic features of visceral, parietal, referred, and psychogenic pain and the principles of symptomatic therapy are addressed. It is emphasized that complex invasive examinations of the abdominal organs are especially relevant for elderly patients who often have conditions that require computed tomography, including contrast-enhanced scans. Without losing the importance of modern examination methods used in clinical practice, the author states that a detailed medical history and a thorough physical examination can significantly narrow the work-up. Endoscopic and other instrumental invasive examinations should be strictly justified and applied with a cost-effective rational approach.

Keywords: abdominal wall pain, abdominal pain, visceral pain, parietal pain, reflex pain, psychogenic pain, diagnosis, differential diagnosis, treatment

For citation: Parfenov AI. Abdominal pain. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):113–119. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202055

Боль в животе является симптомом, от качества оценки которого зависят точность и своевременность диагноза, лечения и прогноз. В 2008 г. в статье «Боль в животе в практике терапевта», опубликованной в журнале «Терапевтический архив» №8, мы обсудили клинические проблемы острой и хронической боли, связанной с заболеваниями органов пищеварения [1]. Возвращаясь к этому вопросу 15 лет спустя, начнем изложение с боли в брюшной стенке (ББС).

Боль в брюшной стенке

Кажущаяся на первый взгляд легкость в распознавании ББС не согласуется с данными литературы. Так, Т. McGarrity и соавт. изучили 100 последовательных пациентов, направленных гастроэнтерологами в клинику боли, и установили, что у 43 из них ББС ошибочно объяснялась проявлениями синдрома раздраженного кишечника (СРК) или психического расстройства [2]. Последующие исследования показали, что распространенность ББС в общей по-

пуляции колеблется в пределах от 5 до 67% [3, 4], т.е. точно не известна.

ББС обычно локализуется у края прямой мышцы живота, появляется чаще внезапно, усиливается при изменении положения тела и при напряжении мышц живота. Пациент указывает локализацию боли кончиком пальца, она может усиливаться при напряжении мышцы живота (симптом Карнетта). Причиной ее служит ущемление вентральной ветви одного из спинномозговых нервов мышцей передней брюшной стенки. Прямая мышца живота может быть причиной боли вверху у ксифоидного отростка или внизу в проекции пирамидальной мышцы.

Латеральная брюшная стенка состоит из поверхностной и глубокой наружных косых, внутренних косых и поперечных мышц живота. Их апоневрозы, а также пупок являются областями, склонными к образованию грыжевых выпячиваний [4]. Наиболее распространенной причиной ББС на боковой границе прямой мышцы является сжатие переднего кожного нерва, проходящего через мускулатуру

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

[✉]Asfold I. Parfenov. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Таблица 1. Причины острой ББП

Table 1. Causes of acute abdominal pain

- Воспаление: болезни органов брюшной полости и малого таза, пиелонефрит, мезоаденит, поддиафрагмальный абсцесс, болезни органов малого таза; перфорация пептической язвы, дивертикула слепой кишки; осложнения болезни Крона и язвенного колита
- Механические факторы: тонкокишечная непроходимость (спайки, инвагинация, грыжа, опухоль), толстокишечная непроходимость (колоректальный рак, ВЗК, заворот, каловый камень, грыжа)
- Тромбоз эмболия сосудов кишечника
- Травмы: тупая или проникающая с перфорацией полого органа или повреждением печени, селезенки, почки

Примечание. ВЗК – воспалительное заболевание кишечника.

Таблица 2. Причины хронической ББП

Table 2. Causes of chronic abdominal pain

- Воспаление висцеральной брюшины: воспалительное заболевание желудка, кишечника, поджелудочной железы, желчевыводящих путей
- Воспаление париетальной брюшины: инфекция (воспаление червеобразного отростка, органов малого таза), химическое раздражение (перфоративная язва желудка, острый панкреатит, разрыв трубы при внематочной беременности)
- Механическое сужение кишечника, желудка, желчевыводящих и мочевыводящих путей
- Ишемия: эмболия, тромбоз, сдавление, перекут и разрыв брюшного отдела аорты, ее ветвей и одноименных вен, серповидная клеточная анемия
- Растяжение желудка, кишки, капсулы печени, поджелудочной железы и почки
- Аутоиммунные нарушения: геморрагический васкулит, саркоидоз
- Нарушение кишечного пищеварения: непереносимость лактозы и других дисахаридаз
- Рефлекторная (отраженная) боль при заболеваниях легких, сердца, позвоночника и органов малого таза
- Метаболические нарушения: уремия, диабетический кетоацидоз, недостаточность надпочечников, гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, порфирия, отравление свинцом, укусы пауков, недостаточность ингибитора C_1 -эстеразы, электролитные нарушения, гиперлипотеинемия, синдром отмены при употреблении наркотиков, семейная средиземноморская лихорадка
- Гинекологические болезни: перекут яичника, внематочная беременность, эндометриоз, эндометрит, аднексит
- Спайки брюшной полости
- Функциональная боль: СРК

и апоневрозы брюшной стенки [5]. Внутри- и внебрюшное давление или наличие рубца вызывает раздражение нерва и является еще одной причиной боли в нижней части живота у пациентов, перенесших грыжесечение или аппендэктомию [6]. Причинами ББС также могут быть травматическое повреждение мышцы, кожных нервов и межреберная невралгия, диабетическая невропатия, радикулопатия грудного отдела позвоночника, постгерпетическая невралгия, спортивные и истинные грыжи разнообразной локализации [7].

Грыжи спигелиевой линии живота – дефекты в поперечном апоневрозе, возникают на стыке прямой мышцы живота и полулунной линии. Их диагностике помогает ультразвуковое исследование [8]. Наконец, известны и другие редкие причины ББС: эндометриоз брюшной стенки, синдром скользящего ребра, гематома прямой кишки, воспаление и спайки брюшной стенки, неврогенная боль (опоясывающий лишай, болезнь Лайелла, спинная сухотка, менингит) [9, 10].

Боль в брюшной полости

В табл. 1, 2 приведены причины острой и хронической боли в брюшной полости (ББП).

В зависимости от патогенеза различают висцеральную, париетальную, рефлекторную и психогенную ББП.

Висцеральная боль. Этот тип боли вызывается:

- а) повышением давления в полости желудка и кишечника при их растяжении или сокращении;
- б) нарушением кровоснабжения.

Причиной служат функциональные нарушения деятельности органа и органические поражения. Функци-

ональная составляющая определяется порогом висцеральной чувствительности (ВЧ). ВЧ может изменяться в больших пределах. М. Lipkin и соавт. впервые исследовали у людей ВЧ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с помощью баллончика, наполняемого воздухом, в 1957 г. Висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) воспринимается пациентом ощущением боли в животе. Повышению ВЧ способствуют стресс, кишечные инфекции, физические перегрузки, нарушение микробиоты кишечника, изменения половых гормонов и соотношения нейромедиаторов, генетическая предрасположенность, включение в рацион короткоцепочечных углеводов [11, 12]. В настоящее время патогенез СРК и ВГЧ связывают также с формированием низкой степени воспаления в слизистой оболочке толстой кишки: синтезом провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и т.д.), активацией тучных клеток, высвобождением нейромедиаторов воспаления (серотонин, ацетилхолин, гистамин), повреждением нейронов энтеральной нервной системы [13, 14].

Большой вклад в патогенезе ВГЧ отводится транзиторным рецепторным потенциалам (ТРП) ионных каналов. Сенсорные нейроны, экспрессирующие ТРП, расположены в нейронах ганглий ЖКТ и вызывают ощущение боли. У пациентов с СРК количество каналов ТРП увеличено [15]. Это послужило открытию нового направления в лечении СРК, основанного на создании препаратов, влияющих на ТРП каналы. Известно около 30 каналов ТРП, сходных по структуре, но отличающихся друг от друга выполняемыми функциями. При их активации происходит усиленный перенос внутриклеточных катионов Na^+ и Ca^{2+} , Mg^{2+} в плазматическую мембрану клеток, приводящий к иници-

ированию нейронов, относящихся к химио-, термо-, механической чувствительности. В ЖКТ нейроны экспрессируют ТРП каналы, участвующие в регуляции гомеостаза и перистальтики кишечника, секреции, барьерной функции, контроля мембранного потенциала и возбудимости нейронов и интерстициальных клеток Кахаля – водителей ритма гладких мышц органов ЖКТ, а также ВЧ [16].

Висцеральные (ноцицептивные) стимулы воспринимаются специализированным набором нейронов стенки кишечника, которые передают информацию в ганглии дорсального корешка спинного мозга. Стимуляция нервных окончаний происходит в результате механического растяжения, при участии нейромедиаторов. Периферические нервные окончания в стенке кишечника активируют рецепторы, и висцеральные импульсы передаются из задних корешков спинного мозга по афферентным нервным волокнам в ствол мозга, где происходят восприятие и обработка полученной информации. В дальнейшем импульсы по эфферентным нервным окончаниям передаются в энтеральную нервную систему, что приводит к формированию ВГЧ и нарушению моторной активности кишечника [17].

Воспаление органа приводит к снижению порога ощущения боли. У больных с СРК порог чувствительности к механическим, термическим и химическим раздражителям снижен и боль появляется в ответ на допороговые стимулы. Одним из проявлений ВГЧ является висцеральная гипералгезия. Следует подчеркнуть, что гиперчувствительность может распространяться на все отделы ЖКТ.

Как уже сказано, в патогенезе ВГЧ ведущую роль отводят нейромедиаторам, в частности серотонину, который через активацию серотониновых рецепторов 5-гидрокситриптамина, локализующихся на первичных афферентных (чувствительных) нейронах (нейроны блуждающего нерва и спинномозговых нервов), вызывает появление периферических восходящих сенсорных импульсов. В коре головного мозга эти сенсорные импульсы формируют болевые ощущения. Подобные больные дают подробную характеристику своим ощущениям в виде жгучей, колющей, распирающей боли и т.д.

Постепенно развивающаяся висцеральная боль обычно тупая, появляется значительно позже патологического очага, но, появившись, постепенно нарастает и приобретает характер «грызущей» или схваткообразной. Указанные особенности объясняются отсутствием тактильной чувствительности слизистой оболочки и висцерального листка брюшины. Болезненные ощущения возникают при растяжении мышечной оболочки, имеющей окончания симпатических нервных волокон. У больных панкреатитом боль обычно локализуется на уровне нижних грудных позвонков и распространяется на подреберья. В результате отека железы, «упакованной» в плотную капсулу, растяжение последней вызывает при остром процессе нестерпимую боль. При заболеваниях кишечника происхождение висцеральной боли связано с растяжением, ишемией или перистальтикой кишки, и больной не может точно указать болезненную точку. Обычно боль ощущается по средней линии живота или вблизи нее, так как связана с раздражением нервных окончаний всех отделов кишечника.

Париетальная боль. Париетальная боль обусловлена раздражением цереброспинальных нервных окончаний париетальной брюшины или корня брыжейки. Она отражается на соответствующие сегменты кожи и часто ассоциируется с постоянным спазмом (ригидностью) мускулатуры брюшной стенки. Этот тип боли называют также соматическим, так как он наиболее часто является резуль-

татом воспаления париетальной брюшины или брыжейки, т.е. результатом перитонита. Париетальная (соматическая) боль довольно сильная, строго локализована в области патологического процесса и усиливается при кашле и движениях.

Четкая локализация боли характерна для раздражения париетального листка брюшины. Эта боль появляется при язвенно-деструктивных пенетрирующих процессах в органах брюшной полости и характерна для воспалительных заболеваний в случае трансмурального поражения стенки органа.

Рефлекторная (отраженная) боль. Этот тип боли впервые изучен и описан Г.А. Захарьиным и Н. Гедом. В результате взаимодействия висцеральных волокон и соматических дерматомов в задних рогах спинного мозга болевые ощущения отражаются на поверхности тела, иннервируемой теми же сегментами спинного мозга, что проявляется зонами повышенной кожной чувствительности Захарьина-Геда. Они локализируются в определенных областях поверхности тела, удаленных от патологического процесса. Рефлекторная боль чаще возникает при заболеваниях желудка, поджелудочной железы или желчного пузыря и менее характерна для заболеваний кишечника.

На формирование боли оказывают влияние центральная нервная система и энтеринальная система с ее рецепторным аппаратом, реагирующим на продукцию серотонина и норадреналина. Снижение продукции серотонина ведет к повышению ощущения боли, так как снижает порог болевых ощущений, а норадреналин, наоборот, повышает его.

Психогенная боль. Постоянная тупая ноющая ББП, продолжающаяся месяцами и даже годами, без соотношения с физиологическими функциями и при отсутствии объективных изменений в органах брюшной полости, может быть психогенной.

Особенностью ее является отсутствие очага, которым можно было бы объяснить пусковой механизм боли. Психогенная боль наблюдается у лиц с психоэмоциональными нарушениями и «привязана» к нарушениям эвакуаторной функции кишечника. Особенности психогенной боли являются:

- а) прекращение или уменьшение в условиях психического покоя (например, в отпуске);
- б) отсутствие во время сна, в том числе ночного, т.е. боль не будит больного;
- в) положительный эффект от применения психотропных средств.

Клинические особенности

Во время беседы с больным врач должен получить сведения об особенностях начала и развития болей, интенсивности и характере, продолжительности и причинах обострения и стихания болей.

Начало боли может быть внезапным, постепенным и медленным. Внезапное начало развивается при париетальном (соматическом) типе боли.

Внезапное начало болей в животе (в течение нескольких секунд или минут) характерно для перфорации желудка или кишечника, расслаивающейся аневризмы брюшного отдела аорты, перекрута яичника и разрыва трубы при внематочной беременности. Больной часто принимает вынужденное положение и застывает в нем.

При локализации в правой подвздошной области внезапная схваткообразная боль может быть проявлением синдрома подвижной слепой кишки или спаечного процесса. В этих случаях ее появление связано с изменени-

ем положения тела и физической нагрузкой. Обычно она кратковременная [18].

Боль, постепенно нарастающая в течение нескольких часов, наблюдается при многих заболеваниях. При локализации ее в правой подвздошной области в первую очередь у врача и у больного возникает мысль о возможности острого аппендицита, что часто и подтверждается. Хотя при этом заболевании боль сначала обычно появляется в мезогастрии и лишь спустя некоторое время перемещается из средних отделов живота в правый нижний квадрант.

Постепенно нарастающая боль в правой подвздошной области характерна для острого аппендицита, а также для воспаления дивертикула Меккеля, низкой тонкокишечной непроходимости, ущемленной правосторонней паховой грыжи, терминального илеита и почечной колики с локализацией камня в правом мочеточнике. У женщин острая боль в правой подвздошной области может быть при воспалении придатка и внематочной беременности.

Имеет значение продолжительность боли: при остром аппендиците анамнез короткий. Но у детей и стариков могут возникнуть трудности с оценкой анамнестических данных. Кроме того, надо помнить о возможности хронического рецидивирующего аппендицита. В этом случае у больного подобные приступы уже возникали прежде, но заканчивались самостоятельно без оперативного вмешательства [19].

Постепенное начало болей в животе характерно также для тромбоза или эмболии мезентериальных сосудов, внутрибрюшных абсцессов при болезни Крона и дивертикулита толстой кишки.

Медленно нарастающая боль (в течение нескольких дней и недель) бывает при постепенном нарушении кишечной проходимости вследствие опухоли или болезни Крона. Появлению боли обычно предшествует обильный прием пищи или физическая нагрузка.

Постоянная тупая боль в правой подвздошной области нередко наблюдается при запорах и является признаком переполнения и растяжения слепой кишки фекалиями. Причиной болей в правом нижнем квадранте может явиться раздражение слепой и восходящей кишок желчью при асинхронном с пищей сокращении желчного пузыря [18].

Интенсивность боли обычно нарастает при непроходимости кишечника, но может и временно ослабевать, если проходимость частично восстанавливается. Смена эпизодов острых болей временным их прекращением особенно свойственна тонкокишечной инвагинации. При остром аппендиците боль также может приобретать волнообразную интенсивность, а при перфорации отростка даже временно стихнуть вследствие падения давления в его просвете.

Связь болей с положением тела особенно характерна для больных перитонитом, у которых даже незначительное сотрясение тела вызывает усиление болей в животе. При ишемическом абдоминальном синдроме больные безуспешно пытаются найти положение, при котором боль стала бы менее жестокой. При остром аппендиците с ретроцекальным положением отростка больной лежит на спине с согнутой в бедре и колене правой ногой. Больной с обострением хронического панкреатита часто принимает коленно-локтевое положение, при котором уменьшается давление на поджелудочную железу расположенных над ней органов и тканей.

Боль при заболеваниях желудка, желчевыводящих путей и поджелудочной железы появляется вскоре после еды. При патологии тонкой кишки она возникает на высоте кишечного пищеварения, т.е. во 2-й половине дня. При пато-

логии левых отделов толстой кишки боль нарастает перед стулом или в связи с метеоризмом, а уменьшается после отхождения газов и стула. Нередко боль в животе и позывы к дефекации возникают после каждого приема пищи, что связано с повышенным гастроцекальным рефлексом и особенно часто наблюдается у больных с СРК.

Боль, усиливающаяся после стула, при ходьбе и сотрясении тела, обычно свидетельствует о спастическом процессе и воспалении стенки желудка или кишечника, распространяющимся на висцеральную брюшину.

Функциональная боль связана с нарушениями тонуса желудка или кишечника и воспринимается как тупая или спастическая. Она возникает в разное время после еды, нередко провоцируется эмоциональным напряжением. Боль редко будит пациентов, но часто мешает уснуть. Болезненные ощущения могут продолжаться многие годы, варьируя в интенсивности и продолжительности в различные дни, но без заметного прогрессирования. Механизм подобной боли связан с сильными ритмическими или постоянными мышечными сокращениями или растяжением кишки газом, а также с изменением рецепторной чувствительности раздраженного кишечника. При пальпации болевые точки совпадают с проекцией ободочной кишки.

Приступообразная боль может быть результатом как функционального спазма желудка, желчного пузыря или кишечника, так и непроходимости больного органа вследствие сужения его просвета воспалительного или опухолевого происхождения, наличия конкремента в желчном пузыре.

Иногда ББП сопутствует заболеваниям или повреждениям центральной и периферической нервной системы. Ее вызывает раздражение спинного мозга при искривлениях позвоночника, смещении межпозвоночных дисков, артритах, артروزах, туберкулезе и новообразованиях, что создает значительные дифференциально-диагностические трудности с болезнями органов пищеварения.

Клиническими проявлениями ВГЧ являются симптомы гипералгезии и аллодинии. Гипералгезия может проявляться в виде повышенной чувствительности к болевым стимулам и ощущением боли, вызванным не болевыми стимулами. Аллодинией называется расстройство функции, вызываемое болевыми воздействиями. К ним относят метеоризм, нарушение моторики, транзита и акта дефекации, наблюдаемые у больных с СРК. Тем не менее, как показали наши исследования, у значительной части пациентов с предполагаемым СРК клинические симптомы объясняются энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения, что следует иметь в виду при дифференциальной диагностике этих болезней [20].

При сборе анамнеза следует учитывать важность так называемых тревожных симптомов. К ним относятся возраст пациентов старше 50 лет, наследственность, отягощенная онкологическими и аутоиммунными заболеваниями кишечника (семейный полипоз, болезнь Крона, язвенный колит, целиакия и др.), лихорадка неясного генеза, немотивированная потеря массы тела, отсутствие аппетита, появление болей в ночные часы, ночные поты, наличие скрытой крови в кале и железодефицитная анемия. Тем не менее понятно, что у многих пациентов с перечисленными выше органическими заболеваниями эти симптомы могут и отсутствовать.

Наконец, важно подчеркнуть особенности клинических симптомов у пациентов старческого возраста. Многие из них создают условия для поздней диагностики острых заболеваний брюшной полости, так как обращаются к

врачу не сразу, могут дать расплывчатую характеристику своих ощущений, поскольку принимают лекарства, изменяющие характеристику болей и реакцию на болезнь, например лихорадку [21].

Диагноз, дифференциальный диагноз

Объективная оценка болевых ощущений затруднена. Интенсивность их зависит от ряда факторов: типа высшей нервной деятельности, эмоционального фона, обстановки, в которой больной находится. Оценить боль помогает Визуальная аналоговая шкала, отражающая интенсивность боли. Оценку боли должен проводить сам больной. Ответ на вопрос: «Насколько сильную боль вы ощущаете?» может быть представлен в виде горизонтальной линии длиной 100 мм с надписями на концах: «Боли совсем не было» (слева) и «Нестерпимая боль» (справа). Больному предлагают ответить на вопрос, поставив метку на линии. Шкалу обычно используют при проведении клинических исследований.

Для объективной оценки ВЧ применяют баллонно-дilatационный тест. Методика заключается во введении в прямую кишку латексного баллона, который нагнетают воздухом. У здоровых людей растяжение прямой кишки вызывает болевые ощущения при наполнении баллона воздухом до 180 мл. По уровню нагнетания баллона воздухом и появления времени позывов к дефекации оцениваются следующие показатели: первые ощущения, легкий позыв, интенсивный позыв, максимально терпимый объем и боль. Для ВГЧ характерно уменьшение времени появления первого позыва к дефекации [22, 23]. При объективном обследовании необходимо иметь в виду БС, связанную с кожным покровом живота и мышцами брюшного пресса, подробно описанную в начале статьи. Интенсивность болевых ощущений в животе зависит от степени чувствительности нервных сплетений. Солнечное сплетение располагается в глубине брюшной полости влево и вверх от пупка. Кнаружи и несколько вниз от пупка расположены брыжеечные сплетения – верхнее справа и нижнее слева от пупка.

Характер боли обычно не играет решающей роли в дифференциальной диагностике. Тем не менее, если боль продолжается годами, не связана с физиологическими функциями и у больного отсутствуют изменения внутренних органов, которыми можно было бы ее объяснить, можно предполагать психогенный генез болевых ощущений.

Правильная интерпретация болевого синдрома и знание его особенностей при различных заболеваниях позволяют врачу предварительно определить правильный диагноз и лечебную тактику приблизительно у 75–90% больных. Для врача важно также помнить, что брюшная боль может быть вызвана проблемами вне живота, особенно сердечными приступами и пневмонией, которые иногда могут вызывать брюшную боль. Установлению правильного диагноза помогают анализы крови, общий, на электролиты, мочевины, креатинин, печеночные аминотрансферазы, амилазу, липазу и тест на беременность; анализ мочи; электрокардиограмма и обзорные рентгенограммы грудной и брюшной полости.

Для окончательного диагноза необходимы также ультразвуковые, контрастные лучевые и эндоскопические исследования органов брюшной полости. Особенно часто к ним следует прибегать при обследовании пожилых пациентов, чаще имеющих заболевания, требующие использования компьютерной томографии, в том числе с внутривенным контрастированием.

Лечение

При появлении болей в животе, особенно хронических, больные принимают лекарства еще до обращения к врачу. Наиболее часто используются Но-шпой, антацидными препаратами, желчегонными средствами и панкреатическими ферментами. Но-шпа обычно оказывает временный обезболивающий эффект при болях в желудке, кишечнике и желчевыводящих путях спастического характера. Желчегонные и ферментные препараты могут способствовать стиханию болей, вызываемых растяжением кишечника газами. Прекращение боли после приема антацидных средств характерно для кислотозависимых заболеваний.

Принципы симптоматической терапии при болях зависят от их происхождения. При висцеральной боли, связанной со спазмами гладкой мускулатуры, болеутоляющее действие оказывают спазмолитические и холинолитические средства с различным механизмом действия.

К традиционным антихолинергическим и спазмолитическим препаратам относятся атропин, Но-шпа, папаверина гидрохлорид, Платифиллин гидротартрат и Метацин, а также гиосцина бутилбромид (Бускопан), блокатор M_1 -холинорецепторов пирензепин, M -холиноблокатор дицикловерин (Триган).

В настоящее время чаще применяют блокаторы натриевых и кальциевых каналов. Представителями последнего поколения подобных препаратов являются гидрохлорида мебеверин (Дюспаталин), пинаверия бромид (Дицетел) и альверина цитрат (Метеоспазмил).

Дюспаталин блокирует натриевые каналы, что ограничивает приток калия и предотвращает таким образом мышечный спазм. Препарат избирательно действует на кишечник и билиарный тракт. Назначают его по 0,2 г (1 капсула) 2 раза в день, за 15–20 мин до еды.

Дицетел представляет собой спазмолитик миотропного действия. Препарат избирательно блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. Препарат не обладает антихолинергическим, вазодилаторным и антиаритмическим действием. Его назначают по 0,05 г 3 раза в день, до еды.

Метеоспазмил содержит миотропный спазмолитик цитрат альверина и пеногаситель симетикон. Альверин обладает модулирующим действием на моторику, а симетикон снижает газообразование в кишечнике. Препарат назначают по 1 капсуле 3 раза в день перед едой.

Попытки применения синтетических аналогов энкефалина в качестве регуляторов моторики, уменьшающих боли, привели к созданию тримебутина.

Эффект тримебутина обусловлен влиянием на опиоидные рецепторы ЖКТ. Тримебутин назначают по 0,1–0,2 г 3 раза в день, перед едой, продолжительность лечения 2–4 нед.

Для лечения больных с СРК с выраженной ВГЧ, психогенными болями следует применять трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин). Установлено, что антидепрессанты и нейрорептики оказывают влияние на психогенную боль и способны повышать порог ВЧ [24].

На сегодняшний день растет интерес к антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а именно дулоксетину. Дулоксетин – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – продемонстрировал высокую эффективность в терапии больных с СРК с соматоформными нарушениями, такую как: купирование тревожно-депрессивного синдро-

ма и болевого синдрома, устранение диареи, повышение порога ВЧ [25].

Рефлекторная (отраженная) боль, появляющаяся при воспалительных заболеваниях органов пищеварения, может уменьшаться под влиянием анальгетиков – антипиретиков (Анальгин, Баралгин и др.), нестероидных противовоспалительных средств (салицилаты, диклофенак, Вольтарен, Метиндол ретард и др.), препаратов, понижающих чувствительность нервных окончаний (Новокаин, Вентер, Алмагель и др.) и ганглиоблокаторов (бензогексоний, кватерон и др.).

Боль, появляющаяся вследствие раздражения цереброспинальных нервных окончаний париетальной брюшины или корня брыжейки, является результатом перитонита и уступает лишь наркотическим анальгетикам (морфин, Омнопон, Промедол, фентанил, Трамал и др.). В заключение подчеркнем, что при назначении лечения людям пожилого и старческого возраста важно правильно подобрать дозу анальгетика в соответствии с возможной почечной и печеночной недостаточностью, риском деменции и потери равновесия (падения).

Заключение

Боль в животе – сложный диагноз, который часто требует тщательного обследования для выявления функци-

ональных или органических состояний, избегая чрезмерного исследования. В клинической практике подробный анамнез болезни и тщательный физический осмотр могут значительно сузить объем исследований. Эндоскопические и другие инструментальные инвазивные исследования должны быть строго обоснованы и применяться в рамках рационального экономически эффективного подхода.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ББП – боль в брюшной полости
ББС – боль в брюшной стенке
ВГЧ – висцеральная гиперчувствительность
ВЧ – висцеральная чувствительность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТРП – транзиторные рецепторные потенциалы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Парфенов А.И. Боль в животе в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2008;80(8):38-42 [Parfenov AI. Pain in the abdomen in the practice of a therapist. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2008;80(8):38-42 (in Russian)].
- McGarrity TJ, Peters DJ, Thompson C, McGarrity SJ. Outcome of patients with chronic abdominal pain referred to chenic pain clinic. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(7):1812-6. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.02170.x
- Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(5):395-9. DOI:10.1016/s1542-3565(04)00124-7
- Mui J, Allaire C, Williams C, Yong PJ. Abdominal wall pain in women with chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(2):154-9. DOI:10.1016/j.jogc.2015.11.003
- Clarke S, Kanakarajan S. Abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2015;15(2):60-3.
- Sippo WC, Gomez AC. Nerve-entrapment syndromes from lower abdominal surgery. *J Fam Pract*. 1987;25(6):585-7.
- Shian B, Larson ST. Abdominal Wall Pain: Clinical Evaluation, Differential Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;98(7):429-36.
- Towfigh S, Anderson S, Walker A. When it is not a Spigelian hernia: abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *Am Surg*. 2013;79(10):1111-4.
- Khan Z, Zanafagnin V, El-Nashar SA, et al. Risk factors, clinical presentation, and outcomes for abdominal wall endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(3):478-84. DOI:10.1016/j.jmig.2017.01.005
- Karaca B, Tarakci H, Tumer E, et al. Primary abdominal wall actinomycosis. *Hernia*. 2015;19(6):1015-8. DOI:10.1007/s10029-013-1208-2
- Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин Н.В. Биомаркеры в диагностике синдрома раздраженного кишечника, каковы реалии? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;10:86-91 [Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy YA, Cheremushkina NV. Biomarkers In The Diagnosis Of Irritable Bowel Syndrome, What Is The Reality? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;10:86-91 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-86-91
- Katsumata R, Shiotani A, Murao T, et al. The TPH1 rs211105 gene polymorphism affects abdominal symptoms and quality of life of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62(3):270-6. DOI:10.3164/jcbs.17-76
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00223-7. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Meerveld BG, Johnson AC. Mechanisms of Stress-induced Visceral Pain. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(1):7-18. DOI:10.5056/jnm17137
- Szymaszkiewicz A, Włodarczyk J, Wasilewski A, et al. Desensitization of transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) channel as promising therapy of irritable bowel syndrome: characterization of the action of palvanil in the mouse gastrointestinal tract. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2020;393(8):1357-64. DOI:10.1007/s00210-020-01829-x
- Balemans D, Boeckxstaens GE, Talavera K, Wouters MM. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(6):G635-48. DOI:10.1152/ajpgi.00401.2016
- Szymaszkiewicz A, Włodarczyk J, Wasilewski A, et al. Desensitization of transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) channel as promising therapy of irritable bowel syndrome: characterization of the action of palvanil in the mouse gastrointestinal tract. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2020;393(8):1357-64. DOI:10.1007/s00210-020-01829-x
- Парфенов А.И. Болезни илеоцекальной области. М.: Анахарсис, 2005 [Parfenov AI. Bolezni ileotsekal'noi oblasti. Moscow: Anacharsis, 2005 (in Russian)].

19. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000 [Loginov AS, Parfenov AI. *Bolezni kishechnika. Rukovodstvo dlia vrachei*. Moscow: Meditsina, 2000 (in Russian)].
20. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. 2-е изд. М.: Медконгресс, 2022; с. 244 [Parfenov AI. *Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevarenii*. 2-e izd. Moscow: Medkongress, 2022; p. 244 (in Russian)].
21. Magidson PD, Martinez JP. Abdominal pain in the geriatric patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(3):559-74. DOI:10.1016/j.emc.2016.04.008
22. Dong WZ, Zou DW, Li ZS, et al. Study of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis*. 2004;5(3):103-9. DOI:10.1111/j.1443-9573.2004.00168.x
23. Макарова А.А., Дюкова Г.М., Ручкина И.Н., и др. Висцеральная чувствительность в диагностике и лечении синдрома раздраженного кишечника тяжелого течения. *Терапевтический архив*. 2022;94(2S):356-61 [Makarova AA, Dyukova GM, Ruchkina IN, et al. Visceral sensitivity in the diagnosis and treatment of severe irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2S):356-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201394
24. Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, et al. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Clin Psychol Rev*. 2017;51:142-52. DOI:10.1016/j.cpr.2016.11.001
25. Salehian R, Mokhtare M, Ghanbari Jolfaei A, Noorian R. Investigation the Effectiveness of Duloxetine in Quality of Life and Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2021;10:14. DOI:10.4103/abr.abr_247_20

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность эмпирических схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с фуразолидоном в России: результаты Европейского регистра по лечению *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg)

Д.С. Бордин^{1,2,3}, И.Н. Войнован¹, А.С. Сарсенбаева⁴, О.В. Зайцев⁵, Р.А. Абдулхаков⁶, Н.В. Бакулина⁷, И.Г. Бакулин⁷, М.Ф. Осипенко⁸, М.А. Ливзан⁹, С.А. Алексеенко¹⁰, Л.В. Тарасова¹¹, Г.Н. Тарасова¹², П.О. Богомолов^{2,13,14}, И.В. Маев², Д.Н. Андреев², С.Р. Абдулхаков^{6,15}, Б.Д. Старостин¹⁶, Н.В. Баканова¹⁷, А.Г. Кононова³, С.В. Колбасников³, Е.Л. Буеверова³, L. Moreira¹⁹, F. Megraud²⁰, С. O'Morain²¹, О. Perez Nyssen²², J.P. Gisbert²² от имени научного комитета и исследователей Hp-EuReg

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия;

⁵Первый клинический медицинский центр, Ковров, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия;

¹³ООО «Частный медицинский центр „Юниверсал“», Москва, Россия;

¹⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

¹⁵ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

¹⁶СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №38», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷Медицинский центр «Медицея», Ижевск, Россия;

¹⁸ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹⁹Клиническая больница Барселоны, Центр биомедицинских исследований в области заболеваний печени и пищеварения (CIBERehd), Институт биомедицинских исследований Августа Пи и Суньера (IDIBAPS), Университет Барселоны, Барселона, Испания;

²⁰Университет Бордо, Бордо, Франция;

²¹Кафедра гастроэнтерологии, Дублинский Тринити-колледж, Дублин, Ирландия;

²²Отделение гастроэнтерологии, Университетская больница Ла-Принсеса, Научно-исследовательский институт здоровья Принцессы (IIS-Princesa), Сетевой центр биомедицинских исследований заболеваний печени и органов пищеварения (CIBERehd) и Мадридский автономный университет (UAM), Мадрид, Испания

Аннотация

Вследствие роста устойчивости *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам отмечается снижение эффективности стандартной тройной терапии 1-й линии. В связи с этим проводится поиск иных эффективных схем лечения.

Цель. Оценка эффективности и безопасности схем эрадикации *H. pylori*, содержащих фуразолидон.

Материалы и методы. Взрослые пациенты, инфицированные *H. pylori*, получавшие эмпирическое лечение схемами с фуразолидоном, включены в международное проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование «Европейский регистр по ведению инфекции *H. pylori*» (Hp-EuReg). Данные собраны в электронную базу данных AEG-REDCap с 2013 по 2021 г., их качество проверено. Проведен анализ эффективности лечения (mITT).

Результаты. Всего в России эмпирическую терапию, содержащую фуразолидон, получали 106 пациентов. Последовательную терапию с фуразолидоном вместе с амоксициллином, кларитромицином и ингибитором протонной помпы назначали в 68 (64%) случаях, тройные схемы – 28 (26%) случаев и четырехкомпонентные схемы – 10 (9,4%) пациентам. Лечение длительностью 7 дней назначено 2 (1,9%) больным, 10 дней – 80 (75%), 14 дней – 24 (23%) пациентам. Фуразолидон в основном использовался в схемах 1-й (79%) и 2-й (21%) линии. Для диагностики инфекции *H. pylori* использовались следующие методы: гистология (81%), тест на антиген в кале (64%), ¹³C – уреазный дыхательный тест (6,6%) и быстрый уреазный тест (1,9%). Эффективность последовательной терапии mITT составила 100%, тройной терапии – 93%, квадротерапии – 75,5%. COMPLAINT составил 98%. Нежелательные явления описаны у 5,7% пациентов, в основном тошнота (3,8%). О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.

Заключение. Эрадикационные схемы с фуразолидоном выглядят эффективными и безопасными.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, Hp-EuReg, фуразолидон, последовательная терапия, побочные эффекты

Для цитирования: Бордин Д.С., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С., Зайцев О.В., Абдулхаков Р.А., Бакулина Н.В., Бакулин И.Г., Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Алексеенко С.А., Тарасова Л.В., Тарасова Г.Н., Богомолов П.О., Маев И.В., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р., Старостин Б.Д., Баканова Н.В., Кононова А.Г., Колбасников С.В., Буеверова Е.Л., Moreira L., Megraud F., O'Morain C., Perez Nyssen O., Gisbert J.P. от имени научного комитета и исследователей Hp-EuReg. Эффективность эмпирических схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с фуразолидоном в России: результаты Европейского регистра по лечению *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). Терапевтический архив. 2023;95(2):120–129. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202107

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». E-mail: d.bordin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

✉ **Dmitry S. Bordin.** E-mail: d.bordin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

Effectiveness of empirical *Helicobacter pylori* eradication therapy with furazolidone in Russia: results from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg)

Dmitry S. Bordin¹⁻³, Irina N. Voynovan¹, Aiman S. Sarsenbaeva⁴, Oleg V. Zaytsev⁵, Rustam A. Abdulkhakov⁶, Natalia V. Bakulina⁷, Igor G. Bakulin⁷, Marina F. Osipenko⁸, Maria A. Livzan⁹, Sergei A. Alekseenko¹⁰, Larisa V. Tarasova¹¹, Galina N. Tarasova¹², Pavel O. Bogomolov^{2,13,14}, Igor V. Maev², Dmitry N. Andreev², Sayar R. Abdulkhakov^{6,15}, Boris D. Starostin¹⁶, Natalia V. Bakanova¹⁷, Alla G. Kononova³, Sergei V. Kolbasnikov³, Elena L. Bueverova¹⁸, Leticia Moreira¹⁹, Francis Megraud²⁰, Colm O'Morain²¹, Olga Perez Nyssen²², Javier P. Gisbert²² on behalf of the Hp-EuReg investigators

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁵First Clinical Medical Centre, Kovrov, Russia;

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁷Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁸Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

¹⁰Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

¹¹Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

¹²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

¹³Private Medical Center "Universal", Moscow, Russia;

¹⁴Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russia;

¹⁵Kazan Federal University, Kazan, Russia;

¹⁶City Polyclinic №38, Saint Petersburg, Russia;

¹⁷Medical Center "Medicea", Izhevsk, Russia;

¹⁸Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹⁹Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), University of Barcelona, Barcelona, Spain;

²⁰INSERM U1312, Université de Bordeaux, Bordeaux, France;

²¹Department of Gastroenterology, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland;

²²Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), and Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain

Abstract

Background. First-line therapy does not always provide a high level of *Helicobacter pylori* eradication due to the increase of *H. pylori* resistance to antibiotics; therefore, it remains necessary to identify the most effective rescue treatments. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of empirical *H. pylori* furazolidone-containing regimens.

Materials and methods. Adult *H. pylori* infected patients empirically treated with furazolidone-containing eradication regimens were registered in an international, prospective, multicenter non-intervention European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). Data were collected at AEG-REDCap e-CRF from 2013 to 2021 and the quality was reviewed. Modified intention-to-treat (mITT) effectiveness analyses were performed.

Results. Overall 106 patients received empirical furazolidone-containing therapy in Russia. Furazolidone was prescribed in a sequential scheme along with amoxicillin, clarithromycin and a proton pump inhibitor in 68 (64%) cases, triple regimens were prescribed in 28 (26%) patients and quadruple regimens in 10 (9.4%). Treatment duration of 7 days was assigned to 2 (1.9%) patients, 10-day eradication therapy in case of 80 (75%) and 14 days – in 24 (23%) patients. Furazolidone was mainly used in first- (79%) and second-line (21%) regimens. The methods used to diagnose *H. pylori* infection were: histology (81%), stool antigen test (64%), ¹³C-urea breath test (6.6%), and rapid urease test (1.9%). The mITT effectiveness of sequential therapy was 100%; 93% with the triple therapy and 75.5% with quadruple therapy. Compliance was reported in 98% of cases. Adverse events were revealed in 5.7% of patients, mostly nausea (3.8%). No serious adverse events were reported.

Conclusion. Furazolidone containing eradication regimens appear to be an effective and safe empirical therapy in Russia.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, Hp-EuReg, furazolidone, sequential therapy, adverse event

For citation: Bordin DS, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Zaytsev OV, Abdulkhakov RA, Bakulina NV, Bakulin IG, Osipenko MF, Livzan MA, Alekseenko SA, Tarasova LV, Tarasova GN, Bogomolov PO, Maev IV, Andreev DN, Abdulkhakov SR, Starostin BD, Bakanova NV, Kononova AG, Kolbasnikov SV, Bueverova EL, Moreira L, Megraud F, O'Morain C, Perez Nyssen O, Gisbert JP on behalf of the Hp-EuReg investigators. Effectiveness of empirical *Helicobacter pylori* eradication therapy with furazolidone in Russia: results from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(2):120–129. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202107

Войнован Ирина Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-5584-8514

Irina N. Voynovan. ORCID: 0000-0002-5584-8514

Сарсенбаева Айман Силкановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, декан Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0001-5922-2271

Aiman S. Sarsenbaeva. ORCID: 0000-0001-5922-2271

Зайцев Олег Вячеславович – врач-гастроэнтеролог, вед. специалист рук. терапевтического центра Первого клинического медицинского центра. ORCID: 0000-0002-5878-5280

Oleg V. Zaytsev. ORCID: 0000-0002-5878-5280

Абдулхакков Рустем Аббасович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-1509-6776

Rustam A. Abdulkhakov. ORCID: 0000-0002-1509-6776

Введение

Helicobacter pylori – граммотрицательная микроаэрофильная бактерия, поражающая примерно 50% населения мира [1, 2]. После открытия в 1983 г. Б. Маршалом и Р. Уорреном бактерии *H. pylori* и признания ее роли в развитии хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка последовали многочисленные исследования, направленные на поиск эффективной и надежной терапии [3].

Первыми препаратами, которые стали использовать для эрадикации *H. pylori*, были тетрациклин и метронидазол в комбинации с висмутом. Вскоре была предложена тройная терапия с кларитромицином, которая обеспечивала высокий уровень эрадикации и лучше переносилась пациентами [4]. Рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам привел к снижению эффективности тройной терапии [5, 6]. Данная проблема преодолевалась увеличением продолжительности лечения до 10, а затем до 14 дней [7, 8]. На сегодняшний день тройная терапия с кларитромицином больше не является надежной для достижения целевого уровня эрадикации (90% и выше), о чем свидетельствуют опубликованные в последние годы данные [9, 10]. Это предопределило поиск новых схем тера-

пии. Одним из путей повышения эффективности тройной терапии является добавление препарата висмута [11].

Устойчивость *H. pylori* к тетрациклину, амоксициллину и фуразолидону выявляется редко, что делает их потенциально полезными в регионах, где наблюдается высокая резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Тетрациклин входит в стандартную квадротерапию, которая сохраняет должную эффективность, но предполагает прием большого количества таблеток и трудна для пациентов. Благодаря низкой устойчивости *H. pylori* к фуразолидону он может рассматриваться в качестве ключевого компонента успешной схемы лечения, особенно в регионах с высокой резистентностью к антибиотикам [12]. Ряд исследований показал, что между фуразолидоном и другими антибиотиками редко наблюдается перекрестная устойчивость, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального компонента схем эрадикации *H. pylori* [13].

Эрадикационные режимы чаще всего назначаются эмпирически, поэтому предполагают выбор наиболее эффективных препаратов 1-й линии, способных обеспечивать эрадикацию более чем в 90% случаев [14]. Международный консенсус рекомендует висмутосодержащие 4-компонент-

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. каф. терапии, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Алексеев Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ. ORCID: 0000-0003-1724-9980

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЧГУ. ORCID: 0000-0003-1496-0689

Тарасова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-4054-9180

Богомолов Павел Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-гастроэнтеролог ООО «ЧМЦ „Юниверсал“», рук. отд.-ния и вед. науч. сотр. гепатологического отд.-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0003-2346-1216

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4007-7112

Абдулхаков Сайяр Рустамович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», зав. каф. внутренних болезней, ст. науч. сотр. НИЛ «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0001-9542-3580

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Marina F. Osipenko. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Sergei A. Alekseenko. ORCID: 0000-0003-1724-9980

Larisa V. Tarasova. ORCID: 0000-0003-1496-0689

Galina N. Tarasova. ORCID: 0000-0003-4054-9180

Pavel O. Bogomolov. ORCID: 0000-0003-2346-1216

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Sayar R. Abdulkhakov. ORCID: 0000-0001-9542-3580

ные схемы, включающие амоксициллин, фуразолидон или тетрациклин, в качестве терапии спасения [8]. Кроме того, обновленные китайские и международные руководства рекомендуют 4-компонентную эрадикационную терапию с фуразолидоном, амоксициллином, висмутом и ингибитором протонной помпы (ИПП) в качестве режима 1-й линии [15].

Фуразолидон представляет собой синтетическое производное нитрофурана, является ингибитором моноаминоксидазы с широкой антибактериальной активностью и антипротозойным спектром для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта [16]. Фуразолидон использовался для лечения язвенной болезни за много лет до того, как была обнаружена бактерия *H. pylori* [17]. Однако большое количество нежелательных явлений (НЯ) на фоне приема фуразолидона ограничивает его широкое применение. Низкая доступность препарата в развитых странах связана с потенциальными генотоксическими и канцерогенными эффектами, отмеченными в экспериментах на животных [18]. К 1980 г. в Соединенных Штатах фуразолидон считался устаревшим препаратом, и поскольку рынок был небольшим и сокращался, единственный производитель прекратил производство препарата и добровольно отказался от одобрения Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США [18].

Канцерогенность фуразолидона исследована Всемирной организацией здравоохранения, которая отнесла его к классу III, поскольку не было доказательств его канце-

рогенности для человека. При этом следует отметить, что один из наиболее часто используемых в схемах эрадикации препаратов, метронидазол, классифицируется как канцероген класса I (определенного для человека) [18].

Таким образом, фуразолидон потенциально может использоваться в схемах эрадикации благодаря низкой резистентности к нему *H. pylori* и отсутствию перекрестной устойчивости с другими антибиотиками. Оценка его эффективности и безопасности в схемах эрадикации может проводиться по материалам наблюдательных исследований, крупнейшим из них является Европейский регистр по ведению инфекции *H. pylori* (протокол Hp-EuReg) – международное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, начавшееся в 2013 г. Регистр позволяет проводить оценку результатов лечения *H. pylori* в реальной клинической практике европейскими гастроэнтерологами из 30 стран [19]. В России работает более 20 центров, собирающих информацию в регистр, в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Кемерово, Коврове, Красноярске, Новосибирске, Омске, Перми, Рязани, Саратове, Смоленске, Твери, Хабаровске, Чебоксарах, Челябинске.

Материалы и методы

Hp-EuReg работает под руководством Научного комитета, который обеспечивает контроль качества и научную достоверность данных и подготовленных статей.

В онлайн-базу данных на платформе AEG-REDCap вносятся основные сведения: пол, возраст, этническая при-

Старостин Борис Давидович – зав. Межрайонного гастроэнтерологического центра 1 СПб ГБУЗ «ГП №38»

Баканова Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологической службой МЦ «Медица», врач-гастроэнтеролог. ORCID: 0000-0001-9724-0622

Кононова Алла Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0002-4525-0885

Колбасников Сергей Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0002-9223-0457

Бувверова Елена Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0700-9775

Letícia Moreira – Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), University of Barcelona, Barcelona, Spain. ORCID: 0000-0002-4518-8591

Francis Megraud – Professor of Bacteriology, Université de Bordeaux, Bordeaux, France. ORCID: 0000-0002-2481-1612

Colm O'Morain – UEG President 2011–2013, Emeritus Professor of Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland. ORCID: 0000-0002-1847-6782

Olga Perez Nyssen – Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ORCID: 0000-0002-4920-9310

Javier Perez Gisbert – Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ORCID: 0000-0003-2090-3445

Boris D. Starostin

Natalia V. Bakanova. ORCID: 0000-0001-9724-0622

Alla G. Kononova. ORCID: 0000-0002-4525-0885

Sergei V. Kolbasnikov. ORCID: 0000-0002-9223-0457

Elena L. Bueverova. ORCID: 0000-0002-0700-9775

надлежность, диагноз и симптомы, которые обусловили показания к эрадикации, сведения о ранее проводившихся курсах терапии, способ диагностики *H. pylori*, выбор схемы и длительности антихеликобактерной терапии, способ, применяемый для оценки эрадикации, эффективность и нежелательные эффекты терапии.

Структурированные данные собираются и управляются с помощью электронной базы данных, размещенной на серверах Ассоциации гастроэнтерологии Испании (Asociación Española de Gastroenterología – AEG; www.aegastro.es) [20]. Исследование было одобрено Комитетом по этике университетской больницы Ла-Принсеса (Мадрид, Испания) и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02328131).

Анализ данных

Данные, использованные в настоящей работе, извлечены в ноябре 2021 г. Была проведена проверка контроля качества всех записей, включенных для каждого города и центра.

Анализ эффективности эрадикационной терапии

Эффективность эрадикации оценивалась не ранее чем через 4 нед после завершения терапии. Эрадикация *H. pylori* была подтверждена по крайней мере одним из следующих диагностических методов: ¹³C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале, гистологическое исследование, быстрый уреазный тест и/или культуральный метод.

Эффективность изучалась в трех подгруппах пациентов:

- 1) анализ по протоколу ИТТ (intention-to-treat) – анализ данных всех пациентов, начавших терапию, период наблюдения которых составил не менее 6 мес; пациенты, не прошедшие контроль эрадикации, расценивались как неэффективное лечение;
- 2) анализ по протоколу РР (per-protocol) – анализ данных пациентов, которые приняли не менее 90% назначенных препаратов и полностью закончили терапию согласно протоколу;
- 3) модифицированный протокол ИТТ (mITT) включал всех пациентов, которые завершили последующее наблюдение (т.е. которые прошли подтверждающий тест после эрадикационной терапии), вне зависимости от соблюдения условий приема препаратов по протоколу. Следовательно, mITT отображает результат, наиболее близкий к получаемому в клинической практике.

Все назначаемые эрадикационные режимы с фуразолидоном проверены на эффективность в зависимости от используемой дозы фуразолидона, дозы ИПП, продолжительности терапии и линии лечения.

Доза ИПП, используемая в схеме эрадикации *H. pylori*, была сгруппирована в 3 категории [21, 22]: низкая доза, если была эквивалентна омепразолу в дозе между 4,5 и 27 мг при приеме 2 раза в день; стандартная доза – эквивалентная омепразолу от 32 до 40 мг при приеме 2 раза в день; и высокая доза, эквивалентная омепразолу от 54 до 128 мг при приеме 2 раза в день. Продолжительность лечения оценивали по трем категориям: 7, 10 и 14 дней, в соответствии с наиболее частой продолжительностью лечения.

Результаты

До ноября 2021 г. 106 пациентов из 6 городов, 8 центров, зарегистрированные в Hp-EuReg, получали эмпирическую эрадикационную терапию, содержащую фуразолидон. На один город приходилось большинство случаев – Челябинск –

Таблица 1. Исходные данные эрадикационных схем, содержащих фуразолидон, зарегистрированные в Hp-EuReg в период с 2013 по 2021 г.

Table 1. Initial data of recovery schemes containing furazolidon registered in Hp-EuReg between 2013 and 2021

Назначаемые режимы с фуразолидоном	N (%)
Последовательная – ИПП+А, далее ИПП+К+Ф	68 (64,2)
Тройная – ИПП+Тц+Ф	20 (18,9)
Тройная – ИПП+А+Ф	7 (6,6)
Квадротерапия – ИПП+А+Ф+ВТД	6 (5,7)
ИПП+А+Ф+Аз+ВТД	3 (2,8)
Тройная – ИПП+Ф+Дж	1 (0,9)
Квадротерапия – ИПП+А+К+Ф	1 (0,9)
Общее число	106 (100)
1-я линия	84 (79,2)
2-я линия	22 (20,8)
<i>Продолжительность лечения, дней, n (%)</i>	
7	2 (1,9)
10	80 (75,5)
14	24 (22,6)
<i>Доза ИПП, n (%)</i>	
низкая	15 (14,4)
стандартная	86 (82,7)
высокая	3 (2,9)
<i>Суточная доза фуразолидона, мг, n (%)</i>	
400	99 (93,4)
200	2 (1,9)
300	1 (0,9)
480	1 (0,9)
600	1 (0,9)
800	1 (0,9)
1000	1 (0,9)
<i>Комплаенс, n (%)</i>	
нет (<90% принятых лекарств)	2 (1,9)
да (≥90% принятых лекарств)	104 (98,1)
<i>Побочные эффекты, n (%)</i>	
да	6 (5,7)
нет	100 (94,3)

Примечание: здесь и далее в табл. 2–4: N – число пациентов, А – амоксициллин, К – кларитромицин, Ф – фуразолидон, Тц – тетрациклин, Аз – азитромицин, Дж – джозамицин, ВТД – висмута трикалия дицитрат; низкие дозы ИПП: 4,5–27 мг, эквивалентные омепразолу 2 раза в день (т.е. 20 мг омепразола 2 раза в день), стандартные дозы ИПП: 32–40 мг, эквивалентные омепразолу (т.е. 40 мг омепразола 2 раза в день), высокие дозы ИПП: эквивалентные омепразолу 54–128 мг 2 раза в день (т.е. 60 мг омепразола 2 раза в день).

82,1% (87) пациентов, в остальных городах зарегистрировано менее 10 больных. Основное назначение схем с фуразолидоном зафиксировано в 2015 (10,4%) и 2016 г. (76,4%).

Всего зарегистрировано 7 различных комбинаций фуразолидона в сочетании с 2 или 3 другими антибиотиками в схеме. Однако в 64,2% случаев фуразолидон использовали в

Таблица 2. Схемы, содержащие фуразолидон, и общая эффективность по линиям лечения**Table 2. Regimens containing furazolidon and overall efficacy along treatment lines**

	N (%)	ITT, N (%)	95% ДИ	PP, N (%)	95% ДИ	mITT, N (%)	95% ДИ
Общее число	106 (100)	99/106 (93,4)	(0,89–0,98)	99/102 (97,1)	(0,94–1,0)	99/104 (95,2)	(0,91–0,99)
1-я линия	84 (79,2)	78 (92,9)	(0,87–0,98)	78 (96,3)	(0,92–1,0)	78 (95,1)	(0,9–0,99)
2-я линия	22 (20,8)	21 (95,5)	(0,87–1,0)	21 (100)	(1,0–1,0)	21 (95,5)	(0,87–1,0)

Таблица 3. Эффективность последовательных и тройных схем с фуразолидоном в зависимости от длительности терапии и дозы ИПП**Table 3. Efficiency of sequential and triple regimens with furazolidon depending on the length of therapy and dosage of the proton pump inhibitor**

	Эффективность, N (%)					
	ITT		PP		mITT	
	N (%)	χ^2	N (%)	χ^2	N (%)	χ^2
<i>Длительность терапии, дни</i>						
7	1 (50)	0,154	1 (100)	–	1 (100)	–
10	74 (94,9)	0,000	74 (96,1)	0,000	74 (96,1)	0,000
14	3 (75,0)	0,50	3 (100)	–	3 (75)	0,505
<i>Дозы ИПП</i>						
низкая	8 (72,7)	0,065	8 (88,9)	0,029	8 (88,9)	0,029
стандартная	66 (95,7)	0,000	66 (97,1)	0,000	66 (95,7)	0,000
высокая	2 (100)	–	2 (100)	–	2 (100)	–

Примечание. χ^2 – критерий Пирсона.

составе последовательной схемы вместе с амоксициллином, кларитромицином и ИПП, у 18,9% – в составе тройной терапии совместно с тетрациклином и ИПП, у 6,6% – в тройной схеме с амоксициллином и ИПП, а у 9,4% препарат применяли в составе четырехкомпонентной схемы (табл. 1).

Фуразолидон в основном использовался в схеме 1-й (79,2%) и 2-й (20,8%) линий. В 75,5% случаев эрадикационные режимы назначались на 10 дней, реже – на 14 (22,6%) и 7 (1,9%) дней. У 82,7% пациентов применяли стандартные дозы ИПП, у 14,4% – низкие, у 2,9% – высокие (см. табл. 1).

Наиболее часто фуразолидон назначали в дозе 400 мг/сут (93,3%) – по 200 мг 2 раза в день (86,8%) или по 100 мг 4 раза в день (6,6%); см. табл. 1.

Большинство (89,7%) пациентов получали 10-дневную последовательную терапию: ИПП в стандартной дозе и амоксициллин, затем ИПП, фуразолидон и кларитромицин. Тройная терапия с ИПП, фуразолидоном и тетрациклином назначалась главным образом на 14 дней (94,7%), при этом стандартная доза ИПП назначалась в 78,9%, низкая – в 15,7% случаев.

Контроль эрадикации

У 81,1% пациентов для контроля эрадикации использовался гистологический метод, у 64,1% – определение антигена *H. pylori* в кале, в том числе у 56,6% пациентов применялось 2 диагностических теста (гистологический и определение антигена *H. pylori* в кале), у остальных контроль проводили одним методом: ^{13}C -уреазный дыхательный тест – 6,5%, быстрый уреазный тест – 1,8%, культуральный – 0,9%.

Эффективность

Общая эффективность проанализированных схем с фуразолидоном 1 и 2-й линий по анализу mITT составила 95,1 и 95,5% соответственно (табл. 2). Эффективность наи-

более часто назначаемых 10-дневных эрадикационных режимов составила 96,1% (mITT). При использовании стандартных и высоких доз ИПП она была значительно выше (95,7 и 100% соответственно) по сравнению с низкими дозами ИПП (88,9%); табл. 3.

Эффективность последовательных и тройных схем с фуразолидоном

Отдельно проанализирована эффективность двух наиболее часто назначаемых схем, содержащих фуразолидон: последовательной терапии с ИПП, амоксициллином, кларитромицином и фуразолидоном, и тройной терапии с ИПП, тетрациклином и фуразолидоном (табл. 4).

Эффективность последовательной терапии 1-й линии продолжительностью 10 дней по всем видам анализа составила 100% ($n=66/66$), 95% доверительный интервал – ДИ 1,0–1,0. Доза ИПП не влияла на результат.

Тройная терапия с ИПП, тетрациклином и фуразолидоном назначалась в качестве терапии 2-й линии на 14 дней. По анализу mITT уровень эрадикации составил 94,7% ($n=18/19$). При использовании стандартных доз ИПП и 14-дневной продолжительности эффективность была 93,3% ($n=14/15$).

Безопасность схем терапии и комплаентность

НЯ зафиксированы у 5,7% пациентов, наиболее частыми были: тошнота (3,8%, $n=4$), продолжающаяся в 1,9% случаев 5 дней, и астения (1,9%, $n=2$), длившаяся от 8–14 дней. Ни одного серьезного НЯ не зафиксировано. Общая приверженность лечению составила 98,1% ($n=104$).

Обсуждение

Международный консенсус в качестве терапии 1-й линии рекомендует использовать схемы, содержащие клари-

Таблица 4. Эффективность последовательной терапии с амоксициллином, кларитромицином и фуразолидоном и тройной терапии с тетрациклином и фуразолидоном в зависимости от продолжительности, дозы ИПП и линии лечения
Table 4. Effectiveness of sequential therapy with amoxicillin, clarithromycin and furazolidon and triple therapy with tetracycline and furazolidon depending on duration, dose of proton pump inhibitor and treatment line

Линия	Продолжительность терапии, дни	Доза ИПП	Схема терапии	Эффективность					
				ИТТ, N (%)	95% ДИ	mITT, N (%)	95% ДИ	РР, N (%)	95% ДИ
1-я	10	Низкая	Последовательная ИПП+А+К+Ф	4 (100)	(1,0–1,0)	4 (100)	(1,0–1,0)	4 (100)	(1,0–1,0)
		Стандартная	Последовательная ИПП+А+К+Ф	61 (100)	(1,0–1,0)	61 (100)	(1,0–1,0)	61 (100)	(1,0–1,0)
		Высокая	Последовательная ИПП+А+К+Ф	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)
2-я	10	Стандартная	ИПП+Тц+Ф	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)
		Низкая	ИПП+Тц+Ф	3 (100)	(1,0–1,0)	3 (100)	(1,0–1,0)	3 (100)	(1,0–1,0)
	14	Стандартная	ИПП+Тц+Ф	14 (93,3)	(0,8–1,0)	14 (93,3)	(0,8–1,0)	14 (100)	(1,0–1,0)
		Высокая	ИПП+Тц+Ф	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)
		Низкая	ИПП+Тц+Ф	3 (100)	(1,0–1,0)	3 (100)	(1,0–1,0)	3 (100)	(1,0–1,0)
	Общая	Стандартная	ИПП+Тц+Ф	15 (93,8)	(0,8–1,0)	15 (93,8)	(0,8–1,0)	15 (100)	(1,0–1,0)
		Высокая	ИПП+Тц+Ф	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)	1 (100)	(1,0–1,0)

тромицин, а при высокой резистентности к нему – 4-компонентные режимы с висмутом [7]. Однако ввиду роста устойчивости *H. pylori* к макролидам наблюдается значительное снижение эффективности тройной терапии [10]. Это делает актуальным поиск альтернативных схем лечения. Фуразолидон обладает хорошей противомикробной активностью по отношению к *H. pylori* и рекомендован в качестве терапии спасения. Обнадёживающие результаты, полученные при использовании схем, содержащих фуразолидон, связаны с низким уровнем устойчивости *H. pylori* к этому антибиотику (0–0,1%) [6, 9, 12].

Европейский регистр «Нр-EuReg» позволяет обеспечить мониторинг эффективности применяемых в реальной клинической практике схем эрадикации *H. pylori*. Российскими центрами внесено в регистр 106 пациентов, получавших схемы с фуразолидоном. Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности последовательной терапии с фуразолидоном в качестве терапии 1-й линии, достигающей 100%. Тройная терапия с тетрациклином и фуразолидоном в качестве 2-й линии обеспечила устранение инфекции в 95% наблюдений. Эти 2 схемы показали наряду с высокой эффективностью минимальное количество НЯ (5,7%).

В России Европейский регистр ведётся с 2013 г., при этом основные назначения эмпирических схем с фуразолидоном зафиксированы в 2015 (10,4%) и 2016 г. (76,4%) в Челябинске. Объяснить интерес врачей к назначению эмпирических фуразолидон-содержащих эрадикационных схем в этот период не представляется возможным, так как современные рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* не предполагают назначения фуразолидона в 1-й линии эрадикационной терапии.

Работы по изучению эффективности эрадикационных режимов, одним из компонентов которых были нитрофурановые препараты, в частности фуразолидон, появились в России в начале 2000-х годов. Эти схемы показали

хороший уровень эффективности – 89–100% [23–26]. Нитрофуран-содержащая эрадикационная терапия рассматривалась в основном в качестве альтернативы после неуспешной предшествующей терапии. Несмотря на высокую эффективность данных режимов, широкое применение схем с фуразолидоном ограничивалось его неприятными органолептическими свойствами, необходимостью четырехкратного приема препарата ввиду короткого периода его полувыведения, большим количеством НЯ, что значительно снижает комплаентность и, соответственно, эффективность в широкой медицинской практике.

Большой опыт применения данного препарата в 2000-х годах в Китае позволил внедрить Китайским обществом гастроэнтерологов терапевтические режимы с применением фуразолидона в рекомендации [27].

В Иране, в связи с множественной устойчивостью *H. pylori* к антибиотикам, схемы с фуразолидоном рекомендованы в качестве терапии 1-й линии. Вместе с тем тройная терапия, включающая ИПП, фуразолидон и амоксициллин, оказалась неэффективной (56–85,7% при анализе РР). Последовательная терапия продемонстрировала эффективность 89 и 81% в анализе РР и ИТТ соответственно. Четырехкомпонентные режимы, содержащие висмут, фуразолидон, тетрациклин и ИПП, показали неприемлемо низкий результат 65–71% при анализе ИТТ [28].

Напротив, в крупном одноцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Китае с участием 424 человек, сообщалось, что показатели эрадикации 2-недельной висмутсодержащей 4-компонентной терапии, включавшей ИПП, тетрациклин и фуразолидон, достигли 91,7% (ИТТ) и 96,1% (РР). В группе 4-компонентной терапии с ИПП, висмутом, высокой дозой амоксициллина (1 г 3 раза в день) и фуразолидоном (0,1 г 3 раза в день) эффективность составила 95,2% (ИТТ) и 99,0% (РР). В этом исследовании показатели эрадикации при использовании схем, содержащих фуразолидон, были значительно выше, чем в

схемах без фуразолидона [29]. Другое исследование продемонстрировало, что эффективность 10-дневной висмут-содержащей 4-компонентной терапии с фуразолидоном и амоксициллином была выше, чем без висмута – 86,1 и 78,89% (ITT) и 92,26 и 89,22% (PP) соответственно [30].

В более раннем исследовании в 2009 г. в Китае сравнивали показатели эрадикации при однонедельной и 2-недельной 4-компонентной терапии фуразолидоном (100 мг 2 раза в день) и 2-недельной с более высокой дозой фуразолидона (100 мг 3 раза в день) в сочетании с амоксициллином и препаратом висмута. Обнаружено, что продление курса антибиотиков до 2 нед и увеличение дозы фуразолидона повышало уровень эрадикации [31].

Метаанализ 14 исследований ($n=2540$) показал, что эффективность эрадикационных режимов, содержащих фуразолидон, была выше, чем при применении других антибиотиков, как в анализе ITT (отношение шансов 1,06, 95% ДИ 1,01–1,12), так и в анализе per-protocol (отношение шансов 1,05, 95% ДИ 1,00–1,10) [32].

В нескольких исследованиях проанализированы результаты применения схем, содержащих фуразолидон, в качестве терапии 1-й линии. Систематический обзор 2012 г. отметил, что показатели эрадикации *H. pylori* в терапии 1-й линии на основе фуразолидона достигают 75–80% [33]. Более обнадеживающие результаты получены в других исследованиях, показавших, что частота эрадикации при назначении 4-компонентной терапии, содержащей фуразолидон и висмут, была 92,9% [34] и 95% [35], при 10- и 14-дневной схемах составила 93,7 и 98,2% соответственно ($p=0,098$) [36].

При использовании фуразолидона в составе схем терапии 3-й линии сообщалось о частоте эрадикации 65% [37]. Другое исследование показало, что после 5 попыток эрадикации у больных, у которых были обнаружены штаммы *H. pylori*, устойчивые к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, схемы с фуразолидоном были эффективны в 63% случаев [38].

В нашем исследовании в 93,4% случаев применялся фуразолидон в суточной дозе 400 мг, что обеспечивало очень хороший уровень эрадикации. Опубликованные ранее данные свидетельствуют, что дозы менее 400 мг/сут были неэффективными [39]. Более высокая суточная доза фуразолидона увеличивала уровень эрадикации [34].

Представленные нами данные отмечают достаточно высокую приверженность лечению (98,1%), вероятно, обусловленную минимальным количеством НЯ – 5,7%.

Ряд ранее опубликованных работ продемонстрировал небольшую частоту НЯ схем с фуразолидоном – 8,3–9,4% [30], 8,2% [36]. Вместе с тем в другом исследовании зафиксировано больше НЯ – 33,2%, причем в 3,8% случаев побочные эффекты были тяжелые [33]. Ряд авторов отмечают значимое возрастание частоты побочных эффектов при более длительном лечении [33, 36]. В то же время метаанализ выявил повышение риска общих и тяжелых НЯ только при использовании высокой суточной дозы фуразолидона, но не при длительном его приеме [32].

Заключение

Основным ограничением нашего исследования было то, что схемы с фуразолидоном в изучаемой когорте были неоднородными, включали несколько режимов с малым числом пациентов, что не позволяет в полной мере оценить их эффективность. Тем не менее продемонстрирована эффективность фуразолидона в последовательной тера-

пии в комбинации с амоксициллином и кларитромицином, назначаемой на 10 дней, и в составе тройной терапии совместно с тетрациклином в течение 14 дней. Вместе с тем следует отметить ограничения в интерпретации результатов нашего исследования, обусловленные его наблюдательным характером, относительно небольшим числом больных ($n=106$) преимущественно из одного центра (Челябинск – 82,1% пациентов).

Таким образом, полученные нами данные при анализе пациентов, включенных российскими центрами в Европейский регистр «Hp-EuReg», позволяющие сделать вывод, что схемы эрадикационной терапии, содержащие фуразолидон, выглядят эффективными и безопасными при использовании как в 1-й линии, так и у пациентов после неудач ранее проведенного лечения. Вместе с тем актуальным представляется проведение рандомизированных клинических исследований для получения дополнительных доказательств эффективности данных режимов терапии.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования зарегистрирован на ClinicalTrials.gov (NCT02328131), одобрен локальным этическим комитетом университетской больницы Ла-Принсеса (Мадрид, Испания) 20 декабря 2012 г. и локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол 9/09-12 от 12.09.2013). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was prospectively registered at ClinicalTrials.gov (NCT02328131). The study was approved by the local ethics committee of Hospital Universitario de La Princesa (Madrid, Spain) and by the local ethics committee of Loginov Moscow Clinical Scientific Center (protocol 9/09-12 of 12.09.2013). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 ИПП – ингибитор протонной помпы
 НЯ – нежелательное явление
 Нр-EuReg – Европейский регистр по ведению инфекции *H. pylori*
 ИТТ (intention-to-treat) – анализ данных всех пациентов, начавших терапию

мИТТ (modified intention-to-treat) – анализ данных всех пациентов, которые прошли подтверждающий тест после эрадикационной терапии, вне зависимости от соблюдения условий приема препаратов по протоколу ингибитором протонной помпы
 РР (per-protocol) – анализ данных пациентов, которые приняли не менее 90% назначенных препаратов и полностью закончили терапию согласно протоколу

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mezmaile L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020;25 Suppl. 1:e12734. DOI:10.1111/hel.12734
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-9. DOI:10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Borsch GM, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Collen MJ, Benjamin SB (ed). *Pharmacology of Peptic Ulcer Disease*. Vol. 99. Berlin: Springer-Verlag, 1991; pp. 107-48 (Handbook of Experimental Pharmacology).
- Siddique O, Ovalle A, Siddique AS, Moss SF. *Helicobacter pylori* Infection: An Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance. *Am J Med*. 2018;131(5):473-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.12.024
- Smith SM. An update on the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *EMJ Gastroenterol*. 2015;4:101-7.
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:514-33. DOI:10.1111/apt.13497
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302084
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
- Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82.e17. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.007
- Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, et al; Hp-EuReg Investigators. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-e108. DOI:10.1097/MCG.0000000000001482
- McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89-98. DOI:10.1016/j.cgh.2019.03.048
- Zamani M, Rahbar A, Shokri-Shirvani J. Resistance of *Helicobacter pylori* to furazolidone and levofloxacin: A viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6920-2. DOI:10.3748/wjg.v23.i37.6920
- Su Z, Xu H, Zhang C, et al. Mutations in *Helicobacter pylori* *porD* and *oorD* genes may contribute to furazolidone resistance. *Croat Med J*. 2006;47:410-5.
- Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820968736. DOI:10.1177/1756284820968736
- Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23:e12475. DOI:10.1111/hel.12475
- Grayson Lindsay M, Crowe S, Crowe S (eds.), et al. *Kucers' the use of antibiotics*. 7th ed. Boca Raton, Florida, America: CRC press, 2017; pp. 3187-94. DOI:10.1201/9781498747967
- Zheng ZT, Wang ZY, Chu YX, et al. Double-blind short-term trial of furazolidone in peptic ulcer. *Lancet*. 1985;8436:1048-9.
- Graham DY, Lu H. Furazolidone in *Helicobacter pylori* therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):1-2. DOI:10.4103/1319-3767.91724
- McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National C. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019;24(5):e12630. DOI:10.1111/hel.12630
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81. DOI:10.1016/j.jbi.2008.08.010
- Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12554. DOI:10.1111/hel.12554
- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19-31. DOI:10.1007/s00228-008-0576-5
- Щербakov П.Л., Вартанетова Е.Е., Филин В.А., Салмова В.С. Алгоритм современной диагностики и лечения хеликобактерной инфекции у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2003;82(6):86-90 [Shcherbakov PL, Vartanetova EE, Filin VA, Salmova VS. Algorithm for modern diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children with diseases of the upper digestive tract. *Pediatrics. Journal G.N. Speransky*. 2003;82(6):86-90 (in Russian)].
- Нижевич А.А., Щербakov П.Л., Сатаев В.У., и др. Эрадикация *Helicobacter pylori* у детей после неудачной попытки первичной терапии: преимущества использования нифуратела перед фуразолидоном в четырехкомпонентной схеме. *Международный журнал терапии в гастроэнтерологии и гепатологии*. 2005;22(9):881-7 [Nizhevich AA, Shcherbakov PL, Sataev VU. Eradication of *Helicobacter pylori* in children after failed primary therapy: advantages of using nifuratel over furazolidone in a four-component regimen. *International Journal of Therapy in Gastroenterology and Hepatology*. 2005;22(9):881-7 (in Russian)].
- Нижевич А.А., Сатаев В.У., Ахмадеева А.Г., и др. Тройная нифурател-содержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии у детей. *Helicobacter*. 2007;12:132-5 [Nizhevich AA, Sataev VU, Akhmedeeva AG, et al. Triple nifuratel-containing first-line anti-*Helicobacter* therapy in children. *Helicobacter*. 2007;12:132-5 (in Russian)].
- Исаков В.А., Домарева И., Кудрявцева Л.В., и др. Сравнение эффективности фуразолидон-содержащей трехкомпонентной и четырехкомпонентной схем эрадикационной терапии при наличии резистентности *Helicobacter pylori* к метронидазолу. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1277-82 [Isakov VA, Domareva I, Kudryavtseva LV, et al. Comparison of the effectiveness of furazolidone-containing three-component and four-component schemes of eradication therapy in the presence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1277-82 (in Russian)].
- Machado RS, da Silva MR, Viriato A. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(2):160-5. DOI:10.2223/JPED.1772
- Mohammadi M, Attaran B, Malekzadeh R, Graham DY. Furazolidone, an Underutilized Drug for *H. pylori* Eradication: Lessons from Iran. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1890-6. DOI:10.1007/s10620-017-4628-5
- Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-

- resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):802-7.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2013.01.008
30. Xie Y, Zhu Y, Zhou H, et al. Furazolidone-based triple and quadruple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11415-21. DOI:10.3748/wjg.v20.i32.11415
31. Cheng H, Hu FL. Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2009;15:860-4. DOI:10.3748/wjg.15.860
32. Ji CR, Liu J, Li YY, et al. Safety of furazolidone-containing regimen in *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(10):e037375. DOI:10.1136/bmjopen-2020-037375
33. Zullo A, Ierardi E, Hassan C, De Francesco V. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: A pooled-data analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):11-7. DOI:10.4103/1319-3767.91729
34. Zhuge L, Wang Y, Wu S, et al. Furazolidone treatment for *Helicobacter Pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018;23:e12468. DOI:10.1111/hel.12468
35. Zhang YW, Hu WL, Cai Y, et al. Outcomes of furazolidone- and amoxicillin-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection and predictors of failed eradication. *World J Gastroenterol*. 2018;24:4596-05. DOI:10.3748/wjg.v24.i40.4596
36. Song C, Qian X, Zhu Y, et al. Effectiveness and safety of furazolidone-containing quadruple regimens in patients with *Helicobacter pylori* infection in real-world practice. *Helicobacter*. 2019;24:e12591. DOI:10.1111/hel.12591
37. Buzás GM, Józán J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1571-81. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05082.x
38. Resina E, Gisbert JP. Rescue Therapy with Furazolidone in Patients with at Least Five Eradication Treatment Failures and Multi-Resistant *H. pylori* infection. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1028. DOI:10.3390/antibiotics10091028
39. Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:778-2. DOI:10.1046/j.1440-1746.2003.03058.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.08.2022

Сравнительный анализ кишечной микробиоты у больных с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы различной степени тяжести

И.В. Маев¹, А.И. Левченко^{✉1}, Ю.С. Галеева², Д.Н. Андреев¹, Ю.В. Осипенко³, Д.С. Бордин^{1,3,4}, Е.Н. Ильина²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Обоснование. Экзокринная функция поджелудочной железы (ПЖ) является критическим фактором хозяина в определении состава кишечной микробиоты (КМ). Экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ) может влиять на КМ, что может потенцировать прогрессирование основного заболевания и развитие осложнений. До настоящего времени недостаточно изучена связь ЭНПЖ при различных патологиях ПЖ с дисбиотическими изменениями КМ. Имеющиеся данные неоднородны и противоречивы, что определяет потребность дальнейших исследований.

Цель. Провести сравнительный анализ таксономического состава КМ пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) различной этиологии, без или с наличием ЭНПЖ различной степени тяжести, а также пациентов с тяжелой степенью ЭНПЖ, имеющих в анамнезе оперативное вмешательство (ОВ) на ПЖ.

Материалы и методы. Всего в исследование включены 85 пациентов. Пациенты определены в группы в соответствии со степенью тяжести ЭНПЖ: 1-я группа (n=16) – пациенты с ХП без ЭНПЖ; 2-я группа (n=11) – пациенты с ХП и наличием ЭНПЖ легкой степени; 3-я группа (n=17) – пациенты с ХП и ЭНПЖ тяжелой степени; 4-я группа (n=41) – ЭНПЖ тяжелой степени у лиц с ОВ на ПЖ в анамнезе. Верификация ХП осуществлялась по клинико-анамнестическим и инструментальным данным. Степень ЭНПЖ определялась уровнем панкреатической эластазы-1 кала. Для каждого пациента получены информированное согласие на исследование, собран анамнез, проведены физикальное, лабораторное обследования, получен образец кала. Из каждого образца кала экстрагировали ДНК, посредством секвенирования генов бактериальной 16S рРНК определяли таксономический состав КМ с последующим биоинформатическим анализом.

Результаты. Мы проследили изменения КМ от группы пациентов с ХП без ЭНПЖ до группы с тяжелой ЭНПЖ, в частности у лиц, перенесших ОВ. На уровне филума КМ всех групп показала доминирование *Firmicutes*, с наименьшей представленностью в группе тяжелой ЭНПЖ, как с ОВ и с ХП, и доминированием типов *Actinobacteria*, *Verrococcinobacteria* и *Fusobacteria*. Дифференциальная представленность родов варьировала: у пациентов с тяжелой ЭНПЖ и ХП в сравнении с легкой степенью статистически значимые рода – *Akkermansia*, *Ruminococcus gauvreauii* group и *Holdemanella* в сравнении с ХП без ЭНПЖ, где доминировали *Prevotella*, *Ruminococcus gauvreauii* group, *Peptostreptococcus* и *Blautia*. В группе ХП с легкой ЭНПЖ доминировали рода: *Lachnospiraceae_ND 2004 group*, *Faecalitalea*, *Fusobacterium*, *Catenibacterium*, *Roseburia*, *Atopobium*, *Cloacibacillus*, *Clostridium innococum* group, *Ruminococcus torques* group. Все группы продемонстрировали преобладание условно-патогенной флоры, в том числе участников онкогенеза.

Заключение. Результаты исследования показывают, что пациенты с ХП различной этиологии и пациенты с тяжелой ЭНПЖ, перенесшие ОВ на ПЖ, имеют дисбиоз КМ, на выраженность которого, вероятно, оказывает влияние степень ЭНПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, кишечная микробиота, 16S рРНК

Для цитирования: Маев И.В., Левченко А.И., Галеева Ю.С., Андреев Д.Н., Осипенко Ю.В., Бордин Д.С., Ильина Е.Н. Сравнительный анализ кишечной микробиоты у больных с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы различной степени тяжести. Терапевтический архив. 2023;95(2):130–139. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202056

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Левченко Анна Игоревна – врач-гастроэнтеролог, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: alevchenko914@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3184-7426

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Галеева Юлия Сергеевна – мл. науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0001-6304-4607

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4007-7112

Осипенко Юлия Владимировна – врач-гастроэнтеролог отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6254-3233

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. пат. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

✉Anna I. Levchenko. E-mail: alevchenko914@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3184-7426

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Julia S. Galeeva. ORCID: 0000-0001-6304-4607

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Julia V. Osipenko. ORCID: 0000-0002-6254-3233

Dmitry S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Comparative analysis of the intestinal microbiota in patients with exocrine pancreatic insufficiency of various severity

Igor V. Maev¹, Anna I. Levchenko^{✉1}, Julia S. Galeeva², Dmitry N. Andreev¹, Julia V. Osipenko³, Dmitry S. Bordin^{1,3,4}, Elena N. Ilyina²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁴Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Background. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a critical host factor in determining the composition of the gut microbiota. Diseases that cause exocrine insufficiency can affect the gut microbiome, which can potentiate disease progression and complications. To date, the relationship of exocrine insufficiency in various pancreatic (PA) pathologies, in chronic pancreatitis (CP), with dysbiotic changes in the intestinal microbiota (IM) has not been reliably studied. The available data are heterogeneous and contradictory, which determines the need for further research.

Aim. To conduct a comparative analysis of the taxonomic composition of the intestinal microbiota in patients with CP of various etiologies, without or with the presence of EPI of varying severity, as well as patients with severe EPI with a history of surgical intervention (SI) on the pancreas.

Materials and methods. A total of 85 patients were included in the study. Patients were divided into groups according to the severity of EPI: Group 1 ($n=16$) – patients with CP without EPI; Group 2 ($n=11$) – patients with CP and mild EPI; Group 3 ($n=17$) – patients with severe CP and EPI; Group 4 ($n=41$) – severe EPI in persons with a history of SI on the pancreas. Verification of CP was carried out according to clinical, anamnestic and instrumental data. The degree of EPI was determined by the level of pancreatic elastase-1 (PE-1) feces. Informed consent for the study was obtained for each patient, an anamnesis was collected, physical and laboratory examinations were performed, and a stool sample was obtained. DNA was extracted from each stool sample, the taxonomic composition of BM was determined by sequencing the bacterial 16S rRNA genes, followed by bioinformatic analysis.

Results. We followed the changes in the gut microbiota from a group of patients with CP without EPI to a group with severe EPI, in those who underwent SI. At the level of the phylum, the IM of all groups showed the dominance of *Firmicutes*, with the lowest representation in the severe EPI group, both with SI and CP, and the growth of the *Actinobacteria*, *Verrucomicrobiota* and *Fusobacteria* types. The differential representation of childbirth varied: in patients with severe EPI and CP, compared with mild, statistically significant genera – *Akkermansia*, *Ruminococcus gauvreauii* group and *Holdemanella*; compared with CP without exocrine insufficiency, *Prevotella*, *Ruminococcus gauvreauii* group, *Peptostreptococcus* and *Blautia* dominated. The CP group with mild EPI was dominated by the following genera: *Lachnospiraceae*_ND 2004 group, *Faecalitalea*, *Fusobacterium*, *Catenibacterium*, *Roseburia*, *Atopobium*, *Cloacibacillus*, *Clostridium innococum* group, *Ruminococcus torques* group. All groups showed a low diversity of taxa with a predominance of opportunistic flora, including participants in oncogenesis.

Conclusion. The results of the study show that patients with CP of various etiologies and patients with severe EPI who underwent specific intervention on the pancreas have intestinal microbiota dysbiosis, the severity of which is significantly influenced by the degree of EPI.

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, intestinal microbiota, 16S rRNA

For citation: Maev IV, Levchenko AI, Galeeva JuS, Andreev DN, Osipenko JuV, Bordin DS, Ilyina EN. Comparative analysis of the intestinal microbiota in patients with exocrine pancreatic insufficiency of various severity. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(2):130–139. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202056

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – это патологический фиброзно-воспалительный синдром поджелудочной железы (ПЖ) у людей с генетическими, средовыми и/или другими факторами риска, у которых развиваются стойкие патологические реакции на повреждение паренхимы [1]. Длительное и прогрессирующее воспаление неизбежно вовлекает в патологический процесс ацинусы, протоковую систему, островковый аппарат и другие структуры органа [2, 3]. Наиболее частым осложнением ХП является экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ) [4]. Клиническое значение ЭНПЖ обусловлено формированием персистирующей клинической симптоматики, значительно снижающей качество жизни пациентов [1, 4]. Нарушение синтеза пищеварительных ферментов, бикарбонатов и антибактериальных пептидов ПЖ на фоне ЭНПЖ приводит к нарушению симбиотических отношений хозяин – кишечная микробиота (КМ) и негативным изменениям бактериального пейзажа [5, 6]. КМ является ключевым участником метаболизма хозяина, играя важную роль в поддержании иммунного гомеостаза [7]. Изменения КМ активно изучаются мировым медицинским сообществом в контексте

патогенеза различных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа [8, 9], ожирение [10, 11], воспалительные заболевания кишечника [12–14], синдром раздраженного кишечника [15, 16], немаловажная роль отводится изучению связи нарушений КМ при ХП [17–20].

Одним из наиболее перспективных методов изучения состава КМ человека является метагеномное ДНК-секвенирование последовательностей бактериальных генов 16S рРНК [21]. В ряде исследований определены количественные и качественные изменения таксономического состава КМ, ассоциированные с ХП различной этиологии [22], в частности с ЭНПЖ [23, 24], алкогольным панкреатитом [25], сахарным диабетом панкреатогенного генеза [26], аутоиммунным панкреатитом [27]. ХП ассоциирован с сокращением разнообразия, истощением таксонов, играющих потенциально полезную роль в барьерной функции кишечника, увеличением числа условно-патогенных микроорганизмов [22]. Исследования, касающиеся изменений микробиоты при ХП и/или ЭНПЖ, представлены в единичном количестве [26]. Обнаружено снижение представителей рода *Faecalibacterium*, в частности *Faecalibacterium prausnitzii* (продуцентов короткоцепочечных жирных кислот – КЦЖК), повыше-

Ильина Елена Николаевна – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д-р биол. наук, гл. науч. сотр., зам. ген. дир. по научной работе ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0003-0130-5079

Elena N. Ilyina. ORCID: 0000-0003-0130-5079

ние представленности *Ruminococcus bromii* [26], *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Enterococcus* [25], *Bacteroides ovatus*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus gordonii*, *Clostridium lavaleense*, *Clostridium lactatifermentans* [27], *Escherichia-Shigella*, *Dialister*, *ParaBacteroides*, *Prevotella_7* [23]. К текущему моменту остается неизвестным, является ли дестабилизация зубиоза причиной или следствием ХП. Также не определен паттерн влияния заместительной ферментной терапии (ЗФТ) на гомеостаз КМ.

Таким образом, представляется актуальным дальнейшее изучение изменений КМ у пациентов с ХП, в частности с ЭНПЖ, что позволит определить бактериальные маркеры, ассоциированные с течением заболевания, а в перспективе создать диагностический инструмент, позволяющий предиктивно оценить эффективность ЗФТ, риски прогрессирования заболевания и развития ряда осложнений.

Цель исследования – провести сравнительный анализ таксономического состава КМ пациентов с ХП различной этиологии, с наличием/без ЭНПЖ, а также пациентов с тяжелой степенью ЭНПЖ, с оперативным вмешательством (ОВ) на ПЖ в анамнезе.

Материалы и методы

Дизайн

Проведено одномоментное сравнительное неинтервенционное исследование, в рамках которого произведен анализ КМ у пациентов с ХП и лиц, перенесших ОВ на ПЖ. Набор пациентов осуществлялся на клинических базах ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» в период с октября 2019 по октябрь 2021 г. Всего в исследование вошли 85 пациентов (мужчины и женщины в возрасте от 31 до 80 лет), включая больных с верифицированным диагнозом ХП ($n=44$) и пациентов, перенесших ОВ на ПЖ в анамнезе ($n=41$). Разделение пациентов на группы осуществлялось в зависимости от степени тяжести ЭНПЖ, что позволило сформировать 4 группы из общего пула больных: 1-я группа ($n=16$) – пациенты с ХП без ЭНПЖ; 2-я группа ($n=11$) – пациенты с ХП с наличием ЭНПЖ легкой степени; 3-я группа ($n=17$) – пациенты с ХП с ЭНПЖ тяжелой степени; 4-я группа ($n=41$) – ЭНПЖ тяжелой степени у лиц с ОВ на ПЖ в анамнезе (рис. 1). Все пациенты давали письменное информированное согласие на включение в исследование.

Пациенты, получающие антибиотики, про-, пре-, синбиотики, ингибиторы протонной помпы в течение месяца до сбора образца кала, пациенты имеющие клинко-лабораторные признаки острого панкреатита (ОП), гепатита, цирроза печени любой этиологии и кислотозависимых заболеваний, не включались в исследование.

Методы клинического обследования

Для каждого пациента собран анамнез жизни, зафиксированы метадаанные: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), доза принимаемых полиферментных препаратов, консистенция стула по Бристольской шкале, симптомы диспепсии, данные мультиспиральной компьютерной томографии; данные лабораторных анализов: панкреатическая эластаза-1 кала, нейтральный жир в кале, гемоглобин, общий белок, альбумин, абсолютное число лимфоцитов (abs. LYM); документированное ОВ на ПЖ.

Верификация диагноза ХП осуществлялась по клинико-анамнестическим и инструментальным данным:

- 1) один/несколько анамнестических критериев ХП – регулярное употребление алкоголя (более 100 г/сут); табакокурение в течение нескольких лет; докумен-

тально подтвержденная патология билиарного тракта; документированный ОП в анамнезе;

- 2) признаки ХП по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

Степень ЭНПЖ оценивалась путем определения уровня панкреатической эластазы-1 кала, где показатель >200 мкг/г – отсутствие ЭНПЖ, 200–100 мкг/г – ЭНПЖ легкой степени, <100 мкг/г – тяжелая степень ЭНПЖ.

Сбор и обработка клинического материала

Для проведения исследования производился сбор кала каждого пациента, включенного в исследование. Образцы фекалий собирались в индивидуальные стерильные пластиковые контейнеры, исключая попадание туалетной бумаги и мочи. Каждый образец подвергали немедленной заморозке при температуре -20°C . В течение 2 ч в термосумке с замороженными хладоэлементами образцы транспортированы в лабораторию, где хранились при температуре -80°C до анализа. Из образцов кала выделяли тотальную ДНК согласно стандартной методике.

Метагеномное секвенирование

Выделение тотальной ДНК проводили с помощью набора MagMAX DNA Multi-Sample Ultra 2.0 Kit (Roche) и автоматической выделительной станции KingFisher Flex. Подготовку библиотек и их секвенирование осуществляли в соответствии с протоколом 16S Metagenomic Sequencing Library preparation для MiSeq, Illumina.

Для амплификации использовали вариативный регион V3-V4 гена 16S рРНК. Приготовление библиотек 16S проводили набором Tersus PCR kit (Evrogen, Россия), использовали праймеры 341F и 801R для амплификации региона V3-V4 гена 16S рРНК, для баркодирования образцов использовались уникальные комбинации индексирующих праймеров, являющихся аналогами праймеров из набора Nextera XT Index kit v2.

Процедуру секвенирования осуществляли с помощью инструмента MiSeq с использованием набора реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v2 (500cycle) (Illumina) согласно рекомендациям производителя.

Биоинформатическая обработка полученных данных секвенирования

Обработку низкокачественных последовательностей проводили методом фильтрации filterAndTrim из пакета DADA2. Из пакета DADA2 получали варианты последовательностей ампликонов – ВПА (аналог ОТЕ-операционная таксономическая единица). Полученные ВПА таксономически аннотировали методом idTaxa из пакета DECIPHER (версия 11.7) с использованием базы последовательностей рРНК Silva (версия 138.1, nr99). Статистический анализ представленности последовательностей ампликонов выполняли на языке программирования R (версия 4.0.2).

Для расчета индекса β -разнообразия значения представленности ВПА (ASV, Amplicon Sequence Variant) нормализовали при помощи функции transform пакета microbiome (версия 1.10.0). Матрица попарных расстояний рассчитывалась по метрике Брея–Кертиса с помощью функции dist пакета phyloseq (версия 1.32.0). Значения меры α -разнообразия рассчитывали как индекс Шеннона при помощи функции plot_richness пакета phyloseq (версия 1.32.0). Анализ дифференциальной представленности для групп сравнения выполнен с использованием инструмента Deseq 2 (версия 1.28.1). Учитывая факт, что между исследуемыми группами пациентов отмечены различия в

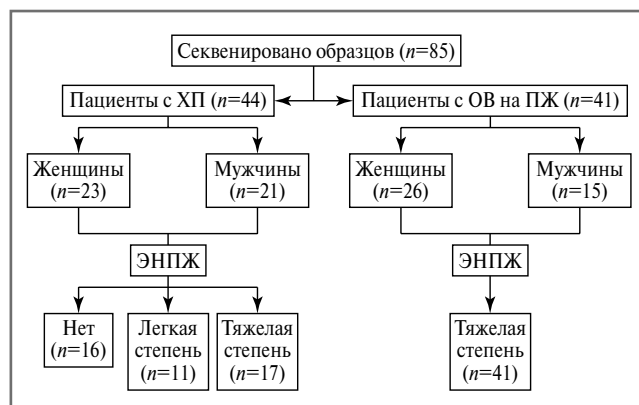


Рис. 1. Участники исследования. Деление на группы.

Fig. 1. Study participants. Division into groups.

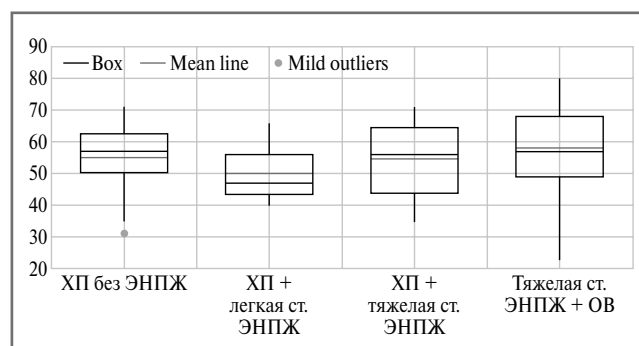


Рис. 2. Соотношение исследуемых групп по возрасту.

Fig. 2. The distribution of participants in study groups by age.

наборе метаданных, анализ дифференциальной представленности проводили с учетом влияния данных факторов на состав микробиоты в качестве ковариат. При проверке статистических гипотез минимальный уровень α составил 0,05 (по методу Бенджамини–Хохберга), а размер эффекта $\log_2\text{foldchange} \geq 1.5$.

Этическая экспертиза

Настоящий протокол исследования одобрен Межвузовским Комитетом по этике ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (выписка из протокола №01–21). Заключение комиссии: работа соответствует требованиям этической экспертизы.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включены 85 пациентов (см. рис. 1), из которых 47 (55%) женщин и 38 (45%) мужчин, средний возраст обследованных лиц составил $56,2 \pm 12,7$ года. Среди женщин медиана 56 лет (интерквартильный размах – ИК 45,5; 64,5), мужчин – 58 лет (ИК 47,0; 66,7) без статистически значимой разницы ($p < 0,001$).

Распределение по полу – с незначительным перевесом в сторону женщин в 1-й (68,7%), 3-й (58,8%) и 4-й (63,4%) группах. Соотношение по возрасту статистически не значимо ($p < 0,001$); рис. 2.

Показатель ИМТ (рис. 3) – без значимых отличий между пациентами с ХП и лицами, перенесшими ОВ на ПЖ в анамнезе. Медиана в 1-й группе – $24,5 \text{ кг/м}^2$ (ИК 20,8; 27,9), во 2-й группе – $23,4 \text{ кг/м}^2$ (ИК 20,3; 26,2), в 3-й группе – $22,1 \text{ кг/м}^2$ (ИК 17,9; 24,4), в 4-й группе – $23,0 \text{ кг/м}^2$

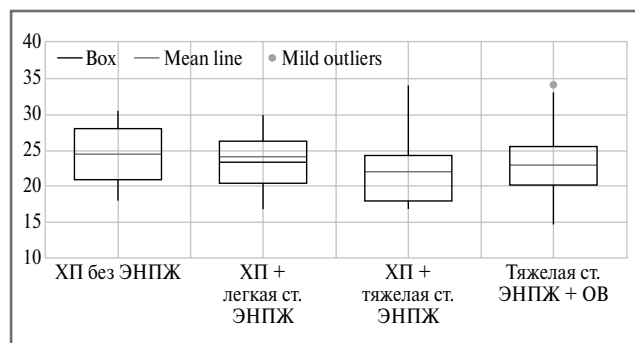


Рис. 3. Соотношение по ИМТ в группах.

Fig. 3. Ratios of participants in study groups by body mass index.

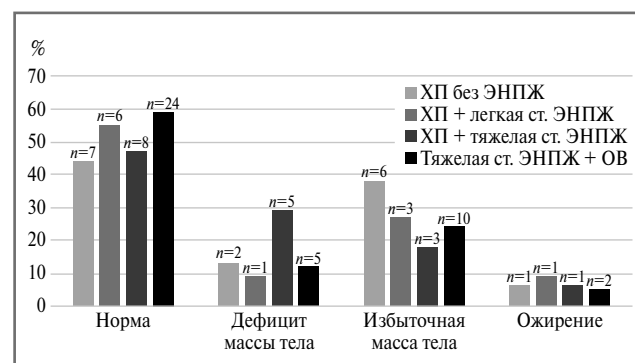


Рис. 4. Распределение в группах по показателю ИМТ.

Fig. 4. The distribution of participants in study groups by body mass index.

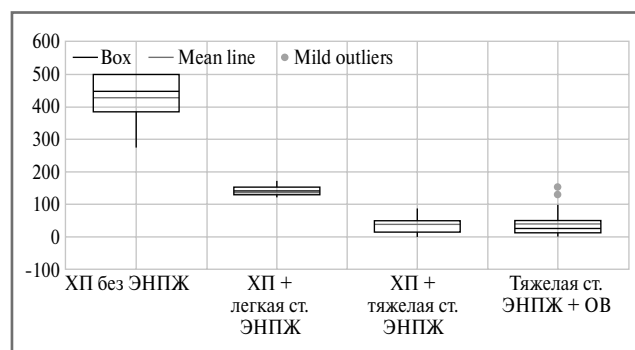


Рис. 5. Соотношение количества панкреатической эластазы-1 кала в исследуемых группах.

Fig. 5. The distribution of pancreatic fecal elastase-1 levels in the study groups.

(ИК 20,2; 25,5). Внутригрупповое распределение по ИМТ продемонстрировано на рис. 4.

Медиана панкреатической эластазы-1 кала в 1-й группе – $446,8 \text{ мкг/г}$ (ИК 385,2; 500,0), во 2-й группе – 139 мкг/г (ИК 129,0; 152,5), в 3-й группе – $48,0 \text{ мкг/г}$ (ИК 15,0; 50,0), в 4-й группе – $24,4 \text{ мкг/г}$ (ИК 11,0; 50,0); рис. 5.

В этиологической структуре ХП (рис. 6), в частности с ЭНПЖ, преобладали рецидивирующий и тяжелый ОП ($n=17$; 39%).

Наиболее частые анамнестические причины ОВ на ПЖ: аденокарцинома ПЖ ($n=8$; 20%); кальцифицирующий панкреатит ($n=5$; 12%); солидная псевдопапиллярная опухоль ($n=5$; 12%) и др. (рис. 7).

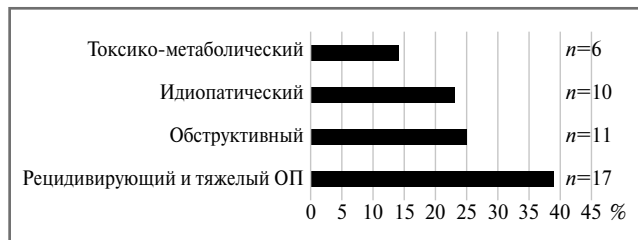


Рис. 6. Этиологическая структура ХП в соответствии с международной классификацией TIGAR-O.

Fig. 6. Etiology of chronic pancreatitis according to the international classification TIGAR-O.

Обобщенные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Общая оценка таксономического состава КМ в исследуемых группах

Тепловая карта (рис. 8) иллюстрирует представленность родов в образцах кала 85 пациентов с ХП и ЭНПЖ; цвета отражают значения представленности соответствующих бактериальных родов после преобразования CLR (centered log ratio transform).

Для определения α -разнообразия использовали индекс разнообразия Шеннона, количественно оценивающий неопределенность в прогнозировании видовой идентичности, которая берется случайным образом из набора данных. Между исследуемыми группами не выявлено значимой разницы в α -разнообразии ($p < 0,05$), а внутри сообществ обнаружено общее снижение бактериального разнообразия (рис. 9).

Описание линейной диаграммы блока: снизу вверх – первый квартиль, показывает минимальное значение (нижняя строка прямоугольника); медиана (линия в середине прямоугольника); третий квартиль (верхняя линия прямоугольника), показывает максимальное значение; данные вне выносных линий на обоих концах являются выбросами.

β -Разнообразие КМ 85 пациентов представлено в виде проекций графика неметрического многомерного шкалирования (NMDS) на двухмерное пространство (рис. 10). Образцы всех пациентов образуют облака с частичным

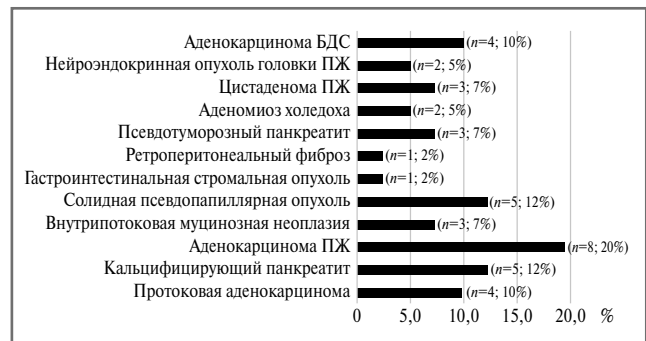


Рис. 7. Диаграмма этиологических факторов ОБ по данным анамнеза.

Fig 7. Etiological factors of surgery according to medical history.

перекрытием в центре, большая часть которых расположена в зоне пересечения, что свидетельствует об отсутствии значимой разницы.

Относительная представленность бактериального состава на уровне типа в исследуемых группах

На уровне типов доминирующими во всех группах оказались *Firmicutes* (рис. 11). Наибольший процент – у пациентов 2-й группы (81,5% от общего процента представленных типов).

Представленность бактериального состава на уровне семейств в исследуемых группах

Для анализа выбраны топ-10 распространенных семейств (рис. 12). Для пациентов 4-й группы определено семейство *Akkermansia*; два семейства для 3-й группы – *Oscillospira* и *Bacteroides*.

Дифференциальная представленность бактериального состава на уровне рода в исследуемых группах

Анализ дифференциальной представленности бактериального состава в группах выполнен с использованием метода DeSeq2, на уровне рода, с включением пола, batch

Таблица 1. Демографические, клинические, лабораторные данные участников исследования

Table 1. Demographic, clinical, and laboratory data of study participants

Переменные	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Мужчины, абс. (%)	31,25	63,64	41,18	36,59
Женщины, абс. (%)	68,75	34,36	58,82	63,41
Возраст, лет, среднее $\pm$ СО	55 $\pm$ 11,1	50 $\pm$ 8,6	51,6 $\pm$ 11,59	60,2 $\pm$ 13,2
ИМТ, кг/м ² , среднее $\pm$ СО	24,47 $\pm$ 3,84	24,12 $\pm$ 5,6	22,39 $\pm$ 4,09	22,96 $\pm$ 4,21
Консистенция (тип по Bristol scale), среднее	4	4	6	6
Частота стула, ≥ 3 в сут, да, %	18,75	45,45	64,71	85,37
Диспепсия (тошнота, вздутие), да, %	18,75	36,36	70,59	85,37
Абдоминальная боль, да, %	50	36,36	76,47	65,85
Нейтральный жир в кале, обнаружено, %	0	9,09	5,88	7,32
Гемоглобин, г/дл, среднее $\pm$ СО	129,18 $\pm$ 14,87	135,36 $\pm$ 18,12	134,47 $\pm$ 13,59	127,78 $\pm$ 16,46
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^9$ /л, среднее $\pm$ СО	1,58 $\pm$ 0,47	1,97 $\pm$ 0,66	1,89 $\pm$ 0,63	2,09 $\pm$ 0,94
Общий белок, г/л, среднее $\pm$ СО	76,46 $\pm$ 6,74	73,38 $\pm$ 6,16	69,75 $\pm$ 5,49	70,9 $\pm$ 6,66
Альбумин, г/л, среднее $\pm$ СО	43,91 $\pm$ 4,92	43,6 $\pm$ 3,51	42,92 $\pm$ 2,94	39,55 $\pm$ 5,1

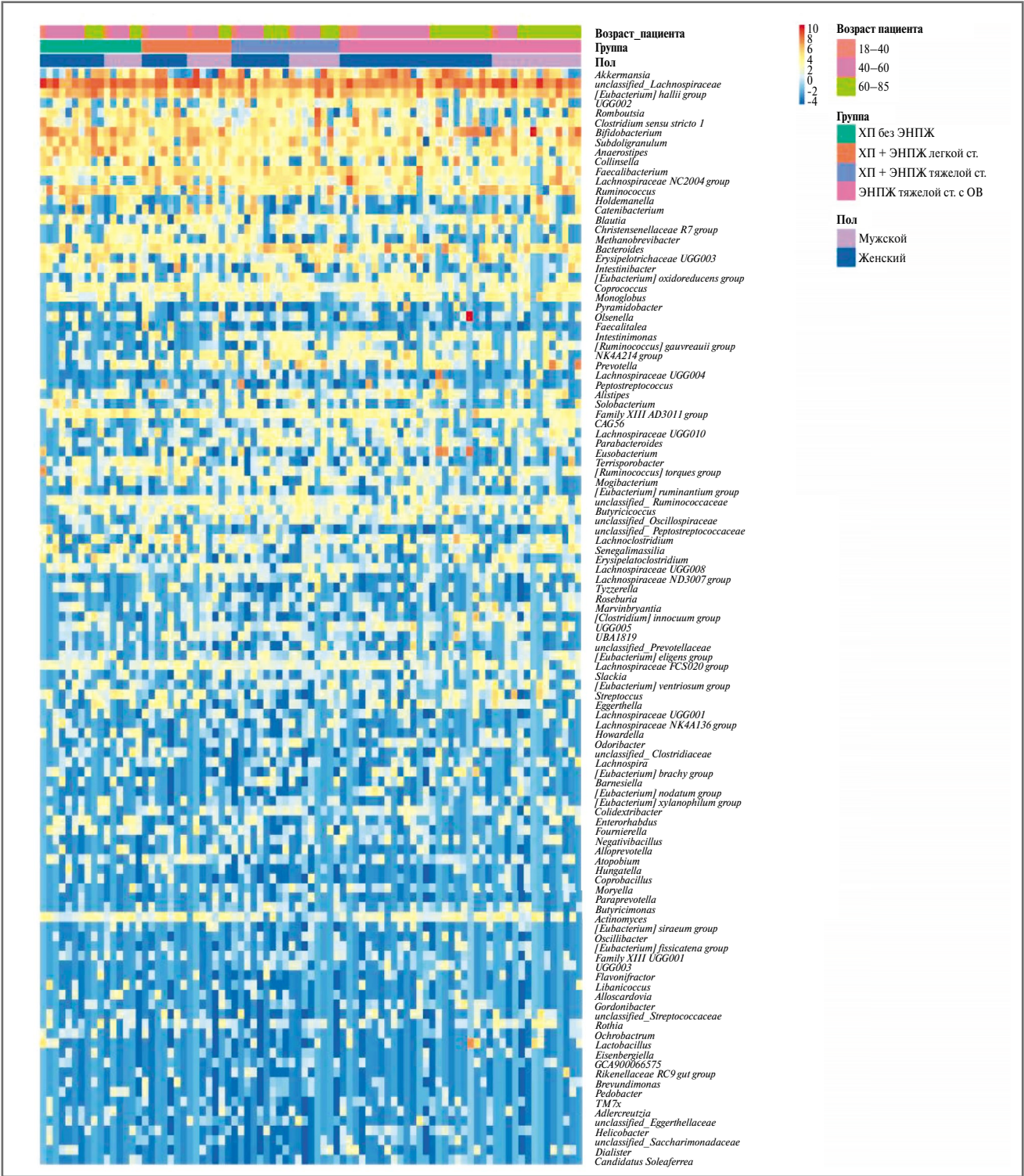


Рис. 8. Тепловая карта представленностей родов прокариот в образцах кала 85 пациентов с ХП и ЭНПЖ (обозначено зеленым, оранжевым, синим и розовым цветом).

Fig. 8. Heat map of the abundance of prokaryotic organisms in fecal samples of 85 patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency (indicated in green, orange, blue, and pink).

(количество материала за одну операцию или партию), возраста, ИМТ, количества актов дефекации, консистенции стула по Бристольской шкале, синдрома диспепсии, дозы панкреатических ферментов, как ковариат для исключения возможного их вклада в заключительные данные о таксономической представленности бактерий.

При сравнении 1 и 2-й групп для 1-й группы (рис. 13) выделены наиболее статистически значимые рода типа Firmicutes: Holdemanella, Erysipelotrichaceae UGG-003, Erysipelatoclostridium; типа Actinobacteria – Enterorhabdus. Во 2-й группе Firmicutes представлен родами Lachnospiraceae_ ND 2004 group, Faecalitalea, Fusobacterium, Catenibacterium,

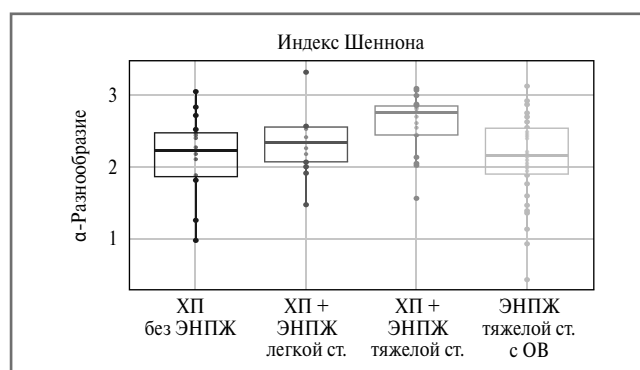


Рис. 9. Таксономическое α -разнообразие КМ в исследуемых группах.

Fig. 9. Taxonomic α -diversity of the intestinal microbiota in the study groups.

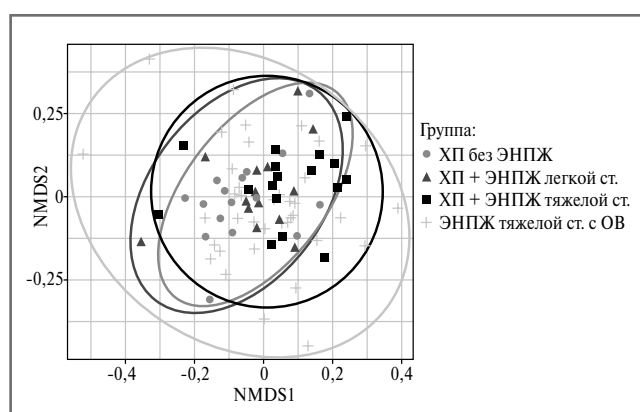


Рис. 10. График сходства таксономического состава (β -разнообразия) КМ пациентов с ХП и ЭНПЖ, проведенный на основании неметрического многомерного шкалирования (NMDS) по видовому разнообразию (метрика различия: мера Брея–Кертиса) методом главных компонент.

Fig. 10. Graph of the similarity of the taxonomic composition (β -diversity) of the intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency, measured using non-metric multidimensional scaling (NMDS) by species diversity (Brea–Curtis dissimilarity) using the principle component analyses.

Roseburia; тип *Actinobacteria* – *Atopobium*; тип *Synergistota* – *Cloacibacillus*.

Первая группа представлена типом *Firmicutes* со статистически значимыми родами *Erysipelatoclostridium* и *Merdibacter*. В 3-й группе представители филума *Firmicutes* – *Ruminococcus gauvreauii* group, *Peptostreptococcus* и *Blautia*; тип *Bacteroides* – *Prevotella*. У пациентов 2-й группы рода типа *Firmicutes*: *Faecalitalea*, *Lachnospiraceae* ND 2004 group и др. В 3-й группе тип *Firmicutes* представлен родами *Ruminococcus gauvreauii* group и *Holdemanella*; тип *Verrucomicrobiota* – *Akkermansia*. В 4-й группе тип *Actinobacteria* представлен родом *Lawsonella* (рис. 14).

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования уровень таксономического разнообразия варьировал между четырьмя группами, с самыми низкими показателями в группе оперированных пациентов с тяжелой ЭНПЖ, что потенциально может играть роль в прогрессировании сим-

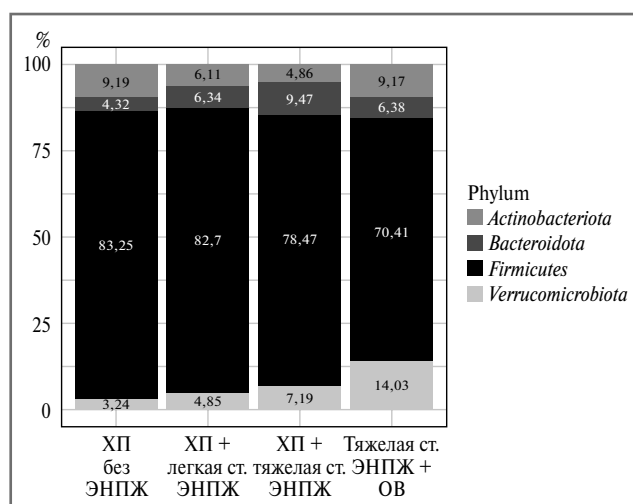


Рис. 11. График относительной представленности четырех наиболее распространенных типов образцов кала всех случаев с ХП и различной степенью ЭНПЖ.

Fig. 11. Graph of the relative abundance of the four most common types of fecal specimens of all patients with chronic pancreatitis and different degrees of exocrine pancreatic insufficiency.

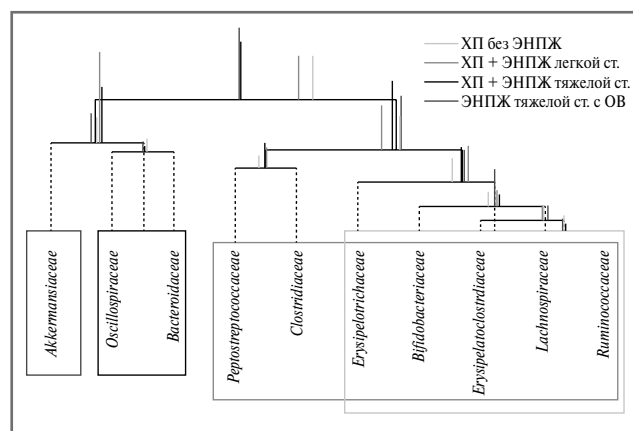


Рис. 12. Визуализация балансов КМ пациентов с различной степенью ЭНПЖ с помощью CoDa-дендрограммы (для анализа выбраны топ-10 распространенных семейств).

Fig. 12. Visualization of the intestinal microbiota balance in patients with varying degrees of exocrine pancreatic insufficiency using a CoDa-dendrogram (top-10 common families were selected for analysis).

птомов, связанных с ЭНПЖ. Снижение α -разнообразия не показало зависимости от ЭНПЖ, что демонстрирует схожесть с предыдущими исследованиями [22, 23].

У пациентов всех групп преобладал тип *Firmicutes*. Схожие данные у S. Jandhyala и соавт. (2017 г.), сообщающих об увеличении типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* [26]. Другие исследования, напротив, отмечают снижение численности *Firmicutes* и *Actinobacteria* у пациентов с ХП и ЭНПЖ [22–25, 27].

На уровне рода в группе ХП с легкой ЭНПЖ мы обнаружили увеличение рода *Fusobacterium*, что стало находкой и у пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом в исследовании D. Ciocan и соавт. (2018 г.) [25].

Другой находкой оказалось увеличение рода *Prevotella* филума *Bacteroides* у пациентов с ХП без ЭНПЖ в сравнении

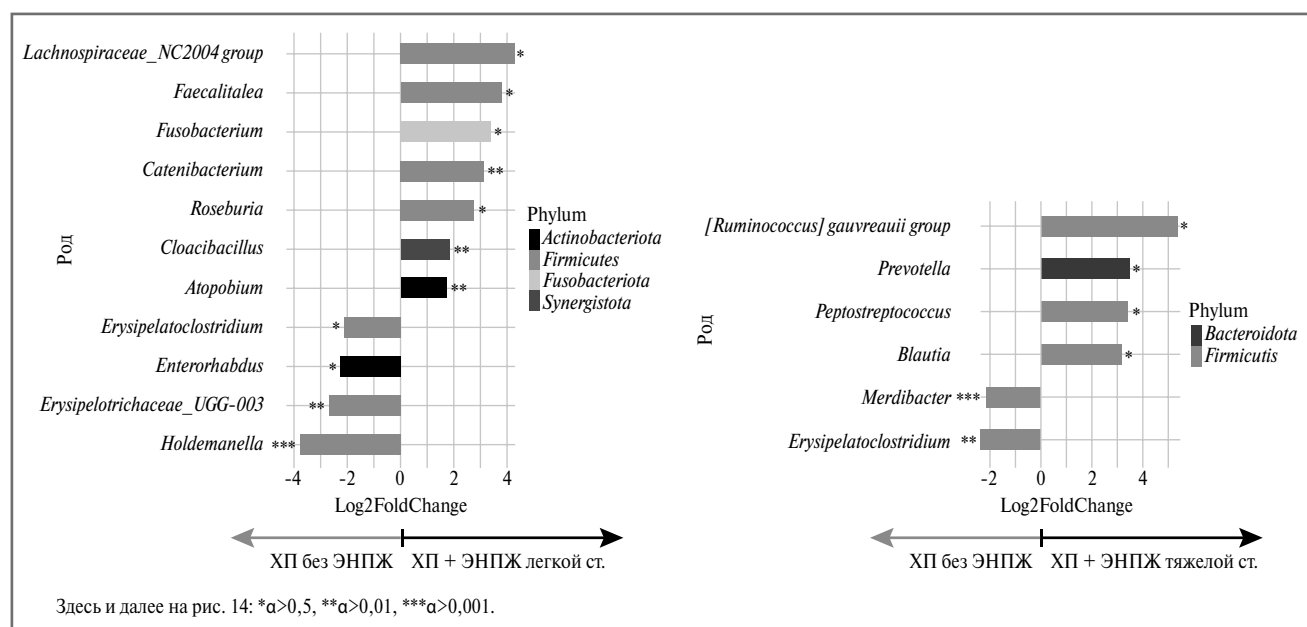


Рис. 13. Анализ дифференциальной представленности 16S ампликонов бактерий, агрегированных на уровне рода и ассоциированных с 1, 2, 3-й группами. Справа и слева от столбцов отображен уровень статистической значимости, рассчитанный по результатам анализа для каждого дифференциально представленного рода.

Fig. 13. Analysis of the differential abundance of 16S bacterial amplicons agglomerated at the genus level and associated with groups 1, 2, and 3. The statistical significance level calculated from the analysis results for each differentially abundant genus is displayed to the right and left of the columns.

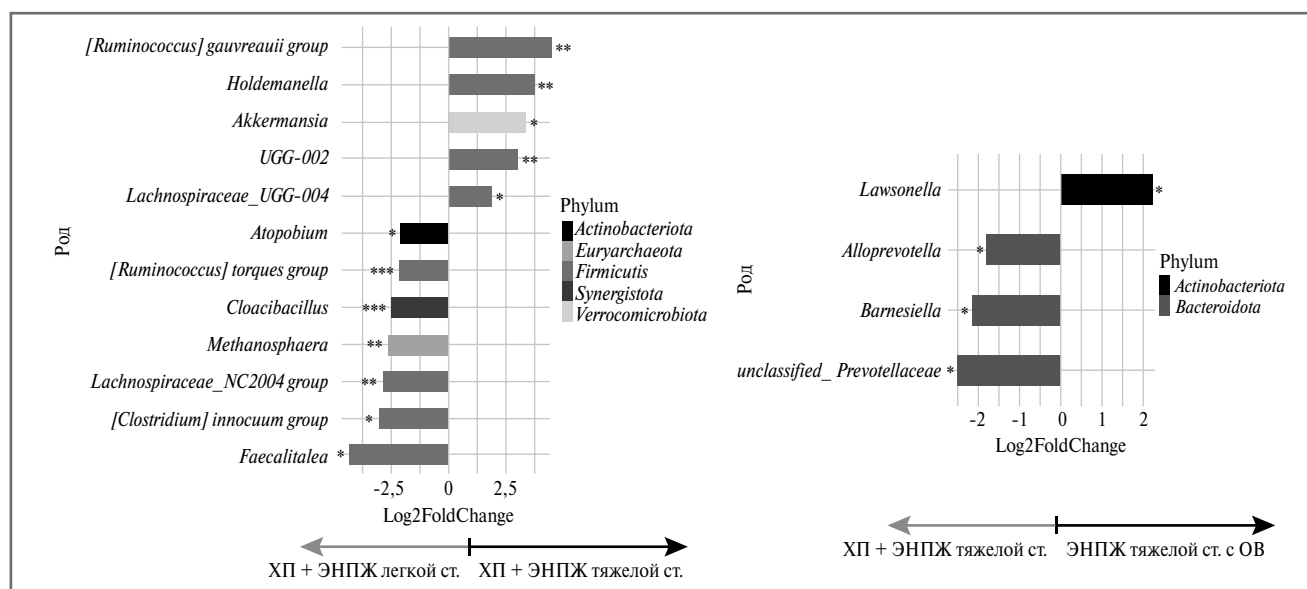


Рис. 14. Анализ дифференциальной представленности 16S ампликонов бактерий, агрегированных на уровне рода и ассоциированных со 2, 3 и 4-й группами. Справа и слева от столбцов отображен уровень статистической значимости, рассчитанный по результатам анализа для каждого дифференциально представленного рода.

Fig. 14. Analysis of the differential abundance of 16S bacterial amplicons agglomerated at the genus level and associated with groups 2, 3, and 4. The statistical significance level calculated from the analysis results for each differentially abundant genus is displayed to the right and left of the columns.

с группой пациентов с ОВ и тяжелой ЭНПЖ, который также статистически значим для группы хронического алкогольного панкреатита в исследовании D. Сюсан и соавт. (2018 г.) [25]. Отмечается, что *Prevotella* – род, обнаруженный в ткани ПЖ пациентов с панкреатодуоденальной резекцией.

Наше исследование показало значимую представленность бактерий рода *Peptostreptococcus* и *Erysipelotrichaceae* у

UGG-003 у пациентов с ХП без ЭНПЖ и *Lachnospiraceae* ND 2004 group у пациентов с ХП и легкой степенью ЭНПЖ, что частично совпадает с результатами С. Zhou и соавт. (2019) [23].

Мы обнаружили ряд таксонов, о которых не сообщалось в предыдущих исследованиях, – рода *Holdemanella*, *Atopobim*, *Blautia*.

Насколько нам известно, исследования с включением в исследование пациентов, перенесших ОВ на ПЖ, отсутствовали. У пациентов с тяжелой ЭНПЖ и ОВ на ПЖ в сравнении с пациентами с ХП и тяжелой ЭНПЖ дифференцирован род *Lawsonella*, к которому в настоящее время относится один новый типовой вид семейства *Corynebacterineae* – *Lawsonella clevelandensis* [28]. Также обнаружили статистически значимую представленность рода *Akkermansia* типа *Verrucomicrobiota* у пациентов с ХП и тяжелой степенью ЭНПЖ.

Заключение

У пациентов с ХП независимо от степени тяжести ЭНПЖ наблюдается снижение бактериального разнообразия. У пациентов с легкой степенью ЭНПЖ отмечается увеличение доли условно-патогенных бактерий (*Atopobium*, *Cloacibacillus*, *Faecalitalea*, *Fusobacterium* и др.); мало представлены производители КЦЖК. В группе ХП без ЭНПЖ обнаружены рода с условно-патогенным потенциалом: *Erysipelatoclostridium*, *Erysipelotrichaceae* *UGG-003*, *Holdemanella*, *Enterorhabdus*, *Merdibacter*; у пациентов с тяжелой ЭНПЖ условно-патогенная микробиота представлена родами *Blautia*, *Peptostreptococcus*, *Holdemanella*, *Prevotella* в отсутствие представителей продуцентов КЦЖК.

Поскольку мы использовали секвенирование бактериального гена 16S рРНК для характеристики изменений в составе КМ, нельзя точно определить, имеет ли каждый штамм явные патогенные свойства и какой вклад вносит каждый. Однако общее их увеличение с одновременным истощением потенциально защитных таксонов делают вероятным, что наблюдаемые изменения КМ имеют определенный эффект на прогрессирование и развитие осложнений ХП, вплоть до инициации онкогенеза. В перспективе для установления достоверных связей изменения таксономического состава КМ с патогенезом и прогрессированием ХП, в частности с учетом степени ЭНПЖ, эффективностью проводимой ЗФТ, необходимо изучение видовой представленности бактерий их метаболического потенциала и взаимодействия друг с другом при помощи полногеномного секвенирования с дальнейшим использованием полученных результатов в качестве биомаркеров.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (выписка из протокола №01–21 от 28.01.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (protocol №01–21 from 28.01.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ВПА – варианты последовательностей ампликонов
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ИК – интерквартильный размах
ИМТ – индекс массы тела
КМ – кишечная микробиота
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ОВ – оперативное вмешательство
ОП – острый панкреатит
ПЖ – поджелудочная железа
ХП – хронический панкреатит
ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322-39. DOI:10.14309/ajg.0000000000000535
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):54-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):54-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-2-54-80
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-9 [Maev IV, Kucheryavyi YuA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):81-9 (in Russian)].
- Ammer-Herrmenau C, Pfisterer N, Weingarten MF, Neesse A. The microbiome in pancreatic diseases: Recent advances and future perspectives. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(8):878-85. DOI:10.1177/2050640620944720

6. Gesualdo M, Rizzi F, Bonetto S, et al. Pancreatic Diseases and Microbiota: A Literature Review and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(11):3535. DOI:10.3390/jcm9113535
7. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341-52. DOI:10.1038/nri.2016.42
8. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:571731. DOI:10.3389/fimmu.2020.571731
9. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
10. Forte N, Fernández-Rilo AC, Palomba L, et al. Obesity Affects the Microbiota-Gut-Brain Axis and the Regulation Thereof by Endocannabinoids and Related Mediators. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1554. DOI:10.3390/ijms21051554
11. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021;26(3):682. DOI:10.3390/molecules26030682
12. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(13):1610-4. DOI:10.1097/CM9.0000000000000290
13. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238. DOI:10.1155/2019/7247238
14. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2017;52(1):1-8. DOI:10.1007/s00535-016-1242-9
15. Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Intestinale Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse und Reizdarmsyndrom. Wien Med Wochenschr*. 2018;168(3-4):62-6. DOI:10.1007/s10354-017-0592-0
16. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):68-76 [Ivashkin VT, Zolnikova OYu. Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):68-76 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92
17. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):11-7 [Evsytina YuV, Ivashkin VT. Microbiome role in pancreatic diseases development. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):11-7 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17
18. Brubaker L, Luu S, Hoffman K, et al. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol*. 2021;21(1):1-14. DOI:10.1016/j.pan.2020.12.013
19. Schepis T, De Lucia SS, Nista EC, et al. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021;10(24):5920. DOI:10.3390/jcm10245920
20. Pan LL, Li BB, Pan XH, Sun J. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol Sin*. 2021;42(7):1027-39. DOI:10.1038/s41401-020-00532-0
21. Шаликиани Н.В., Бакулин И.Г., Дубинкина В.Б., и др. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с алкогольным циррозом печени. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):59-65 [Shalikiani NV, Bakulin IG, Dubinkina VB, et al. Specific features of the enteric microbiota composition in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):59-65 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2015871259-65
22. Frost F, Weiss FU, Sendler M, et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(9):e00232. DOI:10.14309/ctg.0000000000000232
23. Zhou CH, Meng YT, Xu JJ, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2020;20(1):16-24. DOI:10.1016/j.pan.2019.11.013
24. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, et al. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1010-5. DOI:10.1053/j.gastro.2018.10.047
25. Ciocan D, Rebours V, Voican CS, et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep*. 2018;8:4822. DOI:10.1038/s41598-018-23146-3
26. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep*. 2017;7:43640. DOI:10.1038/srep43640
27. Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med*. 2018;244(2):113-7. DOI:10.1620/tjem.244.113
28. Bell ME, Bernard KA, Harrington SM, et al. *Lawsonella clevelandensis* gen. nov., sp. nov., a new member of the suborder Corynebacterineae isolated from human abscesses. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(8):2929-35. DOI:10.1099/ijsem.0.001122

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения

Е.В. Бауло[✉], Н.И. Белостоцкий, О.В. Ахмадуллина, С.Р. Дбар, С.В. Быкова, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить влияние диеты с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols – FODMAP) и ребамипида на переносимость углеводов и активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП).

Материалы и методы. В исследование включен 61 больной ЭНМП со сниженными карбогидразами тонкой кишки. Активность глюкоамилазы по медиане у них составляла 100 нг глюкозы/мг ткани × мин (quartile 53, 72), мальтазы – 504 (quartile 258, 708), сахаразы – 43 (quartile 25, 58), лактазы – 8 (quartile 4, 20). В 1-ю группу включены 19 человек, находившихся на диете с низким содержанием FODMAP. Во 2-ю группу вошли 42 пациента, придерживавшихся обычного рациона и получавших ребамипид по 300 мг/сут. Контроль за состоянием пациентов осуществляли еженедельно на протяжении 8 нед.

Результаты. У 16 лиц 1-й группы уменьшились боли в животе и нарушения стула, у 15 прекратились вздутия и урчание в животе. Активность глюкоамилазы увеличилась до 196 (quartile 133, 446, $p<0,024$) нг глюкозы/мг ткани × мин, мальтазы – до 889 (quartile 554, 1555, $p<0,145$), сахаразы – до 67 (quartile 43, 175, $p<0,039$), лактазы – до 13 (quartile 9, 21, $p<0,02$). После прекращения диеты кишечная симптоматика у пациентов 1-й группы возобновилась. У 27 участников 2-й группы через 4 нед уменьшились диспепсические проявления, у 34 улучшилась переносимость продуктов, содержащих FODMAP. Продолжение лечения до 8 нед способствовало дальнейшему улучшению самочувствия. Активность глюкоамилазы увеличилась через 4 и 8 нед до 189 (quartile 107, 357, $p<0,013$) и 203 (quartile 160, 536, $p<0,005$) соответственно; мальтазы – до 812 (quartile 487, 915, $p<0,005$) и 966 (quartile 621, 2195, $p<0,0012$); сахаразы – до 60 (quartile 34, 105, $p<0,0013$) и 75 (quartile 52, 245, $p=0,003$); лактазы – до 12 (quartile 8, 12, $p<0,132$) и 15 нг глюкозы/мг ткани × мин (quartile 10, 20, $p<0,092$).

Заключение. При соблюдении диеты с низким содержанием FODMAP у пациентов с ЭНМП уменьшаются клинические симптомы, свойственные непереносимости ферментируемых углеводов, и повышается активность мембранных ферментов, но при переходе на обычный рацион клинические симптомы пищевой непереносимости возобновляются. При лечении ребамипидом улучшается переносимость пищевых продуктов и последовательно повышается активность ферментов СОТК через 4 и 8 нед.

Ключевые слова: FODMAP, ребамипид, дисахаридазная недостаточность, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В., Дбар С.Р., Быкова С.В., Парфенов А.И. Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Терапевтический архив. 2023;95(2):140–144. DOI: 10.26442/00403660.2023.2.202057

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Классическая теория пищеварения, сформулированная И.П. Павловым, который удостоился за нее Нобелевской премии, в начале 1960-х годов дополнена А.М. Уголевым новой парадигмой, согласно которой процесс деполимеризации пищи в кишечнике человека сводится к трем последовательным стадиям (или типам) пищеварения: внеклеточному, внутриклеточному и мембранному. Внеклеточное (полостное) пищеварение происходит в полости тонкой кишки и сочетается с мембранным и внутриклеточным. Мембранное пищеварение, осуществляющееся на границе внеклеточной

и внутриклеточной сред, реализуется преимущественно ферментами слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), связанными со структурами апикальной мембраны энтероцитов. Внутриклеточное пищеварение подразделяется на молекулярное и везикулярное и присутствует у всех типов живых организмов от простейших до млекопитающих [1].

В настоящее время признано, что диспепсические явления часто связаны с дефицитом мембранных ферментов, в частности дисахаридаз. Он может быть как врожденным, так и приобретенным [2]. Врожденный дефицит дисахаридаз является редкой генетической патологией. Наиболее

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бауло Елена Васильевна – врач-лаборант. Тел.: +7(996)447-19-18; e-mail: e.baulo@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-8300-7608

Белостоцкий Николай Игоревич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. доклинических исследований. ORCID: 0000-0003-4400-1227

Ахмадуллина Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-4010-6761

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-6516-7782

Быкова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-9782-4860

[✉]Elena V. Baulo. E-mail: e.baulo@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-8300-7608

Nikolai I. Belostotsky. ORCID: 0000-0003-4400-1227

Olga V. Akhmadullina. ORCID: 0000-0002-4010-6761

Saria R. Dbar. ORCID: 0000-0001-6516-7782

Svetlana V. Bykova. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

The effect of the FODMAP and rebamipid diet on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion

Elena V. Baulo[✉], Nickolai I. Belostotsky, Olga V. Akhmadullina, Saria R. Dbar, Svetlana V. Bykova, Asfold I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the effect of a diet low in fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols – FODMAP) and rebamipide on carbohydrate tolerance and disaccharidases activity in patients with maldigestive enteropathy (ENMP).

Materials and methods. The study included 61 patients with ENMP with reduced small intestine carbohydrases. Their glucoamylase activity was 100 ng glucose/mg tissue × min (quartile 53, 72), maltase – 504 (quartile 258, 708), sucrase – 43 (quartile 25, 58), lactase – 8 (quartile 4, 20). Group 1 included 19 people on a low FODMAP diet. The 2nd group included 42 patients who were on a normal diet and received rebamipide 300 mg/day. Patients were monitored weekly for 8 weeks.

Results. In 16 patients of the 1st group, abdominal pain and stool disorders decreased, in 15 patients, swelling and rumbling in the abdomen stopped. Glucoamylase activity increased to 196 (quartile 133, 446, $p<0.024$) ng glucose/mg tissue × min, maltase activity increased to 889 (quartile 554, 1555, $p<0.145$), sucrase activity increased to 67 (quartile 43, 175, $p<0.039$), lactase activity increased to 13 (quartile 9, 21, $p<0.02$). After the diet was discontinued, intestinal symptoms in patients of group 1 resumed. In 27 patients of the 2nd group after 4 weeks dyspeptic manifestations decreased, in 34 patients the tolerability of products containing FODMAP improved. Continuation of treatment up to 8 weeks contributed to a further improvement in well-being. Glucoamylase activity increased after 4 and 8 weeks to 189 (quartile 107, 357, $p<0.013$) and 203 (quartile 160, 536, $p<0.005$), respectively; maltase – up to 812 (quartile 487, 915, $p<0.005$) and 966 (quartile 621, 2195, $p<0.0012$); sucrases – up to 60 (quartile 34, 105, $p<0.013$) and 75 (quartile 52, 245, $p=0.003$); lactase – up to 12 (quartile 8, 12, $p<0.132$) and 15 ng glucose/mg tissue × min (quartile 10, 20, $p<0.092$).

Conclusion. The clinical symptoms of fermentable carbohydrate intolerance and increased membrane enzyme activity are reduced by a low FODMAP diet in patients with ENMT, but clinical symptoms of food intolerance reappear when switching to a normal diet. Treatment with rebamipide improves food tolerance and consistently increases the activity of TSOTS enzymes after 4 and 8 weeks.

Keywords: low FODMAP, rebamipide, disaccharidase deficiency, enteropathy with impaired membrane digestion, irritable bowel syndrome

For citation: Baulo EV, Belostotsky NI, Akhmadullina OV, Dbar SR, Bykova SV, Parfenov AI. The effect of the FODMAP and rebamipid diet on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(2):140–144. DOI: 10.26442/00403660.2023.2.202057

изучена врожденная сахарозно-изомальтазная недостаточность. Диагностика осуществляется генетическим тестированием 26 различных мутаций. Сахарозно-изомальтазная недостаточность является аутосомно-рецессивной патологией, а ее проявления могут варьировать в зависимости от выраженности мутаций в генах [3].

Вторичная (приобретенная) дисахаридазная недостаточность часто встречается в клинической практике, характеризуется нарушениями стула, метеоризмом, дискомфортом в животе и обычно ассоциируется с синдромом раздраженного кишечника или другими функциональными заболеваниями кишечника. Между тем выполненные нами исследования активности дисахаридаз в СОТК у пациентов с синдромом раздраженного кишечника явились основанием для выделения нозологической формы патологии тонкой кишки – энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) [4].

Клинические проявления ЭНМП характеризуются метеоризмом, дискомфортом или болями в животе, послаблениями или задержками стула. Появление этих симптомов связано с избытком углеводного субстрата, жидкости и газов в тонкой кишке, появляющихся вследствие задержки в ней полупереваренных продуктов, которые содержат много олиго-, ди- моносахаридов и полиолов – FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) [5]. Ниже перечислены продукты с высоким содержанием FODMAP.

- Олигосахариды: пшеница, рожь, бобовые культуры, лук, чеснок.
- Дисахариды: молоко, сливочный сыр, йогурт.
- Моносахариды: мед, фрукты, содержащие фруктозу (финики, инжир, манго и др.).
- Полиолы: некоторые фрукты, овощи и ягоды (ежевика), жевательные резинки.

Механизмы действия FODMAP в основном связаны с их осмотической активностью, повышающей приток воды

в просвет кишки, вызывая тем самым секреторную диарею. Кроме того, олиго- и мономеры, не подвергнутые мембранному гидролизу вследствие недостаточной ферментативной активности, являются пищевым субстратом для кишечной микробиоты, которая их метаболизирует с образованием углекислого газа, водорода, метана и других, вызывающих метеоризм. Таким образом, диета с высоким содержанием FODMAP увеличивает количество воды в кишечнике, производство газов, а также короткоцепочечных жирных кислот (пропионата, бутирата и ацетата), которые являются продуктами метаболизма бактериальных пищевых волокон и обладают множеством полезных эффектов. Тем не менее они могут влиять на висцеральную чувствительность и скорость кишечного транзита. Эти явления, взятые в контексте висцеральной гиперчувствительности, свойственной многим людям, могут провоцировать боль в животе, вздутие (метеоризм), изменение стула и другие кишечные симптомы [6].

Для диагностики дисахаридазной недостаточности применяют иммуногистохимические и биохимические исследования биоптатов СОТК, дыхательные тесты, генетическое типирование на наличие мутаций и др. Диета с низким содержанием FODMAP находит применение в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника [7]. Однако долгосрочное ее соблюдение негативно влияет на микробиоту кишечника и существенно снижает качество жизни пациентов [6].

Новым направлением в терапии болезней кишечника является применение цитопротектора ребамипида при повреждениях слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ребамипид благодаря своим антиоксидантным свойствам оказывает защитное действие на слизистую оболочку ЖКТ. Первоначально обнаруженные протективные механизмы включали индукцию простагландинов, выведение свободных радикалов кислорода и др. [8]. Позднее обнаружены новые терапевтические эффекты препарата. Один из них –

повышение барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ посредством увеличения экспрессии белков зонулина, снижающих ее проницаемость [9]. Другим важным феноменом является впервые обнаруженная способность ребамипида восстанавливать сниженную активность ферментов СОТК [10].

Повышение активности карбогидраз СОТК ребамипидом мы доказали в эксперименте на крысах, получавших ребамипид из расчета 50 мг/кг. Животным вводили в желудок 50 мг/кг препарата в день в течение 14 дней. В последующем изучали активность ферментов в 4 последовательных сегментах СОТК. Установлено, что ребамипид стимулирует пролиферацию эпителиоцитов в СОТК и увеличивает ее массу, в особенности в начальных отделах. Изменение пролиферации происходило на фоне увеличения количества белка на единицу массы СОТК. Активность ферментов мальтазы, сахаразы, глюкоамилазы и лактазы увеличивалась под воздействием ребамипида максимально в первом сегменте тощей кишки [11]. Таким образом, обнаруженное нами в эксперименте и клинической практике свойство ребамипида повышать активность дисахаридаз СОТК послужило основанием для применения его в комплексном лечении больных ЭНМП [12].

Цель исследования – сравнительное изучение влияния диеты с низким содержанием FODMAP и ребамипида на переносимость углеводов и активность дисахаридаз у пациентов с ЭНМП.

Материалы и методы

С 2017 г. мы обследовали 184 пациента с клиническими симптомами функциональных заболеваний кишечника, соответствующими критериям Римского консенсуса 2016 г. У 61 (33,1%) из них при биохимическом исследовании СОТК установлено снижение активности дисахаридаз, что явилось основанием для диагностики ЭНМП. Активность карбогидраз определяли в биоптатах, взятых из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки по методике А. Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого [13]. В **табл. 1** показаны референсные значения активности дисахаридаз в СОТК, полученные при обследовании 120 практически здоровых людей 23–47 лет. За референсные пределы приняты значения в интервале $\text{Хср} \pm 2\text{S}$, охватывающие 95% значений их активности.

Активность мальтазы в среднем составила 2436 ± 796 , глюкоамилазы – 822 ± 332 , сахаразы – 475 ± 201 , лактазы – 188 ± 86 нг глюкозы/мг ткани $\times$ мин.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 8.0. Достоверность различий для независимых групп оценивали по критерию Манна–Уитни. Для анализа достоверности различий между зависимыми группами применяли критерии Вилкоксона. Для достоверности данных в исследование отобраны 40 практически здоровых человек, которые составили контрольную группу. Значения ферментов отображены в **табл. 2**.

Средний возраст пациентов с ЭНМП (61 человек) составил $34 \pm 9,9$ года и находился в пределах от 18 до 50 лет (из них 21 мужчина и 40 женщин). У 55 (90%) больных в клинической картине преобладала диарея, 6 (10%) пациентов жаловались на запор, 56 (92%) – на боли в животе, 57 (94%) – на метеоризм. Отчетливая связь симптомов с употреблением в пищу продуктов, содержащих ферментируемые углеводы, наблюдалась у 59 (97%) участников исследования.

Пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю включены 19 человек, пожелавших соблюдать диету с низким содержанием FODMAP. Это предполагало ограниченное потребление углеводов, содержащих избыток фруктозы (мед, яблоки и манго), лактозу (при наличии лактазной недостаточности),

Таблица 1. Референсные значения активности дисахаридаз в СОТК здоровых людей ($n=120$)

Table 1. Activity of disaccharidases in the TMC of healthy people ($n=120$)

Фермент	Хср	S	Хср $\pm$ 2S
	нг глюкозы/мг ткани $\times$ мин (ед.)		
Мальтаза	2436	796	844–4028
Глюкоамилаза	822	332	158–1486
Сахараза	475	201	73–876
Лактаза	188	86	16–360

полиолы, состоящие из сорбита и маннита (авокадо, груши), фруктаны (пшеница, лук и чеснок), галактоолигосахариды (бобовые и орехи). Во 2-ю группу включены 42 пациента. Они придерживались обычного рациона, им рекомендовали принимать ребамипид по 100 мг 3 раза в день. Контроль за состоянием пациентов обеих групп осуществляли еженедельно на протяжении 8 нед.

Пациенты 1-й группы отмечали постепенное улучшение на фоне соблюдения диеты с низким содержанием ферментируемых углеводов: у 16 уменьшились боли, у 15 прекратились поносы и вздутия живота. Активность глюкоамилазы по медиане у них увеличилась до 196 (quartile 133, 446, $p<0,024$) нг глюкозы/мг ткани $\times$ мин, мальтазы – до 889 (quartile 554, 1555, $p<0,145$), сахаразы – до 67 (quartile 43, 175, $p<0,039$), лактазы – до 13 (quartile 9, 21, $p<0,02$). Однако при переходе на обычное питание у них возобновлялись или усиливались прежние жалобы на метеоризм, боли или дискомфорт в животе, нарушения стула и другие клинические симптомы, снижающие качество жизни.

Лечение ребамипидом больных 2-й группы также дало положительный эффект. Через 4 нед метеоризм, боли/дискомфорт в животе и нарушения стула уменьшились у 27 из 42 пациентов. У 34 улучшилась переносимость продуктов, содержащих крахмал, 39 стали употреблять свежие овощи и фрукты, а 30 увеличили количество сахара. У 20 пациентов улучшилась переносимость молока и молочных продуктов. У 16 участников 2-й группы клинические симптомы сохранялись, и им предложили продолжить прием ребамипида по 300 мг в день еще 4 нед. Продолжение терапии способствовало уменьшению клинической симптоматики. К концу 8-й недели болевые ощущения или дискомфорт в животе, метеоризм и неустойчивый стул оставались у 5 из 42 больных 2-й группы, у 3 из них сохранялась непереносимость свежих фруктов. В **табл. 2** показана активность ферментов у лиц, находившихся на диете с низким содержанием FODMAP и принимавших ребамипид в течение 4 и 8 нед.

Из **табл. 2** видно, что активность глюкоамилазы у больных 2-й группы по медиане увеличилась через 4 и 8 нед до 189 (quartile 107, 357, $p<0,013$) и 203 (quartile 160, 536, $p<0,005$) соответственно; мальтазы – до 812 (quartile 487, 915, $p<0,005$) и 966 (quartile 621, 2195, $p<0,0012$); сахаразы – до 60 (quartile 34–105, $p<0,0013$) и 75 (quartile 52, 245, $p=0,003$); лактазы – до 12 (quartile 8, 12, $p<0,132$) и 15 нг глюкозы/мг ткани $\times$ мин (quartile 10, 20, $p<0,092$).

Таким образом, ферментативная активность СОТК возросла как в 1-й группе на фоне соблюдения диеты с низким содержанием FODMAP, так и у пациентов 2-й группы, принимавших ребамипид. Однако существенным различием в данных схемах лечения является устойчивость терапевтического эффекта у пациентов 2-й группы. Рассмотрим

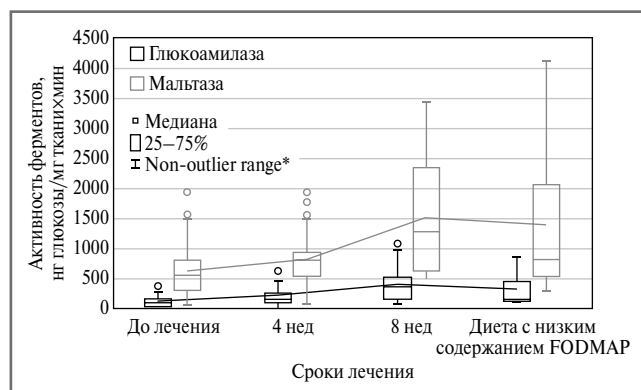


Рис. 1. Динамика активности глюкоамилазы и мальтазы у больных ЭНМП в зависимости от сроков лечения.

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: Non-outlier range – разница между 99 и 1-м процентиллями.

Fig. 1. Dynamics of glucoamylase and maltase activity in patients with ENMP depending on the duration of treatment.

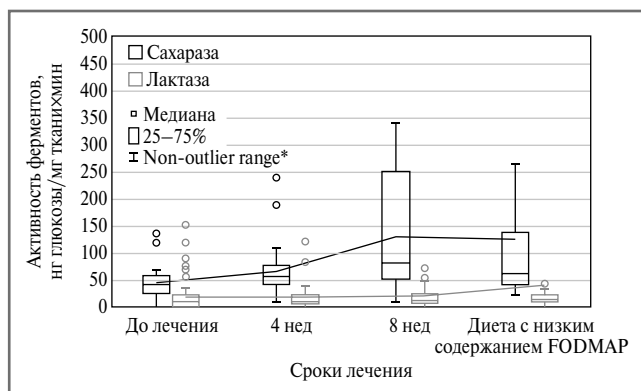


Рис. 2. Динамика активности сахаразы и лактазы у больных ЭНМП в зависимости от сроков лечения.

Fig. 2. Dynamics of sucrase and lactase activity in patients with ENMP, depending on the duration of treatment.

активность каждого фермента по отдельности. Как показано на **рис. 1**, увеличение активности глюкоамилазы отмечалось уже после 4-недельной терапии.

Однако наиболее высокая ее активность отмечена после 8-недельного курса лечения, когда активность глюкоамилазы увеличилась в 4 раза. Активность мальтазы через 4 нед существенно не изменилась, но после 8 нед лечения ребамипидом произошло 3-кратное ее повышение. Увеличение активности мальтазы примерно в 2,5 раза отмечено и у пациентов 1-й группы, соблюдавших диету с низким содержанием FODMAP. Наиболее высокая активность сахаразы отмечена после 8-недельного курса терапии ребамипидом, хотя, подобно мальтазе, через 4 нед активность ее существенно не изменилась (**рис. 2**). У пациентов 1-й группы на фоне диеты отмечено повышение активности сахаразы, сопоставимое с эффектом 8-недельной терапии ребамипидом у пациентов 2-й группы. Активность лактазы существенно увеличилась у пациентов 1-й группы, но почти не изменилась у пациентов 2-й, получавших ребамипид.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что лечение, основанное на следовании диете с низким содержанием FODMAP, оказывает положительное влияние как на клинические симптомы пищевой непереносимости, так и на активность ферментов. Но при переходе пациентов на

Таблица 2. Изменение активности ферментов в процессе лечения

Table 2. Changes in enzyme activity during treatment

Группы пациентов	Ферменты	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Контрольная (n=40)	Глюкоамилаза	600	475	821
	Мальтаза	2230	1745	3030
	Сахараза	416	307	538
	Лактаза	74	47	130
До лечения (n=61)*	Глюкоамилаза	100	53	172
	Мальтаза	504	258	708
	Сахараза	43	25	58
	Лактаза	8	4	20
4 нед цитопротектора (n=42)**	Глюкоамилаза	189	107	357
	Мальтаза	812	487	915
	Сахараза	60	34	105
	Лактаза	12	8	22
8 нед цитопротектора (n=16)***	Глюкоамилаза	203	160	536
	Мальтаза	966	621	2195
	Сахараза	75	52	245
	Лактаза	15	10	20
low FODMAP (n=19)****	Глюкоамилаза	196	133	446
	Мальтаза	889	554	1555
	Сахараза	67	43	175
	Лактаза	13	9	21

* $p^{1-2}<0,013$, $p^{1-3}<0,005$, $p^{1-4}=0,024$, $p^{1-5}<0,001$, $p^{2-3}=0,005$, $p^{2-4}=0,462$, $p^{2-5}<0,004$, $p^{3-4}=0,31$, $p^{3-5}<0,02$.

** $p^{1-2}<0,005$, $p^{1-3}<0,0012$, $p^{1-4}=0,145$, $p^{1-5}<0,001$, $p^{2-3}=0,155$, $p^{2-4}=0,93$, $p^{2-5}<0,005$, $p^{3-4}=0,920$, $p^{3-5}<0,004$.

*** $p^{1-2}<0,013$, $p^{1-3}<0,0035$, $p^{1-4}<0,034$, $p^{1-5}<0,001$, $p^{2-3}<0,004$, $p^{2-4}<0,156$, $p^{2-5}<0,006$, $p^{3-4}<0,904$, $p^{3-5}<0,007$.

**** $p^{1-2}<0,132$, $p^{1-3}<0,0092$, $p^{1-4}<0,02$, $p^{1-5}<0,001$, $p^{2-3}<0,018$, $p^{2-4}<0,017$, $p^{2-5}<0,001$, $p^{3-4}<0,029$, $p^{3-5}<0,02$.

обычный рацион возобновляется прежняя симптоматика, свойственная ЭНМП.

Причина повышения дисахаридаз у больных, соблюдающих диету с низким содержанием FODMAP, может быть объяснена следующим образом. Система олиго- и дисахаридаз адаптируется к пищевым нагрузкам – количеству поступающих углеводных субстратов. При переходе на диету с низким содержанием FODMAP уменьшается субстратная нагрузка и система мембранного пищеварения перестраивается в состояние относительного покоя. Это способствует восстановлению активности карбогидраз на период соблюдения диеты. Однако эффект ограничен во времени, и при переходе на обычный полноценный рацион симптомы пищевой непереносимости возвращаются.

Заключение

При соблюдении диеты с низким содержанием FODMAP у пациентов с ЭНМП уменьшаются клинические симптомы, свойственные непереносимости ферментируемых угле-

водов, и повышается активность мембранных ферментов СОТК, но при переходе на обычный рацион клинические симптомы пищевой непереносимости вновь появляются. Под влиянием ребамипида улучшается переносимость ферментируемых углеводов, активность ферментов СОТК увеличивается последовательно через 4 и 8 нед.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», протокол №7/2020 от 16.09.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia, Protocol 7/2020 of 16.09.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения

FODMAP – fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Под ред. Н.В. Натаровой. СПб.: Наука, 1991 [Ugolev AM. Theory of adequate nutrition and trophology. Ed. NV Natarova. Saint Petersburg: Nauka, 1991 (in Russian)].
2. Puertolas MV, Fifi AC. The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders – a narrative review. *Nutrients*. 2018;10(12):1835. DOI:10.3390/nu10121835
3. Cohen SA, Oloyede H. Variable use of disaccharidase assays when evaluating abdominal pain. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(1):26-32.
4. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019 [Parfenov AI. Enteropathy with impaired membrane digestion. Moscow: Medkongress, 2019 (in Russian)].
5. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, et al. Low FODMAP diet: evidence, doubts, and hopes. *Nutrients*. 2020;12(1):148. DOI:10.3390/nu12010148
6. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(2):239-55. DOI:10.1111/jhn.12530
7. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(Suppl. 1):8-10. DOI:10.1111/jgh.13686
8. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
9. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Epithelia permeability syndrome in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
10. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
11. Белостоцкий Н.И., Бауло Е.В., Парфенов А.И. Воздействие ребамипида на функциональную топографию ферментов тонкой кишки у крыс в норме. *Терапевтический архив*. 2021;2(приложение):34-5 [Belostotsky NI, Baulo EV, Parfenov AI. Effect of rebamipide on the functional topography of small intestine enzymes in normal rats. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;2(Suppl.):34-5 (in Russian)].
12. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Ахмадуллина О.В., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Методические рекомендации. 2021 [Parfenov AI, Sabelnikova EA, Akhmadullina OV. Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevarenia. Metodicheskie rekomendatsii. 2021 (in Russian)].
13. Белостоцкий Н.И., Новиков А.А., Парфенов А.И. Модификация метода исследования активности карбогидраз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. *Справочник заведующего КДЛ*. 2021;3:73-9 [Belostotsky NI, Novikov AA, Parfenov AI. Modification of the method for studying the activity of carbohydrases in biopsy specimens of the small intestine mucosa. *Directory of the Head of the CDL*. 2021;3:73-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2022



Течение и клинические проявления синдрома Пейтца–Егерса в российской популяции

Т.А. Савельева[✉], А.А. Пономаренко, Ю.А. Шелыгин, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, А.Н. Логинова, Д.Ю. Пикунцов, Е.П. Гончарова, А.А. Ликотов, О.А. Майновская, А.С. Цуканов

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) – редкий наследственный синдром, характеризующийся ростом гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте, периоральной пигментацией и повышенным риском развития злокачественных новообразований. Синдром обусловлен патогенным вариантом в гене *STK11*.

Цель. Оценить клиническую картину и лечение российских пациентов с СПЕ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 30 пациентов из 25 семей с установленным диагнозом СПЕ, наблюдавшихся в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» с 2011 по 2021 г. Всем пациентам проводилось инструментальное исследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, рентгенологическое исследование тонкой кишки/КТ-энтерографию, при отсутствии инвагинатов – видеокapsульную эндоскопию, а также ДНК-диагностику гена *STK11*. Все удаленные полипы подвергались гистологическому исследованию.

Результаты. Анализ клинической картины позволил установить следующие данные: первые жалобы у пациентов отмечались в детско-юношеском возрасте, при этом медиана возраста составила 11 [7; 19] (0,5–24) лет; патогенные варианты в гене *STK11* выявлены в 26 (87%) наблюдениях, среди которых 10 описаны впервые; при первичном обследовании у всех 30 (100%) пациентов выявлялись полипы в тонкой кишке, в желудке – у 23/30 (77%) пациентов, в толстой кишке – у 21/30 (70%); с возрастом отмечалось увеличение количества полипов во всех отделах желудочно-кишечного тракта; до постановки диагноза операции выполнялись в экстренном порядке по поводу кишечной непроходимости, после постановки диагноза СПЕ при выявлении полипов в желудочно-кишечном тракте выполнялись эндоскопические полипэктомии; при невозможности эндоскопического удаления гамартомных полипов пациенты оперировались в плановом порядке; у 8/30 (27%) пациентов выявлены злокачественные заболевания. Медиана возраста выявления рака составила 52 [31; 52] (17–59) года.

Заключение. У российских пациентов с СПЕ имеются популяционные особенности в клинической картине течения заболевания, что диктует необходимость разработки собственных рекомендаций по мониторингу и лечению такого рода больных.

Ключевые слова: синдром Пейтца–Егерса, гамартомные полипы, ген *STK11*

Для цитирования: Савельева Т.А., Пономаренко А.А., Шелыгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Логинова А.Н., Пикунцов Д.Ю., Гончарова Е.П., Ликотов А.А., Майновская О.А., Цуканов А.С. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца–Егерса в российской популяции. Терапевтический архив. 2023;95(2):145–151. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202059

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Савельева Татьяна Александровна – врач-колопроктолог 1-го хирургического отделения (общей малоинвазивной колопроктологии). Тел.: +7(901)522-92-90; e-mail: savelyeva_ta@gnck.ru; ORCID: 0000-0001-9934-3596

Пonomarenko Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. онкопроктологии. ORCID: 0000-0001-7203-1859

Шелыгин Юрий Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ORCID: 0000-0002-8480-9362

Кузьминов Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий. ORCID: 0000-0002-8489-1853

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович – д-р мед. наук, зав. 1-м хирургическим отделением (общей малоинвазивной колопроктологии). ORCID: 0000-0001-6679-1843

Логинова Анна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лабораторной генетики. ORCID: 0000-0002-7248-111X

Пикунцов Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. онкопроктологии. ORCID: 0000-0001-7040-6979

Гончарова Елена Петровна – врач-рентгенолог отд-ния рентгенодиагностики. ORCID: 0000-0001-6785-5191

Ликотов Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, рук. отд. эндоскопической диагностики и хирургии. ORCID: 0000-0001-5848-4050

Майновская Ольга Александровна – канд. мед. наук, рук. отд. патоморфологии и иммуногистохимических исследований. ORCID: 0000-0001-8189-3071

Цуканов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, рук. отд. лабораторной генетики. ORCID: 0000-0001-8571-7462

[✉]Tatyana A. Savelyeva. E-mail: savelyeva_ta@gnck.ru; ORCID: 0000-0001-9934-3596

Alexey A. Ponomarenko. ORCID: 0000-0001-7203-1859

Yuri A. Shelygin. ORCID: 0000-0002-8480-9362

Alexander M. Kuzminov. ORCID: 0000-0002-8489-1853

Dmitry V. Vyshegorodtsev. ORCID: 0000-0001-6679-1843

Anna N. Loginova. ORCID: 0000-0002-7248-111X

Dmitry Yu. Pikunov. ORCID: 0000-0001-7040-6979

Elena P. Goncharova. ORCID: 0000-0001-6785-5191

Aleksey A. Likotov. ORCID: 0000-0001-5848-4050

Olga A. Mainovskaya. ORCID: 0000-0001-8189-3071

Aleksey S. Tsukanov. ORCID: 0000-0001-8571-7462

The course and clinical manifestations of Peutz–Jeghers syndrome in the Russian population

Tatyana A. Savelyeva✉, Alexey A. Ponomarenko, Yuri A. Shelygin, Alexander M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Anna N. Loginova, Dmitry Yu. Pikunov, Elena P. Goncharova, Aleksey A. Likutov, Olga A. Mainovskaya, Aleksey S. Tsukanov

Ryzikh State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Peutz–Jeghers syndrome (PJS) is a rare hereditary syndrome characterized by the growth of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, perioral pigmentation and an increased risk of malignant neoplasms. The syndrome is caused by a pathogenic variant in the *STK11* gene.

Aim. To assess the clinical picture and treatment of Russian patients with PJS.

Materials and methods. A retrospective analysis of 30 patients from 25 families with an established diagnosis of PJS who were in the Ryzikh State Scientific Center for Coloproctology from 2011 to 2021 was carried out. All patients underwent instrumental examination, including esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, X-ray examination of the small intestine/CT-enterography, in the absence of invaginations – video capsule endoscopy, as well as molecular genetic examination for the presence of pathogenic variants in the *STK11* gene. All removed polyps were subjected to the histological examination.

Results. The analysis of the clinical picture allowed us to establish the following data: the first complaints in patients were noted in childhood and adolescence, while the median age was 11 [7; 19] (0.5–24) years; pathogenic variants in the *STK11* gene were identified in 26 (87%) cases, among which 10 were described for the first time; during the initial examination, polyps in the small intestine were detected in all 30 (100%) patients, in the stomach – in 23/30 (77%) patients, and in the colon – in 21/30 (70%); with an age, an increase in the number of polyps in all parts of the gastrointestinal tract was noted; before the diagnosis operations were performed urgently for intestinal obstruction; after the diagnosis of PJS, when polyps were detected in the gastrointestinal tract, endoscopic polypectomies were performed; if endoscopic removal of hamartomatous polyps was impossible, patients were operated as planned; malignant diseases of the predominantly reproductive system were detected in 8/30 (27%) patients. The median age of cancer detection was 52 [31; 52] (17–59) years.

Conclusion. Russian patients with PJS have population-specific features in the clinical picture of the course of the disease, which dictates the need to develop their own recommendations for monitoring and treatment of such patients.

Keywords: Peutz–Jeghers syndrome, hamartomatous polyps, gene *STK11*

For citation: Savelyeva TA, Ponomarenko AA, Shelygin YuA, Kuzminov AM, Vyshegorodtsev DV, Loginova AN, Pikunov DY, Goncharova EP, Likutov AA, Mainovskaya OA, Tsukanov AS. The course and clinical manifestations of Peutz–Jeghers syndrome in the Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(2):145–151. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202059

Введение

Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) – редкий наследственный синдром с частотой встречаемости 1:50 тыс. – 200 тыс. новорожденных, который наследуется по аутосомно-доминантному типу и в 90% обусловлен мутацией в гене *STK11* [1–3]. Ген *STK11* является геном-супрессором опухоли, его продукт участвует в ангиогенезе, апоптозе, регуляции клеточной полярности [4]. Клинически заболевание проявляется пигментацией вокруг рта и на слизистой оболочке щек, которая присутствует у 85–100% пациентов, а также ростом гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [5, 6]. Частота поражения тонкой кишки составляет 64–90%, толстой кишки – 53–77% и желудка – 49–74% [7, 8]. Рост полипов приводит к формированию инвагинатов и нарушению кишечной проходимости. До 95% инвагинаций происходит в тонкой кишке [9].

Несвоевременное выявление крупных полипов тонкой кишки приводит к необходимости повторных операций у 39–43% пациентов [10, 11]. Как правило, экстренные операции сопровождаются резекцией участка кишки, несущей полипы, что может привести к синдрому короткой кишки и нарушению всасывания у 25% пациентов [12, 13].

Второй особенностью синдрома является повышенный риск развития злокачественных новообразований различных локализаций. Наиболее частым является рак ЖКТ – 39–57%, панкреато-билиарной зоны – 11–55%, молочной железы – 24–54%, репродуктивной системы – 18–40%, легких – 14–15% [14–16]. Как правило, злокачественные заболевания начинают диагностироваться в возрасте 41–45 лет. К 70 годам рак выявляется у 85–93% пациентов [14, 15, 17].

Следует также отметить, что выраженность клинических симптомов при СПЕ сильно отличается в разных популяциях [18].

К настоящему моменту в России уже разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с аденоматозным полипозным синдромом, но тактики ведения больных гамартомным полипозом нет [19]. Именно наличие данного существенного пробела побудило нас начать собственное исследование больных с СПЕ.

Цель исследования – оценка клинической картины и алгоритма лечения российских пациентов с СПЕ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое включены 30 пациентов из 25 семей с диагнозом СПЕ, наблюдавшихся в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» с 2011 по 2021 г. Мужчин – 11 (37%), женщин – 19 (63%).

С целью выявления особенностей клинического течения заболевания проанализированы следующие показатели: возраст первых жалоб, наличие семейного анамнеза с составлением родословной, клинические проявления заболевания, возраст хирургических вмешательств, а также их характер и количество, перенесенных одним пациентом, распространенность поражения гамартомными полипами ЖКТ. Также изучен онкологический анамнез. После постановки предварительного диагноза проводилось инструментальное обследование, включающее эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки. Методом выбора при исследовании тонкой кишки стали рентгенография тонкой кишки с контрастированием, КТ-энтерография. Видеокапсульная эндоскопия выполнялась при отсутствии инвагинатов в тонкой кишке. Кроме того, пациентам проводились ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки. После хирургических вмешательств все удаленные полипы подвергались гистологическому исследованию. В амбулаторных



Рис. 1. Пигментные пятна на красной кайме губ и слизистой оболочке щек.
Fig. 1. Pigmented spots on the red border of the lips and on the mucous membrane of the cheeks.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Пациенты
Пол, абс. (%):	
• мужской	11 (37)
• женский	19 (63)
Семейный анамнез, абс. (%):	
• есть	20 (66)
• нет	8 (27)
• нет данных	2 (7)
Возраст первых жалоб, лет	11 [7; 19] (0,5–24)*
Клинические проявления, абс. (%):	
• пигментация	30 (100)
• тошнота	12 (40)
• боли в животе	25 (84)
• выпадение полипов из прямой кишки	2 (7)
• анемия	24 (80)
Гемоглобин, г/л	79 [71; 97] (30–112)*
Возраст пациента при 1-й операции, лет	20 [14; 32] (0,5–45)*
Возраст пациента при постановке диагноза, лет	20 [12; 33] (5–49)*
Патогенные варианты в гене <i>STK11</i>	26/30 (87%)
Возраст пациента при последнем обследовании, лет	35 [29; 44] (18–69)*
Период наблюдения, годы	6 [1; 20] (1–36)*

*mediana [Q1; Q2] (min–max).

условиях пациенткам рекомендованы ежегодное прохождение маммографии/ультразвукового исследования молочных желез и наблюдение гинекологом.

На момент обращения в наш центр у 8/30 (27%) пациентов диагноз установлен до первой операции в возрасте 11 [10; 13] (5–16) лет, у 6/30 (20%) пациентов – после перенесенной операции в возрасте 12 [10; 15] (5–23) лет, и 16/30 (53%) пациентов обратились с диагнозом полипоза ЖКТ в возрасте

Таблица 2. Виды патогенных вариантов в гене *STK11* у 26 пациентов из 21 семьи (красным цветом указаны ранее не описанные мутации)
Table 2. Types of pathogenic variants in the *STK11* gene in 26 patients from 21 families (previously undescribed mutations are indicated in red)

Тип патогенного варианта	Название патогенного варианта
Мутации сайта-сплайсинга	c.598-1G>A c.734+1G>A c.863-1G>A
Делеции	c.1010_1011del2 (p.Val337GlyfsTer22) c.933_936del4 (p.Lys311AsnfsTer24) c.781delT (p.Tyr261ThrfsTer26) c.747_749delCAC (p.Thr250del) c.256delC (p.Arg86GlufsTer10)
Миссенс-мутации	c.200T>C (p.Lys67Pro) c.419T>C (p.Leu140Pro) c.527A>T (p.Asp176Val) c.543C>A (p.Asn181Lys) c.526G>A (p.Asp176Asn)
Нонсенс-мутации	c.759C>A (p.Tyr253Ter) c.475C>T (p.Gln159Ter) c.147C>G (p.Tyr49Ter)
Крупные делеции	del 2-10 del 1
Инсерции	c.126_127insC (p.Ala43ArgfsTer120) c.803_810dup8 (p.Ser271GlyfsTer19) c.574dupA (p.Ile192AsnfsTer74)

33 [21; 39] (18–49) лет. Таким образом, СПЕ у 22/30 пациентов диагностирован после перенесенных хирургических вмешательств.

Пациенты проверялись на соответствие критериям European Hereditary Tumour Group 2021 г. [20]:

1. Два или более гистологически подтвержденных гамартмных полипа.
2. Любое количество гамартмных полипов при подтвержденном семейном анамнезе.
3. Характерная кожно-слизистая пигментация при наличии родственников с подтвержденным диагнозом СПЕ.
4. Любое количество гамартмных полипов при наличии характерной периоральной пигментации.

Всем пациентам с установленным диагнозом СПЕ проводилось молекулярно-генетическое исследование гена *STK11*.

Результаты
Клиническая характеристика пациентов

При первичном осмотре на себя обращала внимание периоральная пигментация у 27 (90%) пациентов, которая изначально отмечена у 100% пациентов (рис. 1).

Первые жалобы отмечены в детско-юношеском возрасте, при этом медиана возраста составила 11 [7; 19] (0,5–24) лет (табл. 1). У 7 (23%) пациентов жалобы появились в возрасте старше 18 лет. Наиболее часто симптомы связаны с ростом гамартмных полипов в ЖКТ – это тянущая боль в животе у 25 (84%) пациентов, тошнота – 12 (40%) пациентов, падение уровня гемоглобина до 79 [71; 97] (30–112) г/л, обусловленное травматизацией полипов. Однако при локализации полипов в прямой кишке наиболее ранней жалобой стало выпадение полипов из заднего прохода в 2/30 (7%) наблюдениях.

Семейный анамнез прослеживался у 20 (66%) пациентов.

Молекулярно-генетическое исследование пациентов

Среди 30 пациентов патогенные варианты в гене *STK11* выявлены в 26 (87%) наблюдениях из 21 семьи. Преимущественно это точковые мутации, и лишь в 2 случаях выявлены большие делеции (табл. 2). Среди всех выявленных патогенных вариантов 10 описаны впервые.

Виды и результаты обследований

Для диагностики полипов в тонкой кишке 17/30 (57%) пациентам выполнена рентгенография тонкой кишки с раствором сульфата бария и 13/30 (43%) – КТ-энтерография с водорастворимым контрастным веществом. У 28/30 (93%) пациентов выявлены полипы от 0,5 см в диаметре и до сливающихся в конгломераты до 3–4 см в диаметре в различных отделах тонкой кишки. У 10/28 из них имелись тонкокишечные инвагинаты протяженностью до 4–10 см. Проксимальное расширение петель тонкой кишки до 2,5–5 см отмечено у 10/28 (36%) пациентов с инвагинатами и у 2/28 (7%) – с крупными полипами, что расценивалось как частичная тонкокишечная непроходимость. Учитывая отсутствие клинических проявлений острой тонкокишечной непроходимости, пациенты оперированы в плановом порядке.

При отсутствии инвагинатов 9/30 (30%) пациентам, в том числе и 2 пациентам, у которых не выявлены полипы тонкой кишки при лучевых методах исследования, выполнена видеокапсульная эндоскопия, по данным которой у всех 9 пациентов имелись множественные (более 20) полипы тонкой кишки диаметром 0,5–15 мм. Данная находка на тактику лечения никак не повлияла, однако эти пациенты требуют более частого обследования (1 раз в 6 мес) для оценки интенсивности роста полипов и своевременного удаления наиболее крупных гамартром. Таким образом, у всех пациентов отмечено поражение тонкой кишки, тогда как в желудке полипы выявлялись у 23/30 (77%) пациентов (рис. 2), а в толстой кишке – у 21/30 (70%). В ходе дальнейшего наблюдения отмечался рост новых полипов как в желудке, так и в толстой кишке (табл. 3).

Характер хирургических вмешательств, перенесенных пациентами

У 22/30 (73%) пациентов без установленного диагноза СПЕ в 19/22 (86%) наблюдениях показанием к первой операции служила кишечная непроходимость, в 2/22 (9%) – выпадение полипа из прямой кишки и в 1/22 (5%) – наличие крупного полипа в желудке. Последним трем пациентам через 3, 6 и 11 лет в связи с развитием тонкокишечной непроходимости потребовались экстренные операции. Медиана возраста на момент первой операции у 22/30 пациентов составила 19 [10; 21] (0,5–26) лет, тогда как медиана возраста на момент постановки диагноза – 22 [15; 27] (11–49) года. Диагноз устанавливался, как правило, после перенесенных операций.

У 7/8 пациентов с установленным до операции диагнозом СПЕ выполнялись плановые операции в возрасте 17 [13; 36] (12–45) лет. Эти вмешательства в большинстве случаев проходили без резекции участка тонкой кишки и сопровождалась расправлением инвагината, энтеротомией, полипэктомией, а у 1 пациентки проводятся плановые эндоскопические полипэктомии.

До 18 лет хирургические вмешательства перенесли 14/30 (47%) пациентов, из них 10 пациентов – в экстренном порядке. Повторно до достижения совершеннолетия прооперированы 5 пациентов.

При экстренных операциях 20/30 (67%) пациентам потребовалась резекция 95 [60; 115] (20–150) см тонкой

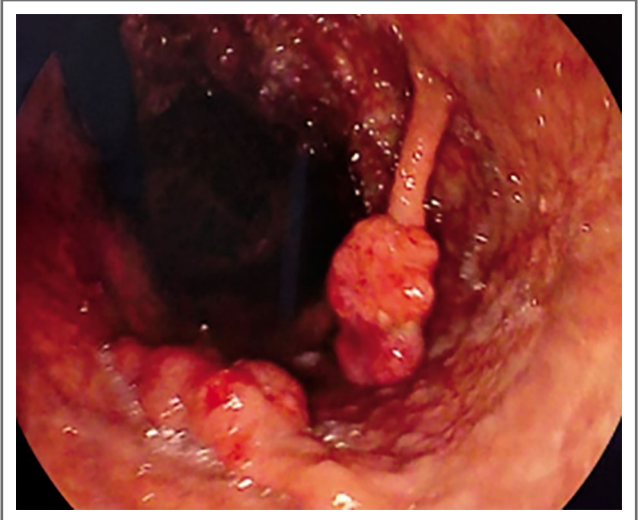


Рис. 2. Эзофагогастродуоденоскопия, гамартомный полип желудка до 2,5 см в диаметре.

Fig. 2. Esophagogastroduodenoscopy, hamartomatous polyp of the stomach up to 2.5 cm in diameter.

Таблица 3. Распределение полипов по отделам ЖКТ (n=30)

Table 3. Distribution of polyps by gastrointestinal tract (n=30)

Абс. (%)	Желудок	ДПК	Тонкая кишка	Толстая кишка
Первичное обследование	23 (77)	17 (57)	30 (100)	21 (70)
Обследование при последнем посещении	25 (83)	23 (77)	30 (100)	26 (87)

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка.

кишки, тогда как при плановых операциях в 5/30 (17%) наблюдениях резецировалось лишь 17 [10; 20] (5–25) см тонкой кишки. Следует отметить, что в отдаленный период наблюдения ни у одного пациента не отмечалось синдрома короткой кишки.

После постановки диагноза и регулярного обследования при выявлении полипов пациентам выполнялись эндоскопические полипэктомии. Однократно удалялось от 1 до 10 полипов размером от 0,8 до 4 см в диаметре. В случае технических сложностей при полипэктомиях пациенты оперировались в плановом порядке.

Морфологическая картина

Все удаленные полипы имели строение, характерное для полипов Пейтца–Егерса (рис. 3). Следует отметить, что в других учреждениях согласно результатам гистологического исследования неоднократно выявлялись ворсинчатые аденомы с разной степенью дисплазии.

Злокачественные заболевания у пациентов с СПЕ

За время наблюдения злокачественные заболевания выявлены у 8/30 (27%) пациентов. Медиана возраста выявления рака составила 52 [31; 52] (17–59) года.

У женщин преобладал рак репродуктивной системы: рак молочной железы и рак яичников по 2 случая каждого, рак шейки матки и эндометрия по 1 случаю. Также у 1 па-

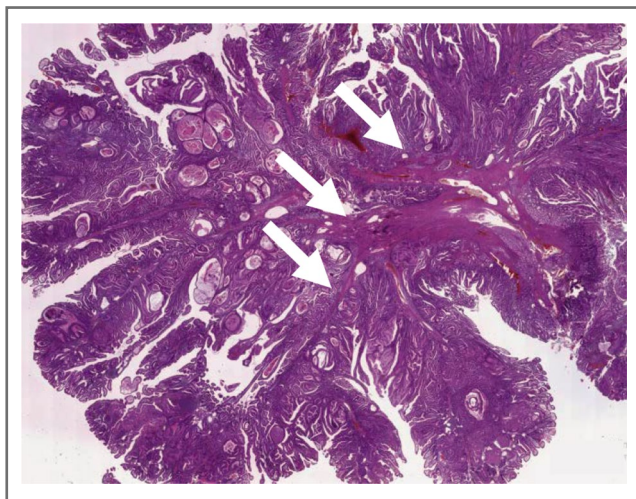


Рис 3. Типичное морфологическое строение гамартомного полипа тонкой кишки при СПЕ (окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 5$). Древовидно ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон указаны стрелками.

Fig 3. Typical morphological structure of hamartomatous polyp of the small intestine in Peutz-Jeghers syndrome (hematoxylin and eosin, $\times 5$). Tree-branching bundles of smooth muscle fibers are indicated by arrows.

циентки диагностирован рак тонкой кишки. Из 11 мужчин у 1 пациента в возрасте 59 лет выявлен рак желудка. У 3 пациенток в дальнейшем развился первично-множественный метакхронный рак молочной железы, тонкой кишки и слепой кишки в возрасте 39, 56, 58 лет соответственно.

Среди 20 ближайших родственников, страдавших СПЕ, смерть от злокачественных опухолей различных локализаций наступила у 16 человек в возрасте 54 [34; 59] (33; 70) лет. У них преобладал рак поджелудочной железы 4/16 (25%) и рак толстой кишки – по 4/16 (25%), а также диагностировано по 2 случая рака тонкой кишки, легкого, шейки матки и по 1 случаю рака желудка и слизистой носа.

Обсуждение

Одна из основных проблем СПЕ – это поздняя постановка диагноза, несмотря на наличие периоральной пигментации, которая является клиническим маркером, позволяющим предположить наличие данного синдрома [21]. По данным литературы, эта пигментация выявляется у 85–100% пациентов за несколько лет до появления жалоб [5, 6]. В представленном анализе меланиновые пятна наблюдалась в 100% случаев.

По данным Датского национального регистра, у 25% пациентов жалобы, связанные с ростом полипов, возникали в возрасте до 10 лет, а у 55% пациентов – до 20 лет [22]. При анализе пациентов, обратившихся в Центр семейного колоректального рака в Германии, а также других центров средний возраст появления симптомов составляет примерно 11–13 лет, но с широким диапазоном от 0 до 50 лет [8, 11, 23]. Среди наших пациентов медиана возраста, в котором появились первые жалобы, составила 11 [7; 19] (0,5–24) лет, что соответствует мировым регистрам. Однако пациентов, как правило, начинали лечить симптоматически по поводу гипохромной анемии неясной этиологии, гастрита, колита, панкреатита и других заболеваний.

Одним из наиболее частых осложнений и основной причиной экстренных операций являются инвагинации,

которые, как правило, вызываются полипами со средним размером 35 (15–60) мм в диаметре [9]. В возрасте до 18 лет 68% пациентов переносят по 1 экстренной операции и 39% пациентов оперируются повторно [10]. В нашем исследовании по одному хирургическому вмешательству перенесли 47% пациентов и 17% оперированы повторно до достижения совершеннолетия.

До недавнего времени последующие лапаротомии считались рискованными и неэффективными из-за непрерывного роста полипов. Основная тактика ведения пациентов заключалась в динамическом наблюдении [24, 25]. Пациенты оперировались только в тех случаях, когда возникала угроза острой обструкции кишечника. В последнее время с развитием эндоскопии тактика ведения данных пациентов меняется. Показано, что эндоскопическое удаление полипов позволяет избегать полостных вмешательств, и если операция необходима, то она должна выполняться в плановом порядке. M. Van Lier и соавт. рекомендуют удалять все полипы диаметром более 10 мм, так как минимальный размер полипа, вызывающий инвагинацию в их исследовании, оказался размером 15 мм [9].

M. Oncel и соавт. в своей работе продемонстрировали, что у пациентов с СПЕ при удалении всех выявленных полипов методом clean sweep («чистой уборки») на протяжении 21 года не потребовалось проведения полостных операций ($p=0,01$) [26]. Это согласуется с данным исследованием. Так, 1 пациенту в течение 30 лет проводились эндоскопические полипэктомии из всех отделов ЖКТ, и лишь через 6 лет, после того как он перестал проходить плановые обследования, ему потребовалось хирургическое вмешательство. Второй пациентке диагноз установлен в возрасте 12 лет, и на протяжении 6 лет до настоящего времени ей проводится эндоскопическое удаление полипов.

Наблюдение за пациентами с СПЕ преследует две цели: первая – это снижение осложнений, связанных с полипами; вторая – это раннее выявление рака. Хотя механизм канцерогенеза при СПЕ остается спорным, предложена последовательность гамартома–аденома–аденокарцинома [27]. Теоретически удаление гамартomatных полипов ЖКТ потенциально снижает риск злокачественных новообразований в нем. Морфологический анализ резецированных полипов, проведенный H. Gao и соавт., не выявил в них злокачественной трансформации, но продемонстрировал наличие аденоматозных очагов в 18% исследованных гамартomatных полипов [28], тогда как A. Latchford и соавт. в одноцентровом исследовании из 2641 удаленного гамартomatного полипа выявили дисплазию/атипию только в 6 (0,24%) из них [29].

Пациенты с СПЕ имеют высокий риск развития рака и в других органах-мишенях, довольно часто в очень раннем возрасте [5, 15, 21]. В различных популяциях частота рака в разных органах отличается. У пациентов с СПЕ в итальянской популяции наиболее часто развивается рак поджелудочной железы, а среди женщин с СПЕ отмечен рак шейки матки [16]. Таким образом, из-за высокого риска поражения органов репродуктивной системы совокупный риск рака в течение жизни у женщин оказался выше по сравнению с мужчинами (22% против 8,6%). В китайской популяции у женщин с СПЕ отмечен повышенный риск развития рака молочной железы. В связи с этим у женщин также значительно более высокий риск развития рака, чем у мужчин ($p<0,05$) [18].

Среди 30 пациентов, обратившихся в наш центр, преобладал рак органов репродуктивной системы у 6/7 женщин.

Однако причиной смерти 11/16 (69%) ближайших родственников, страдающих СПЕ, оказался рак ЖКТ. Таким образом, мы согласны с A. Jelsig и соавт. [22], что основная причина смерти большинства пациентов с СПЕ связана с онкологическими заболеваниями.

Большинство исследователей единодушны в позиции, что наблюдение за пациентами с СПЕ необходимо, но нет единого мнения относительно того, какие органы следует контролировать, с какой частотой и с какого возраста начинать наблюдение [30, 31].

Заключение

Необходимо отметить, что своевременная постановка диагноза и регулярное обследование пациентов с СПЕ могут улучшить их качество жизни, а также продлить продолжительность жизни за счет своевременного удаления полипов и раннего выявления злокачественных новообразований. При этом наличие популяционных особенностей в клинической картине течения заболевания у российских пациентов с СПЕ диктует необходимость разработки собственных рекомендаций по мониторингу и лечению такого рода больных.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
СПЕ – синдром Пейтца-Егерса

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):408-15. DOI:10.1016/j.cgh.2005.11.005
- Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55(5):735-50. DOI:10.1007/s000180050329
- Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998;18(1):38-43. DOI:10.1038/ng0198-38
- Meserve EE, Nucci MR. Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, Pathologic Manifestations, and Suggestions for Recommending Genetic Testing in Pathology Reports. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(2):243-68. DOI:10.1016/j.path.2016.01.006
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975-86. DOI:10.1136/gut.2009.198499
- Шельгин Ю.А., Поспехова Н.И., Шубин В.П., и др. Пилотное клинико-генетическое исследование российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. *Вопросы онкологии*. 2016;62(1):112-6 [Shelygin YuA, Pospekhova NI, Shubin VP, et al. Pilot clinical and genetic study of Russian patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Oncology Issues*. 2016;62(1):112-6 (in Russian)]
- Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol*. 2009;15(43):5397-408. DOI:10.3748/wjg.15.5397
- Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, et al. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(1):97-107. DOI:10.1007/s00384-009-0793-0
- Van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):940-5. DOI:10.1038/ajg.2010.473
- Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):219-20. DOI:10.1097/00005176-200408000-00027
- Choi HS, Park YJ, Youk EG, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(1):35-8. DOI:10.1007/s003840050005
- Spigelman AD, Thomson JP, Phillips RK. Towards decreasing the relaparotomy rate in the Peutz-Jeghers syndrome: the role of peroperative small bowel endoscopy. *Br J Surg*. 1990;77(3):301-2. DOI:10.1002/bjs.1800770320
- McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(18):2135-44. DOI:10.1007/s00018-006-6080-0
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53. DOI:10.1053/gast.2000.20228
- Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209-15. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
- Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45(7):606-11. DOI:10.1016/j.dld.2012.12.018
- Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011;60(2):141-7. DOI:10.1136/gut.2010.223750
- Chen HY, Jin XW, Li BR, et al. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol*. 2017;39(6):1010428317705131. DOI:10.1177/1010428317705131
- Шельгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., и др. Клинические рекомендации. Аденоматозный полипозный синдром. *Коллопроктология*. 2022;21(2):10-24 [Shelygin YuA, Imyaninov EN, Kutsev SI, et al. Clinical recommendations. Adenomatous polyposis syndrome. *Coloproctology*. 2022;21(2):10-24 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24
- Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021;10(3):473. DOI:10.3390/jcm10030473
- Цуканов А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., и др. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта. *Практическая онкология*.

- 2014;15(3):126-33 [Tsukanov AS, Shubin VP, Pospekhova NI, et al. Hereditary cancers of the gastrointestinal tract. *Practical Oncology*. 2014;15(3):126-33 (in Russian)].
22. Jelsig AM, Qvist N, Sunde L, et al. Disease pattern in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(5):997-1004. DOI:10.1007/s00384-016-2560-3
23. Vidal I, Podevin G, Piloquet H, et al. Follow-up and surgical management of Peutz-Jeghers syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):419-25. DOI:10.1097/mpg.0b013e318180af62
24. Chiang JM, Chen TC. Clinical manifestations and *STK11* germline mutations in Taiwanese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Asian J Surg*. 2018;41(5):480-5. DOI:10.1016/j.asjsur.2017.08.002
25. Янова Т.И., Бодунова Н.А., Хатков И.Е., и др. Генотип-фенотипические характеристики при синдроме Пейтца-Егерса. *Колонпроктология*. 2022;21(2):72-80 [Yanova TI, Bodunova NA, Khatkov IE, et al. Genotype-phenotypic characteristics in Peitz-Jaegers syndrome. *Coloproctology*. 2022;21(2):72-80 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-21-2-72-80
26. Oncel M, Remzi FH, Church JM, et al. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis*. 2004;6(5):332-5. DOI:10.1111/j.1463-1318.2004.00623.x
27. Bosman FT. The hamartoma-adenoma-carcinoma sequence. *J Pathol*. 1999;188(1):1-2. DOI:10.1002/(SICI)1096-9896(199905)188:1<1::AID-PATH327>3.0.CO;2-J
28. Gao H, van Lier MG, Poley JW, et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):768-73. DOI:10.1016/j.gie.2009.11.005
29. Latchford AR, Phillips RK. Gastrointestinal polyps and cancer in Peutz-Jeghers syndrome: clinical aspects. *Fam Cancer*. 2011;10(3):455-61. DOI:10.1007/s10689-011-9442-1
30. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? *Колонпроктология*. 2021;20(2):85-96 [Savelyeva TA, Pikunov DYU, Kuzminov AM, Tsukanov AS. Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? *Coloproctology*. 2021;20(2):85-96 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
31. Tomas C, Soyer P, Dohan A, et al. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10864-75. DOI:10.3748/wjg.v20.i31.10864

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Особенности состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с атеросклерозом мезентериальных артерий

А.А. Селянина^{✉1}, А.И. Долгушина¹, А.С. Кузнецова¹, В.В. Генкель¹, Е.Р. Олевская^{1,2}, К.В. Никушкина¹, А.О. Хихлова²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиничко-эндоскопические особенности заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с атеросклерозом мезентериальных артерий (МА).

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов с атеросклерозом МА и 43 пациента с атеросклерозом других локализаций, проходящих стационарное лечение в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ ЧОКБ в период с 2019 по 2021 г. Всем больным проводились мультиспиральная компьютерная томоангиография висцеральных артерий и эзофагогастродуоденоскопия.

Результаты. Оценка поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявила более высокую частоту эрозивно-язвенных гастродуоденопатий при атеросклерозе МА (60,4%) при сравнении с больными без атеросклероза МА (39,5%); $p=0,047$. Признаки выраженной атрофии по данным гистологического исследования значимо чаще встречались среди пациентов с атеросклерозом МА, чем у пациентов без атеросклероза данной локализации (соответственно 29,2 и 11,6%; $p=0,031$). По результатам логистической регрессии установлены следующие факторы, ассоциированные с развитием эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки: выраженность стеноза верхней брыжеечной артерии больше 35%, индекс массы тела меньше 25,9 и более 6,5 балла по шкале HADS депрессия ($p=0,008$).

Заключение. У пациентов с атеросклерозом МА с высокой частотой встречаются эрозии и язвы гастродуоденальной зоны и атрофия слизистой оболочки желудка III и IV стадии по OLGA-system. Факторами, ассоциированными с гастродуоденальными эрозиями и язвами, являются выраженность стеноза верхней брыжеечной артерии больше 35%, снижение индекса массы тела меньше 25,9 и более 6,5 балла по шкале HADS депрессия.

Ключевые слова: атеросклероз мезентериальных артерий, мезентериальные артерии, слизистая оболочка желудка, эрозивно-язвенные гастродуоденопатии, атрофический гастрит

Для цитирования: Селянина А.А., Долгушина А.И., Кузнецова А.С., Генкель В.В., Олевская Е.Р., Никушкина К.В., Хихлова А.О. Особенности состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с атеросклерозом мезентериальных артерий. Терапевтический архив. 2023;95(2):152–157. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202058

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Features of the upper gastrointestinal tract mucous membrane state in patients with atherosclerosis of the mesenteric arteries

Anna A. Selyanina^{✉1}, Anastasia I. Dolgushina¹, Alla S. Kusnezowa¹, Vadim V. Genkel¹, Elena R. Olevskaya^{1,2}, Karina V. Nikushkina¹, Alina O. Khikhlova²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical and endoscopic features of diseases of the upper gastrointestinal tract (GIT) in patients with atherosclerosis of the mesenteric arteries (MA).

Materials and methods. The study included 48 patients with atherosclerosis of MA and 43 patients without atherosclerosis of MA, who were hospitalized in the department of vascular surgery of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital in the period from 2019 to 2021. All patients underwent multispiral computed tomography of the visceral and lower limb arteries, esophagogastroduodenoscopy.

Results. Assessment of lesions of the upper gastrointestinal tract revealed a higher incidence of erosive and ulcerative gastroduodenopathies among patients with atherosclerosis of MA (60.4%), compared with patients without atherosclerosis of MA (39.5%); $p=0.047$. Signs of severe atrophy according to the data of histological examination were statistically significantly more frequent among patients with atherosclerosis of MA (29.2 and 11.6%; $p=0.031$). According to the results of logistic regression, the following predictors of erosions and ulcers of the upper gastrointestinal tract were revealed: the severity of stenosis of the superior mesenteric artery (SMA) is more than 35%, the body mass index (BMI) is less than 25.9 and the total score on the HADS scale is more than 6.5 points for depression ($p=0.008$).

Conclusion. Erosive-ulcerative gastroduodenopathies and atrophy of the gastric mucosa are significantly more common in the group of patients with MA atherosclerosis. The main risk factors for erosions and ulcers of the upper gastrointestinal tract in patients with MA atherosclerosis are: the severity of SMA stenosis is more than 35%, a decrease in BMI is less than 25.9 and an increase in the HADS score is more than 6.5 points.

Keywords: atherosclerosis of mesenteric arteries, mesenteric arteries, gastric mucosa, erosive and ulcerative gastroduodenopathy, atrophic gastritis

For citation: Selyanina AA, Dolgushina AI, Kusnezowa AS, Genkel VV, Olevskaya ER, Nikushkina KV, Khikhlova AO. Features of the upper gastrointestinal tract mucous membrane state in patients with atherosclerosis of the mesenteric arteries. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):152–157. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202058

Информация об авторах / Information about the authors

✉Селянина Анна Алексеевна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Тел.: +7(922)729-07-11; e-mail: anna-selyanina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3481-8092

✉Anna A. Selyanina. E-mail: anna-selyanina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3481-8092

Введение

Частота атеросклероза мезентериальных артерий (МА) и его клиническая значимость остаются малоизученными проблемами. Согласно данным литературы, распространенность атеросклеротического поражения непарных висцеральных артерий составляет 6–29%, увеличивается с возрастом и в большинстве случаев является проявлением генерализованного атеросклероза [1–3]. Основной клинической манифестацией атеросклероза МА считается хроническая мезентериальная ишемия (ХМИ), которая развивается у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами МА и сопровождается появлением характерной симптоматики: постпрандиальной абдоминальной боли, нарушениями стула по типу диареи или запора и снижением массы тела [4]. Стоит отметить, что в настоящее время все чаще регистрируются атипичные проявления ХМИ, в то время как классическая картина ХМИ встречается только в 16–22% случаев [5].

Наиболее распространенной клинико-эндоскопической находкой при ХМИ является ишемический колит, что связано с особенностями кровоснабжения толстой кишки [6], спектр поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне ХМИ малоизучен. Еще в меньшей степени изучен вопрос о возможном влиянии гемодинамически незначимого стеноза МА на развитие патологии пищевода и гастродуоденальной зоны. При этом для поражения верхних отделов ЖКТ у пациентов с атеросклерозом существует множество предположений, таких как прием ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), возрастная инволюция слизистой оболочки, тяжелая сопутствующая патология и курение [7, 8]. Традиционно в литературе упоминаются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне распространенного атеросклероза, так называемые «старческие язвы», однако в настоящее время они не выносятся в отдельную форму симптоматических язв [9, 10].

Цель исследования – оценить клинико-эндоскопические особенности заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с атеросклерозом МА.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ, протокол от 05.10.2020 №11. Дизайн исследования: одномоментное поперечное. В исследование включены 48 пациентов с атеросклерозом МА. В качестве группы сравнения выбраны 43 пациента с атеросклерозом артерий различной локали-

зации при отсутствии поражения МА, госпитализированных в отделение сосудистой хирургии ГБУЗ ЧОКБ в период с 2019 по 2021 г. (табл. 1).

Лабораторное обследование включало в себя определение уровня гастрина-17, пепсиногена I, пепсиногена II и антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови с помощью тестовой системы GastroPanel (Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия). Диагностика атеросклероза МА и артерий нижних конечностей проводилась с помощью мультиспиральной компьютерной томоангиографии, которую выполняли на 64-рядном компьютерном томографе Siemens SOMATOM Definition Edge (Германия). Гемодинамическая значимость стеноза устанавливалась при стенозе одной МА >70% или стенозе ≥ 2 МА >50% [1]. Всем больным проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий. С целью оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ проводилась эзофагогастродуоденоскопия с помощью видеоэзофагогастроскопа фирмы Olympus. Взятие биопсии произведено 57 (62,6%) пациентам, гистологическая оценка выраженности атрофии выполнена в соответствии с протоколом международной системы OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment): 2 фрагмента слизистой оболочки антрального отдела, угол желудка, 2 фрагмента слизистой оболочки тела желудка по большой и малой кривизне. Оценка наличия пагубного употребления алкоголя производилась при помощи теста AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [11]. Гастроэнтерологические жалобы проанализированы при помощи опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [12]. Выраженность тревожно-депрессивных расстройств оценивалась госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS) [13].

Статистические показатели рассчитывались при помощи ПО IBM SPSS Statistic, v.22. При нормальном распределении количественных данных рассчитывали средние арифметические величины и стандартные отклонения ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального распределения – медиану, нижний и верхний квартили [Me (ИИ)]. Абсолютные значения и процентные доли использовались для описания качественных данных, межгрупповые различия оценивались при помощи критерия χ^2 Пирсона. При сравнении средних величин количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента, для сравнения медиан использовался U -критерий Манна-Уитни. Связь между количественными данными изучалась при помощи расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для выявления факторов, ассоциированных с развитием эрозивно-язвенных гастродуоденальных и атрофического гастрита, проводилась процедура

Долгушина Анастасия Ильинична – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0003-2569-1699

Кузнецова Алла Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0357-5702

Генкель Вадим Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0001-5902-3803

Олевская Елена Рафаиловна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, зав. отд.-нием эндоскопии ГБУЗ ЧОКБ. ORCID: 0000-0002-7385-8505

Никушкина Карина Викторовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. Научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-3900-9278

Хихлова Алина Олеговна – врач-эндоскопист отд.-ния эндоскопии ГБУЗ ЧОКБ. ORCID: 0000-0001-6444-4573

Anastasia I. Dolgushina. ORCID: 0000-0003-2569-1699

Alla S. Kusnezowa. ORCID: 0000-0002-0357-5702

Vadim V. Genkel. ORCID: 0000-0001-5902-3803

Elena R. Olevskaya. ORCID: 0000-0002-7385-8505

Karina V. Nikushkina. ORCID: 0000-0002-3900-9278

Alina O. Khikhlova. ORCID: 0000-0001-6444-4573

Таблица 1. Сравнительная характеристика сопутствующей и коморбидной патологии у пациентов с атеросклерозом МА и без атеросклероза МА

Table 1. Comparative characteristics of concomitant and comorbid pathology in patients with atherosclerosis of mesenteric arteries (MA) and without atherosclerosis of MA

Показатель, абс. (%)	Пациенты с атеросклерозом МА (n=48)	Пациенты без атеросклероза МА (n=43)	p
Атеросклероз сонных артерий	40 (83,3)	31 (72,1)	0,072
Атеросклероз коронарных артерий по данным коронароангиографии	11 (22,9)	11 (25,6)	0,767
Атеросклероз почечных артерий	29 (60,4)	11 (25,6)	0,003
Атеросклероз артерий нижних конечностей	48 (100)	43 (100)	–
ГБ	48 (100)	39 (90,7)	0,031
ИБС	41 (85,4)	35 (81,4)	0,606
ПИК	13 (27,1)	12 (27,9)	0,930
Фибрилляция предсердий	9 (18,8)	6 (14)	0,538
ОНМК	7 (14,6)	5 (11,6)	0,677
СД 2	15 (31,3)	13	0,916
Хроническая болезнь почек	17 (35,4)	7 (16,3)	0,028
ХОБЛ	3 (6,3)	2 (4,7)	1,000
БА	2 (4,2)	1 (2,3)	1,000

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИК – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ГБ – гипертоническая болезнь.

бинарной логистической регрессии с указанием показателя отношения шансов и границы 95% доверительного интервала (ДИ). С целью определения оптимального значения величины порога отсечения исследуемых признаков использовался метод построения ROC-кривой. Межгрупповые различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди пациентов с атеросклерозом непарных висцеральных артерий гемодинамически значимый стеноз МА зафиксирован у 11 (23%) исследуемых. Изолированный стеноз чревного ствола регистрировался у 20 (41,7%) пациентов, изолированный стеноз верхней брыжеечной артерии (ВБА) – у 3 (6,3%) и сочетанное поражение чревного ствола и ВБА – у 25 (52%). При сравнительной характеристике групп с атеросклерозом МА и без атеросклероза МА выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов. Стоит отметить, что угрожающее здоровью потребление алкоголя чаще регистрировалось у пациентов без атеросклеротического поражения МА. Пациенты 1 и 2-й групп сопоставимы по частоте приема антиагрегантов, антикоагулянтов, НПВП и ингибиторов протонной помпы (ИПП); **табл. 2**.

При анализе сопутствующей патологии выявлена более частая встречаемость атеросклеротического поражения

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с атеросклерозом МА и без атеросклероза МА

Table 2. General characteristics of patients with MA atherosclerosis and without MA atherosclerosis

Показатель	Пациенты с атеросклерозом МА (n=48)	Пациенты без атеросклероза МА (n=43)	p
Пол (мужчины/женщины), абс. (%)	38 (79,2)/10 (20,8)	33 (76,7)/10 (23,3)	0,781
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	69,3 $\pm$ 9,2	62,7 $\pm$ 9,9	0,001
Курение, абс. (%)	28 (58,3)	29 (67,4)	0,370
Индекс курильщика	38,8 $\pm$ 11,8	37,0 $\pm$ 10,5	0,544
AUDIT, баллы, Me (ИИ)	0 (0; 2,8)	2 (0; 8,0)	0,047
ИМТ, масса тела, Me (ИИ)	25,0 (24,0–29,0)	25,0 (24,0–30,0)	0,650
HADS тревога, Me (ИИ)	2,0 (1,3–3,8)	3,0 (1,0–5,0)	0,550
HADS депрессия, Me (ИИ)	6,0 (4,0–9,8)	7,0 (4,0–9,0)	0,981
Прием антиагрегантов, абс. (%)	28 (58,3)	25 (58,1)	0,985
Прием ацетилсалициловой кислоты, абс. (%)	24 (50)	22 (51,2)	0,912
Прием клопидогрела, абс. (%)	7 (14,6)	9 (20,9)	0,427
Прием антикоагулянтов, абс. (%)	5 (10,4)	5 (11,6)	0,854
Двойная антиагрегантная терапия, абс. (%)	3 (6,3)	7 (16,3)	0,182
Сочетанный прием антиагреганта и антикоагулянта, абс. (%)	2 (4,2)	2 (4,7)	1,000
Прием НПВП, абс. (%)	5 (10,4)	1 (2,3)	0,207
Прием ИПП, абс. (%)	9 (18,8)	8 (18,6)	0,986

почечных артерий, гипертонической болезни и хронической болезни почек у пациентов с атеросклерозом МА (**см. табл. 1**).

Сравнение исследуемых групп не выявило статистически значимых различий в выраженности клинической симптоматики на основании опросника GSRS как при оценке общего балла, так и при сравнении различных групп симптомов. Абдоминальный болевой синдром выявлен у 20,8% пациентов с атеросклерозом МА. При анализе клинических проявлений в группе больных с гемодинамически значимыми стенозами не выявлено классической клиники

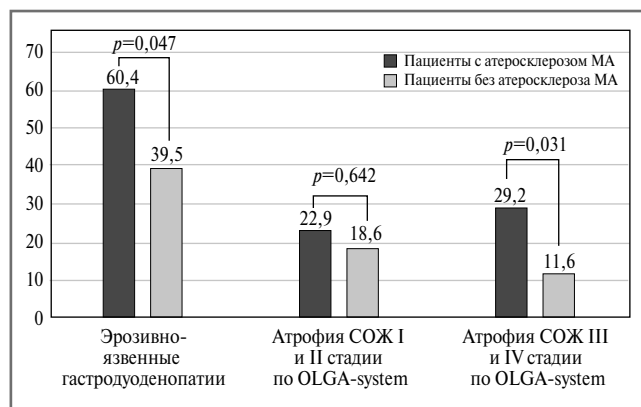


Рис. 1. Частота эрозивно-язвенных гастродуоденопатий и атрофического гастрита у пациентов с атеросклерозом МА и без атеросклероза МА.

Fig. 1. Frequency of erosive-ulcerative gastroduodenopathies and atrophic gastritis in patients with atherosclerosis of MA and without atherosclerosis of MA.

ХМИ. Оценка поражения верхних отделов ЖКТ выявила более высокую частоту эрозивно-язвенных гастродуоденопатий среди пациентов с атеросклерозом МА. Стоит отметить, что разница между инфицированием слизистой оболочки желудка (СОЖ) *H. pylori* при сравнении двух групп не регистрировалась. Признаки выраженной атрофии (III, IV стадии по OLGA) по данным гистологического исследования статистически значимо чаще встречались среди пациентов с атеросклерозом МА (рис. 1, табл. 3).

Для определения факторов риска эрозивно-язвенных гастродуоденопатий у пациентов с атеросклерозом МА проводилась процедура пошаговой логистической регрессии, по результатам которой выявлены следующие предикторы эрозий и язв верхних отделов ЖКТ: выраженность стеноза ВБА, снижение индекса массы тела (ИМТ), высокий балл по шкале HADS депрессия. В ходе ROC-анализа выявлена хорошая предсказательная способность показателя выраженности стеноза ВБА больше 35%, показателя ИМТ меньше 25,9 и общего балла по шкале HADS депрессия больше 6,5 в отношении эрозивно-язвенных гастродуоденопатий (табл. 4).

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования установлена высокая частота эрозий и язв желудка у пациентов с атеросклерозом МА – 60,4%. Обращает на себя внимание несоответствие высокой частоты эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и клинической симптоматики. Так, жалобы на абдоминальные боли присутствовали лишь у 20,8% исследуемых с атеросклерозом МА, при этом выраженность их оказалась низкой. Несмотря на то, что в литературе описаны случаи одиночных и множественных язв желудка у пациентов с ХМИ, частота встречаемости эрозий и язв верхних отделов ЖКТ у пациентов без гемодинамически значимых стенозов МА ранее не изучалась [14, 15].

Мы проанализировали значимость основных факторов риска эрозий и язв верхних отделов ЖКТ у пациентов с атеросклерозом МА на модели логистической регрессии. Примечательно, что при оценке предикторов эрозивно-язвенных гастродуоденопатий такие общеизвестные ulcerогенные факторы, как инфицирование слизистой оболочки *H. pylori* и прием НПВП, оказались

Таблица 3. Клинико-лабораторно-инструментальная характеристика поражения верхних отделов ЖКТ у пациентов с атеросклерозом МА и без атеросклероза МА

Table 3. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the upper gastrointestinal tract lesion in patients with atherosclerosis of MA and without atherosclerosis of MA

Показатель	Пациенты с атеросклерозом МА (n=48)	Пациенты без атеросклероза МА (n=43)	p
GSRS, общий балл, Me (ИИ)	0 (0; 5,0)	0 (0; 7,0)	0,458
GSRS, абдоминальная боль, абс. (%)	10 (20,8)	11 (25,6)	0,591
GSRS, рефлюкс-синдром, абс. (%)	6 (12,5)	9 (20,9)	0,279
GSRS, диарейный синдром, абс. (%)	2 (4,2)	1 (2,3)	1,000
GSRS, диспептический синдром, абс. (%)	2 (4,2)	0	–
GSRS, синдром запоров, абс. (%)	9 (18,8)	8 (18,6)	0,986
Эрозии желудка, абс. (%)	14 (29,2)	12 (27,9)	0,113
Эрозии ДПК, абс. (%)	5 (10,4)	5 (11,6)	0,305
ЯБЖ, абс. (%)	14 (29,2)	4 (9,3)	0,135
ЯБДПК, абс. (%)	12 (25)	8 (18,6)	0,638
ГЭРБ, абс. (%)	5 (10,4)	6 (14)	0,631
Эрозивная форма ГЭРБ, абс. (%)	4 (8,3)	3 (7)	0,545
<i>H. pylori</i> по данным гистологического исследования, абс. (%)	7 (14,6)	12 (27,9)	0,072
IgG к <i>H. pylori</i> , ЕД, Me (ИИ)	78,1 (28,1; 102)	87,6 (46,0; 106,3)	0,424
<i>H. pylori</i> IgG, абс. (%)	36 (75)	36 (83,7)	0,307

Примечание. ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, ЯБДПК – язвенная болезнь ДПК, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

статистически не значимыми [16]. Вероятно, это связано с тем, что большинство исследуемых пациентов принимали антиагреганты и НПВП в соответствии с актуальными рекомендациями по ведению пациентов с атеросклерозом периферических артерий [17]. Низкая выявляемость инфицирования СОЖ *H. pylori* по данным гистологического исследования при высоких уровнях иммуноглобулина (Ig) G к *H. pylori* может объясняться приемом ИПП и наличием в анамнезе антибактериальной терапии.

По нашим данным, выраженность атеросклеротического стеноза ВБА более 35% может вносить вклад в развитие эрозий и язв желудка и ДПК, что подтверждает возможную роль нарушения кровотока в ulcerогенезе, в то же время мы не получили значимой связи со стенозом ЧС и количеством стенозированных МА. Данный факт может быть объяснен влиянием функциональных (преходящих) изменений в стенке МА на уровне атеросклеротических бляшек и указывает на необходимость развития методов

Таблица 4. Предсказательная способность клинико-инструментальных показателей в отношении развития эрозивно-язвенных гастродуоденопатий среди пациентов с атеросклерозом МА по результатам логистической регрессии и ROC-анализа**Table 4. Predictive ability of clinical and instrumental indicators in relation to the development of erosive and ulcerative gastroduodenopathies among patients with atherosclerosis of MA according to the results of logistic regression and ROC analysis**

Показатель	Результаты логистической регрессии				Результаты ROC-анализа				
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	оптимальный порог значения (cut-off)	площадь под кривой (AUC)	95% ДИ	чувствительность, %	специфичность, %	<i>p</i>
Выраженность стеноза ВБА	1,046	1,003–1,091	0,035	Более 35%	0,751	0,570–0,933	76,5	54,5	0,006
ИМТ	0,784	0,649–0,947	0,011	Менее 25,9 кг/м ²	0,707	0,552–0,862	64,3	63,2	0,017
Общий балл по шкале HADS депрессия	1,361	1,083–1,711	0,008	Более 6,5 балла	0,737	0,598–0,876	62,1	73,7	0,006

оценки коллатерального кровотока и тканевой перфузии слизистой оболочки ЖКТ. Препредиктивное значение снижения ИМТ менее 25,9 кг/м² у пациентов с атеросклерозом МА в отношении появления эрозий и язв может рассматриваться в контексте развития ХМИ. Так, по данным рекомендаций Европейского общества гастроэнтерологов (2020 г.), позиция о том, что все пациенты с ХМИ должны иметь выраженный дефицит массы тела, является «диагностической ловушкой», которая может вести к несвоевременной диагностике данного состояния [1]. По нашим данным, еще одним значимым фактором, вносящим свою роль в развитие эрозивно-язвенных гастродуоденопатий, является высокий уровень депрессии. В настоящее время опубликовано множество работ, подтверждающих ассоциацию поражения верхних отделов ЖКТ и депрессии, что, вероятно, связано с дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [18, 19].

Следующей задачей нашего исследования стала оценка частоты и выраженности атрофических изменений у пациентов с атеросклерозом МА. Атрофия СОЖ III и IV стадии по OLGA-system встречается у 1/3 пациентов с атеросклеротическим поражением непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, что превышает соответствующий показатель у пациентов с атеросклерозом других бассейнов. В связи с отсутствием единых классификационных критериев атрофического гастрита истинную распространенность данного заболевания в популяции сложно установить, так как она существенно отличается в зависимости от используемого диагностического теста. В исследованиях, в которых диагноз атрофического гастрита основывался на серологических маркерах атрофии (уровень пепсиногена I и соотношение пепсиногена I к пепсиногену II), она составила 24% в общей популяции, в то время как при гистологической верификации диагноза она возрастала до 33% [20]. Данные различия также нашли подтверждение на нашей группе пациентов – признаки атрофии по результатам тестовой системы GastroPanel выявлены у 5 (10,4%) пациентов с атеросклерозом МА, при этом по данным гистологического исследования III и IV стадии атрофии по OLGA-system регистрировались у 14 (29,2%) пациентов этой же группы.

Таким образом, высокая частота встречаемости атрофии СОЖ и эрозивно-язвенных гастродуоденопатий у пациентов с атеросклерозом МА требует поиска новых при-

чин поражения верхних отделов ЖКТ помимо инфекции *H. pylori* и приема НПВП и, вероятно, ассоциирована с особенностями данной когорты больных, к которым в первую очередь относятся дисциркуляторные нарушения СОЖ и ДПК вне зависимости от выраженности стеноза и количества вовлеченных МА.

Заключение

Эрозивно-язвенные гастродуоденопатии и атрофия СОЖ, по данным гистологического исследования, значимо чаще встречаются в группе пациентов с атеросклерозом МА ($p=0,047$; $p=0,031$).

Факторами, ассоциированными с риском развития эрозий и язв верхних отделов ЖКТ у пациентов с атеросклерозом МА, являются выраженность стеноза ВБА больше 35%, снижение ИМТ меньше 25,9 и повышение балла по шкале HADS депрессия больше 6,5.

Раскрытие интересов.

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

Disclosure of interest.

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution.

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования.

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source.

The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию.

Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ, протокол №11 от 05.10.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of South Ural State Medical University, Protocol №11 of 05.10.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

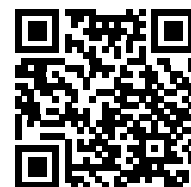
ББА – верхняя брыжеечная артерия
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибиторы протонной помпы
МА – мезентериальные артерии

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
СОЖ – слизистая оболочка желудка
ХМИ – хроническая мезентериальная ишемия
HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
Ig – иммуноглобулин
OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) – международная оперативная система оценки гастритов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Terlouw L, Verbeten M, van Noord D, et al. The Incidence of Chronic Mesenteric Ischemia in the Well-Defined Region of a Dutch Mesenteric Ischemia Expert Center. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(8):e00200. DOI:10.14309/ctg.0000000000000200
2. Mensink P, Moons L, Kuipers E. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms. *Gut*. 2011;60(5):722-37. DOI:10.1136/gut.2009.199695
3. Acosta S. Epidemiology of Mesenteric Vascular Disease: Clinical Implications. *Semin Vasc Surg*. 2010;23(1):4-8. DOI:10.1053/j.semvascsurg.2009.12
4. Terlouw L, Moelker A, Abrahamsen J, et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(4):371-95. DOI:10.1177/2050640620916681
5. van Dijk L, van Noord D, de Vries A, et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):179-88. DOI:10.1177/2050640618817698
6. Xu Y, Xiong L, Li Y, et al. Diagnostic methods and drug therapies in patients with ischemic colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(1):47-56. DOI:10.1007/s00384-020-03739-z
7. Магомедова Б.М., Глебов К.Г., Теплова Н.В., и др. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):65-9 [Magomedova BM, Glebov KG, Teplova NV, et al. Changes in the mucosa of upper gastrointestinal tract in coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):65-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-65-69
8. Долгушина А.И., Селянина А.А., Кузнецова А.С., и др. Эрозивно-язвенные гастроуденопатии у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. *РМЖ*. 2019;12:69-72 [Dolgushina AI, Selyanina AA, Kuznetsova AS, et al. Erosive and ulcerative gastroduodenopathy in patients with lower extremity vascular disease. *RMJ*. 2019;12:69-72 (in Russian)].
9. Поликлиническая терапия: учебник. Под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Шукина М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Poliklinicheskaia terapiia: uchebnik. Pod red. IL Davidkina, YuV Shchukina. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
11. Babor T. From clinical research to secondary prevention: international collaboration in the development of the Alcohol Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Health Res World*. 1989;13:371-4.
12. Kulich K, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:12. DOI:10.1186/1477-7525-6-12
13. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
14. Somin M, Korotinski S, Attali M, et al. Three cases of chronic mesenteric ischemia presenting as abdominal pain and Helicobacter pylori-negative gastric ulcer. *Dig Dis Sci*. 2004;49(11-2):1990-5. DOI:10.1007/s10620-004-9607-y
15. Loh J, O'Kelly F, Lim K, et al. Triple-vessel mesenteric ischaemia presenting with gastric ulceration. *Ir J Med Sci*. 2011;180(2):537-40. DOI:10.1007/s11845-011-0672-x
16. Lanis A, Chan F. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
17. Покровский А.В., Акурин Р.С., Алекин Б.Г., и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М., 2019. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Ссылка активна на 17.12.2021 [Pokrovsky AV, Akurin RS, Alekian BG, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment patients with peripheral arterial disease. Moscow, 2019. Available at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Accessed: 17.12.2021 (in Russian)].
18. Hsu C, Hsu Y, Chang K, et al. Depression and the Risk of Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*. 2015;94(51):e2333. DOI:10.1097/MD.0000000000002333
19. Fang B, Yang S, Liu H, et al. Association between depression and subsequent peptic ulcer occurrence among older people living alone: A prospective study investigating the role of change in social engagement. *J Psychosom Res*. 2019;122:94-103. DOI:10.1016/j.jpsychores.2019.04.002
20. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(4):378-87. DOI:10.1097/MEG.0000000000000065

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Повреждение печени у детей и подростков с впервые выявленной целиакией: клинико-анамнестические, серологические и морфологические закономерности

Е.А. Черкасова^{✉1}, Л.Я. Климов¹, В.А. Курьянинова¹⁻³, А.В. Ягупова^{1,2}, Т.А. Ивенская¹, А.В. Глива¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

²ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь, Россия;

³Международный медицинский центр «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Гипертрансаминаземия (ГТ) – распространенное внекишечное проявление целиакии.

Цель. Проанализировать частоту ГТ, клинико-анамнестическую, серологическую и морфологическую картину у детей в активном периоде целиакии.

Материалы и методы. В исследование включены 272 ребенка с целиакией в возрасте от 8 мес до 17 лет. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я – дети с ГТ, 2-я – без ГТ.

Результаты. ГТ выявлена у 55,9% детей с целиакией. В возрасте до 3 лет частота ГТ выше, чем в дошкольном возрасте, в 1,5 раза ($p<0,001$), и в школьном – в 2,2 раза ($p<0,001$). Возраст манифестации заболевания в 1-й группе составил 1,0 [0,5; 2,0] год, во 2-й группе – 1,9 [0,5; 4,0] года ($p=0,0004$). Детям 1-й группы диагноз установлен в 2,5 [1,7; 4,9] года, 2-й группы – в 4,9 [3,0; 10,8] года ($p<0,001$). Длительность латентного периода у детей 1 и 2-й групп составила 1,4 [0,6; 3,1] года и 2,4 [0,9; 4,3] года соответственно ($p=0,002$). Средние значения антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ) у детей анализируемых групп не различались, а показатели анти-ТТГ IgG в 1-й группе были выше в 1,6 раза ($p=0,04$). Уровень антител к эндомизию у детей с ГТ был в 2 раза больше, чем у детей без ГТ. У детей с ГТ преобладала тотальная атрофия ворсин ($p=0,05$).

Заключение. ГТ чаще выявляется у детей младшего возраста при ранней манифестации заболевания, нарастает по мере углубления атрофии в слизистой оболочке тонкой кишки. У детей с ГТ выявлены более высокие титры специфических для целиакии антител.

Ключевые слова: целиакия, гипертрансаминаземия, печеночные трансаминазы, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к эндомизию

Для цитирования: Черкасова Е.А., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Ягупова А.В., Ивенская Т.А., Глива А.В. Повреждение печени у детей и подростков с впервые выявленной целиакией: клинико-анамнестические, серологические и морфологические закономерности. Терапевтический архив. 2023;95(2):158–163. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202112

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Liver damage in children and adolescents with newly diagnosed celiac disease: clinical and anamnestic, serological and morphological patterns

Elizaveta A. Cherkasova^{✉1}, Leonid Ya. Klimov¹, Victoriya A. Kuryaninova¹⁻³, Anastasia V. Yagupova^{1,2}, Tatyana A. Ivenskaya¹, Anton V. Gliva¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

²Filippskiy City Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russia;

³International Medical Center "My Medical Center", Saint Petersburg, Russia

Abstract

Hypertransaminasemia is a common extra-intestinal manifestation of celiac disease.

Aim. To analyze the frequency of hypertransaminasemia, clinical and anamnestic, serological and morphological picture in children in the active period of celiac disease.

Materials and methods. The study included 272 children with celiac disease aged from 8 months to 17 years. The patients were divided into two groups: the first – children with hypertransaminasemia, the second – without hypertransaminasemia.

Results. Hypertransaminasemia was detected in 55.9% of children with celiac disease. The age of manifestation of the disease in the first group was 1.0 [0.5; 2.0] years, in the second group – 1.9 [0.5; 4.0] years ($p=0.0004$). Children of the first group were diagnosed at 2.5 [1.7; 4.9] years, the second group – at 4.9 [3.0; 10.8] years ($p<0.001$). The duration of the latency period in children of the first and second groups was 1.4 [0.6; 3.1] years and 2.4 [0.9; 4.3] years, respectively ($p=0.002$). The average values of IgA anti-tTG antibodies in children of the analyzed groups did not differ, and the indicators of IgG anti-tTG antibodies in the first group were 1.6 ($p=0.04$) times higher. The level of EMA in children with hypertransaminasemia was 2 times higher than in children without hypertransaminasemia.

Conclusion. Hypertransaminasemia is more often detected in young children with early manifestation of the disease, increases with the deepening of atrophy in the mucous membrane of the small intestine. Higher titers of celiac-specific antibodies were detected in children with hypertransaminasemia.

Keywords: celiac disease, hypertransaminasemia, hepatic transaminases, AST, ALT, antibodies to tissue transglutaminase, antibodies to endomysium

For citation: Cherkasova EA, Klimov LY, Kuryaninova VA, Yagupova AV, Ivenskaya TA, Gliva AV. Liver damage in children and adolescents with newly diagnosed celiac disease: clinical and anamnestic, serological and morphological patterns. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):158–163. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202112

Информация об авторах / Information about the authors

✉Черкасова Елизавета Андреевна – ординатор каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. Тел.: +7(928)929-95-88; e-mail: elisabetacherckasowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5676-215X

✉Elizaveta A. Cherkasova. E-mail: elisabetacherckasowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5676-215X

Введение

Целиакия – это хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, которая характеризуется стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаков с развитием атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома мальабсорбции. На сегодняшний день целиакия является распространенной патологией, частота которой в популяции, по данным ряда исследований, достигает 1%, при этом преобладают малосимптомные и скрытые формы заболевания [1–6].

Первые сообщения о возможной ассоциации целиакии с патологией печени относятся к 1977 г., когда В. Hagander и соавт. продемонстрировали взаимосвязь между высокими уровнями печеночных трансаминаз у больных в остром периоде целиакии и их нормализацией после соблюдения строгой безглютеновой диеты [7, 8]. Несмотря на то что связь целиакии с патологией печени очевидна, патогенетические и патофизиологические механизмы данного процесса носят гипотетический характер. Целиакия ассоциирована с широким спектром заболеваний печени, однако среди их многообразия можно выделить две основные формы: криптогенную гипертрансаминаземию (ГТ), или «целиакийный гепатит», и аутоиммунные заболевания печени [9, 10].

Сведения о распространенности поражения печени при целиакии неоднородны. Согласно данным литературы, ГТ на момент постановки диагноза встречается у 11–27% взрослых пациентов и 15–57% детей с целиакией, в то время как аутоиммунные поражения печени встречаются лишь у 1–2% детей [10–14].

Ограниченное количество исследований, посвященных изучению ГТ у детей и подростков с целиакией, отсутствие общепризнанной патогенетической концепции, объясняющей механизмы повреждения печени при целиакии, послужили предпосылками для выполнения данного исследования.

Цель исследования – выявить частоту и проанализировать особенности клинико-анамнестической, серологической и морфологической картины у детей и подростков с повышенным уровнем печеночных трансаминаз в остром периоде целиакии.

Материалы и методы

В исследование включены 272 ребенка с впервые диагностированной целиакией в возрасте от 8 мес до 17 лет (средний возраст $5,1 \pm 0,3$ года), находившихся на стационарном

лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» в период с 2001 по 2022 г. Среди обследованных пациентов было 132 (48,5%) мальчика и 140 (51,5%) девочек. Диагноз «целиакия» выставлен в соответствии с клиническими, серологическими и морфологическими критериями ESPGHAN (1990, 2012, 2019). Серологическая диагностика включала в себя определение антигладинановых антител (до 2010 г.), антител классов иммуноглобулинов (Ig)A и G к тканевой транслугтаминазе (анти-ТТГ), эндомиозию (ЭМА). Морфологическая диагностика с целью выявления атрофических изменений ворсин слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) проводилась в соответствии с классификацией Marsh–Oberhuber.

Уровень печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ) определяли кинетическим методом, считая референсными значениями 0–31 Ед/л для АСТ и 0–32 Ед/л для АЛТ. Пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 152 (55,9%) ребенка с ГТ, при этом изолированное повышение АЛТ отмечалось у 9 (5,9%), изолированное повышение АСТ – у 92 (60,5%), одновременное повышение АЛТ и АСТ – у 51 (33,6%) пациента. Во 2-ю группу вошли 120 (44,1%) детей, имевших нормальные уровни печеночных трансаминаз.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи компьютерных программ Attestat, Statistica 10.0. Данные описательной статистики представлены в виде среднего значения ($M \pm m$); медианы (Me) и 1 и 3-го квартилей [1Q; 3Q]. Оценка параметрических показателей проводилась с использованием t -критерия Стьюдента, U -критерия Манна–Уитни. Для сравнения непараметрических показателей рассчитывали критерий χ^2 . Корреляционный анализ проводили с помощью r -коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента Кендалла. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализируя полученные данные, можно заметить, что с возрастом отмечается уменьшение частоты ГТ среди детей и подростков. На первом году жизни повышение активности печеночных трансаминаз выявлено у 7 (4,6%) пациентов, в возрастной группе от 1 до 3 лет – у 84 (55,3%) пациентов, от 3 до 7 лет – 40 (26,3%), от 7 до 12 лет – 15 (9,9%), от 12 до 18 лет – 6 (3,9%) пациентов. Частота ГТ в зависимости от возраста представлена на рис. 1. Средние показатели АЛТ и АСТ у детей 1-й группы составили $39,3 \pm 1,7$ Ед/л и $41,3 \pm 1,0$ Ед/л. Во 2-й группе средний уровень АЛТ $17,4 \pm 0,4$ Ед/л, АСТ – $23,6 \pm 0,4$ Ед/л, что досто-

Климов Леонид Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. ORCID: 0000-0001-7248-1614

Курьянинова Виктория Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО СтГМУ; зав. гастроэнтерологическим отд-нием ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского»; врач-гастроэнтеролог Международного медицинского центра «Мой медицинский центр». ORCID: 0000-0002-0731-7153

Ягупова Анастасия Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского». ORCID: 0000-0002-3503-306X

Ивенская Татьяна Андреевна – ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. ORCID: 0000-0003-1265-3124

Глива Антон Викторович – студент педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СтГМУ. ORCID: 0000-0001-6470-3010

Leonid Ya. Klimov. ORCID: 0000-0001-7248-1614

Victoriya A. Kuryaninova. ORCID: 0000-0002-0731-7153

Anastasia V. Yagupova. ORCID: 0000-0002-3503-306X

Tatyana A. Ivenskaya. ORCID: 0000-0003-1265-3124

Anton V. Gliva. ORCID: 0000-0001-6470-3010

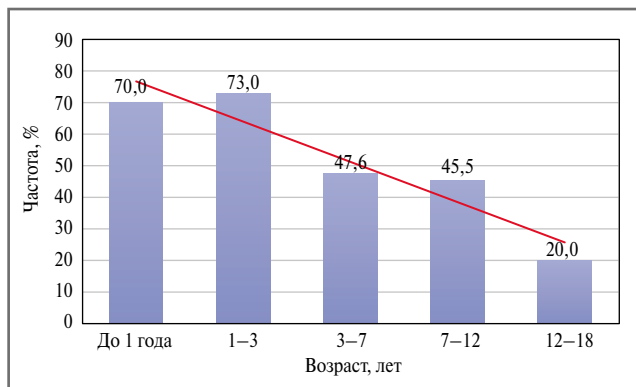


Рис. 1. Частота ГТ в зависимости от возраста у детей и подростков с целиакией.

Fig. 1. Frequency of hypertransaminasemia depending on age in children and adolescents with celiac disease.

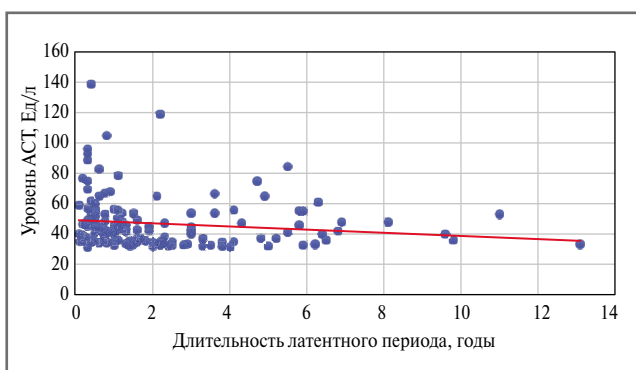


Рис. 2. Корреляция между длительностью латентного периода целиакии и уровнем АСТ у детей и подростков с ГТ.

Fig. 2. Correlation between the duration of the latent period of celiac disease and the level of AST in children and adolescents with hypertransaminasemia.

верно ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,001$). ГТ с одинаковой частотой встречалась среди мальчиков – 77 (58,3%) и девочек – 75 (53,6%) случаев.

Медиана возраста манифестации заболевания у детей 1-й группы составила 1,0 [0,5; 2,0] год, а у детей 2-й группы – 1,9 [0,5; 4,0] года ($p = 0,0004$). Закономерно, что в 1-й группе жалобы возникали раньше: у 126 (82,9%) из 152 детей они появились в возрасте до 3 лет, а во 2-й группе – у 73 (60,8%) из 120 пациентов ($p < 0,001$). Детям 1-й группы диагноз установлен в 2,5 [1,7; 4,9] года; у пациентов с нормальными уровнями АЛТ и АСТ позже – в 4,9 [3,0; 10,8] года ($p < 0,001$). Выявлена обратная корреляция между активностью АСТ и возрастом манифестации жалоб ($r = -0,23$, $p < 0,001$) и между уровнем АСТ и возрастом постановки диагноза ($r = -0,33$, $p < 0,001$). Таким образом, ранняя верификация диагноза достоверно чаще ассоциирована с ГТ.

Длительность латентного периода целиакии у детей из 1-й группы составила 1,4 [0,6; 3,1] года, в то время как у детей с нормальным уровнем печеночных трансаминаз длительность периода с момента появления симптомов заболевания до верификации диагноза составила 2,4 [0,9; 4,3] года ($p = 0,002$). Длительность латентного периода заболевания не превышала 2 лет у 92 (64,3%) детей 1-й группы и у 51 (35,7%) пациента 2-й группы ($p = 0,004$). Между длительностью латентного периода и уровнем АСТ существует обратная корреляционная связь ($r = -0,2$, $p = 0,0005$).

Таблица 1. Частота клинических симптомов целиакии у детей и подростков в зависимости от уровня печеночных трансаминаз

Table 1. Frequency of clinical symptoms of celiac disease in children and adolescents depending on the level of hepatic transaminases

Клинические симптомы	Пациенты с целиакией, абс. (%)		Достовер- ность различий <i>p</i>
	с ГТ (<i>n</i> =152)	с нор- мальным уровнем трансаминаз (<i>n</i> =120)	
«Большие» симптомы целиакии			
Вздутие живота	82 (53,9)	49 (40,8)	0,032
Диарея	85 (55,9)	61 (50,8)	0,404
Рвота	36 (23,7)	30 (25,0)	0,802
Боли в жи- воте	69 (45,4)	80 (66,7)	<0,001
Снижение аппетита	81 (53,3)	52 (43,3)	0,103
Дефицит массы тела	42 (27,6)	34 (28,3)	0,899
Задержка роста	30 (19,7)	30 (25,0)	0,299
Раздражи- тельность	56 (36,8)	28 (23,3)	0,017
«Малые» симптомы целиакии			
Запоры	18 (11,8)	13 (10,8)	0,795
Боли в ногах	7 (4,6)	5 (4,2)	0,862
Кариес	2 (1,3)	1 (0,8)	0,706
Беспокой- ный сон	35 (23,0)	17 (14,2)	0,066
Кожные высыпания	52 (34,2)	33 (27,5)	0,236

Таким образом, анализ анамнестических данных демонстрирует, что ГТ выявляется с большей частотой у детей младшего возраста при ранней манифестации заболевания, в то время как с увеличением продолжительности латентного периода и возраста диагностики повышение уровня печеночных трансаминаз встречается реже (**рис. 2**).

При анализе частоты симптомов целиакии в исследуемых группах выявлено, что у детей с ГТ чаще встречаются типичные гастроинтестинальные проявления (вздутие живота, диарея, снижение аппетита), чем у пациентов без ГТ. В то же время пациенты 2-й группы в 1,5 раза чаще предъявляли жалобы на абдоминальные боли ($p < 0,001$); **табл. 1**.

У 149 пациентов проведена оценка серологических маркеров целиакии (анти-ТТГ IgA и IgG). Средние значения анти-ТТГ IgA у детей анализируемых групп не различались, а показатели анти-ТТГ IgG у детей 1-й группы были выше в 1,6 раза ($p = 0,04$); **табл. 2**.

У 89 (32,7%) пациентов определены ЭМА: в 1-й группе – у 44 (28,9%), во 2-й – у 45 (37,5%). Медиана уровня ЭМА у детей с ГТ составила 640 [100; 1280] усл. ед., что в 2 раза больше, чем у детей без ГТ – 320 [40; 640] усл. ед. ($p = 0,452$).

Таблица 2. Титр антител к тканевой трансглутаминазе у детей и подростков с целиакией в зависимости от уровня печеночных трансаминаз

Table 2. Titer of antibodies to tissue transglutaminase in children and adolescents with celiac disease, depending on the level of hepatic transaminases

Титр антител	Пациенты с целиакией (n=149)		Достоверность различий <i>p</i>
	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=75)	
Средний уровень анти-ТТГ IgA, Ед/мл	100,8±7,6	95,8±8,2	0,65
Средний уровень анти-ТТГ IgG, Ед/мл	32,2±4,9	19,8±3,5	0,04
Изолированное повышение анти-ТТГ IgA	23 (31,1%)	37 (49,3%)	0,024
Изолированное повышение анти-ТТГ IgG	2 (2,7%)	2 (2,7%)	–
Сочетанное повышение анти-ТТГ IgA и IgG	49 (66,2%)	36 (48,0%)	0,025

Морфологическое исследование биоптатов СOTК с определением степени атрофии ворсин в соответствии с классификацией Marsh–Oberhuber проведено у 171 (62,9%) ребенка: в 1-й группе – у 87 (57,2%), во 2-й группе – у 84 (70,0%) пациентов. Структура морфологической картины у детей в зависимости от наличия/отсутствия ГТ представлена на рис. 3.

Тотальная атрофия, соответствующая стадии Marsh 3С, выявлена у 46 (52,9%) детей с ГТ, в то время как среди детей с нормальными показателями трансаминаз тотальная степень атрофии встречалась реже – у 32 (38,1%) пациентов ($p=0,05$). Напротив, во 2-й группе чаще верифицирована умеренная степень атрофии ворсин, соответствующая стадии Marsh 3В, – у 36 (42,8%) пациентов против 24 (27,6%) пациентов с ГТ ($p=0,03$). Обнаружена прямая корреляционная связь между стадией атрофии ворсин и активностью АЛТ ($r=0,21, p<0,001$) и АСТ ($r=0,11, p=0,03$), что свидетельствует об увеличении частоты ГТ при углублении атрофических изменений в СOTК.

Обсуждение результатов

Криптогенная ГТ является одним из наиболее распространенных внекишечных проявлений целиакии, тесно связанным с потреблением глютена; в ряде случаев может являться ранним и единственным проявлением заболевания [15]. Острый период характеризуется изолированным повышением печеночных трансаминаз с превалированием уровня АЛТ над АСТ, однако оба показателя в большинстве случаев не превышают двух норм [16].

Исследования, направленные на выявление факторов риска повышения уровней печеночных трансаминаз, неоднозначны. Так, некоторые авторы не выявили достоверной связи между серологическими, клинико-морфологическими проявлениями целиакии и ГТ, в то время как рядом исследований подтверждена статистически значимая корреляционная связь между уровнем трансаминаз и симптомами целиакии, обусловленными синдромом мальабсорбции и

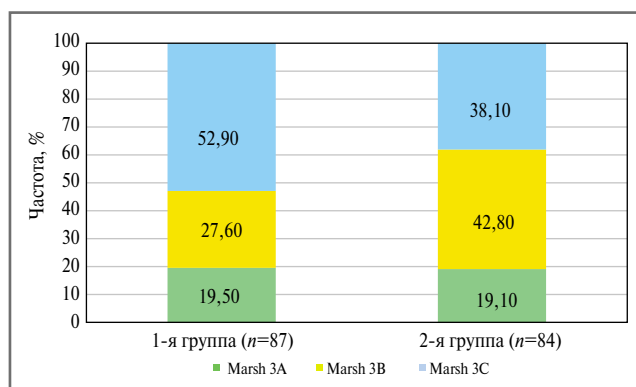


Рис. 3. Частота ГТ у детей и подростков с целиакией в зависимости от стадии атрофии ворсинок СOTК.

Fig. 3. The frequency of hypertransaminasemia in children and adolescents with celiac disease, depending on the stage of atrophy of the villi of the mucous membrane of the small intestine.

нутритивной недостаточностью, а также серологическими маркерами, в частности анти-ТТГ и ЭМА. Кроме того, у взрослых пациентов с целиакией выявлена корреляция между ГТ и степенью атрофии ворсин СOTК [9, 17, 18].

Формирование ГТ может быть результатом включения аутоиммунных процессов, приводящих к повреждению паренхимы печени анти-ТТГ, что подтверждается нормализацией уровней АЛТ и АСТ на фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты [9, 16, 19]. Кроме того, повреждение печени при целиакии может быть обусловлено выработкой антител к гепатоцитам у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к формированию аутоиммунных заболеваний. При этом доказанную патогенетическую роль в данном процессе играют гены главного комплекса гистосовместимости человека II класса, сходные с таковыми при целиакии [20–22].

Наше исследование в детской популяции больных подтверждает, что ГТ является весьма частым неспецифическим лабораторным признаком целиакии: за 20 лет наблюдений из 272 пациентов она встретилась у 55,9% детей. В зарубежной литературе при целиакии описано более частое повышение уровня АЛТ, а у пациентов, обследованных нами, соотношение уровней печеночных трансаминаз было обратным – изолированное повышение АСТ наблюдалось у 60,5% пациентов.

Полученные результаты, свидетельствующие об обратной взаимосвязи между возрастом пациентов и частотой ГТ, коррелируют с данными зарубежных исследователей. Поскольку ГТ в ряде случаев может быть первым и единственным проявлением целиакии, рациональным подходом при постановке диагноза является определение уровня АЛТ и АСТ в крови, что согласуется с рекомендациями по ведению взрослых пациентов. Исключение аутоиммунных поражений печени является одной из главных задач при обследовании пациентов с целиакией.

В зарубежной литературе подчеркивается, что гендерная принадлежность, антропометрические данные и особенности клинической картины целиакии не имеют прогностического значения для ГТ, что также полностью согласуется с полученными нами результатами [7, 10]. При оценке серологических маркеров целиакии, в частности анти-ТТГ и ЭМА, нами выявлены более высокие их уровни у пациентов с ГТ. Кроме того, выявленная нами корреляция между повышенными уровнями АЛТ, АСТ и степенью атрофии кишечных ворсин по Marsh–Oberhuber демон-

стрирует увеличение частоты ГТ при выраженных изменениях в кишечнике, что также согласуется с зарубежными исследованиями [9].

Заключение

Повышенные уровни печеночных трансаминаз выявлены у 55,9% детей на момент верификации целиакии. Среди пациентов в возрасте до 3 лет частота ГТ составляет 91 (72,8%), что заметно выше по сравнению с пациентами дошкольного – 40 (47,6%); $p < 0,001$ и школьного – 21 (33,3%); $p < 0,001$ возрастов.

Возраст манифестации целиакии у пациентов с ГТ статистически значимо более ранний, чем у детей без ГТ. ГТ ассоциирована с более коротким латентным периодом, в то время как с увеличением его продолжительности повышение уровня печеночных трансаминаз встречается реже.

Частота ГТ у детей и подростков с целиакией не зависит от пола и показателей физического развития.

У детей с повышенными уровнями печеночных трансаминаз несколько чаще встречаются типичные гастроинтестинальные проявления целиакии. Однако данная закономерность может быть объяснена меньшим возрастом детей с ГТ.

Активность АЛТ и АСТ коррелирует со степенью повреждения ворсин СОТК, увеличиваясь при углублении атрофических изменений.

Пациенты с целиакией и высокими уровнями печеночных трансаминаз демонстрируют более высокие показатели уровней анти-ТТГ и ЭМА, чем пациенты без ГТ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
Анти-ТТГ – антитела к тканевой транслугтаминазе
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГТ – гипертрансаминаземия

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
ЭМА – антитела к эндомиозию
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):199-227 [Roslavtseva EA, Dmitrieva YuA, Zakharova IN, et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):199-227 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56. DOI:10.1136/archdischild-2020-320021
3. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Эпидемиология целиакии в мире. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):23-31 [Bykova SV, Parfenov AI, Sabelnikova EA. Global epidemiology of celiac disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):23-31 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31
4. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53-71. DOI:10.5409/wjcp.v10.i4.53
5. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., и др. Динамика распространенности и клинко-антропометрическая характеристика пациентов с целиакией в Ставропольском крае: ретроспективный анализ за 20 лет. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(3):5-14 [Klimov LYa, Stoyan MV, Kur'yaninova VA, et al. The dynamics of the prevalence and a clinical-anthropometric characteristic of patients with coeliac disease in the Stavropol region: a retrospective analysis over a 20-year period. *Vopr det dietol (Pediatric Nutrition)*. 2018;16(3):5-14 (in Russian)]. DOI:10.20953/1727-5784-2018-3-5-14
6. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., и др. Антропометрические показатели детей в период клинической манифестации целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;1:55-9 [Klimov LYa, Stoyan MV, Kuriyaninova VA, et al. Anthropometric measures of children in the period of clinical manifestation of celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;1:55-9 (in Russian)].
7. Anania C, De Luca E, De Castro G, et al. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):5813-22. DOI:10.3748/wjg.v21.i19.5813
8. Авдеев В. Целиакия и патология печени. *Врач*. 2013;6:23-6 [Avdeev V. Celiac disease and liver disease. *Vrach*. 2013;6:23-6 (in Russian)].
9. Hoffmanova I, Sanchez D, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients*. 2018;10(7):1-17. DOI:10.3390/nu10070892
10. Benelli E, Naviglio S, De Leo L, et al. Changing epidemiology of liver involvement in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;68(4):547-51. DOI:10.1097/MPG.0000000000002209
11. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75-9. DOI:10.1097/MPG.0000000000001420
12. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis*. 2016;48(2):112-9. DOI:10.1016/j.dld.2015.11.013
13. Hasbaoui BE, Mahi JE, Abilkassem R, Agadr A. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia in children: a case report. *Pan Afr Med J*. 2022;41(27). DOI:10.11604/pamj.2022.41.27.29084

14. Beenet L, Tonesi D. Celiac disease and elevated liver enzymes: A still not fully defined pathogenesis. *J Clin Transl Hepatology*. 2021;9(2):274-5. DOI:10.14218/JCTH.2021.00074
15. Yuan J, Gao J, Yonghong Y, Hongbing C. Serologic testing for celiac disease in young people with elevated transaminases. *Turk J Med Sci*. 2015;45(3):668-73. DOI:10.3906/sag-1403-127
16. Saadah OI, Khayat A, Abusharifah O, et al. Liver function changes following the introduction of a gluten-free diet in patients with celiac disease. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(4):415-21. DOI:10.5114 /ceh.2021.111003
17. Aarela L, Nurminen S, Kivela L, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2016;48(9):1023-9. DOI:10.1016/j.dld.2016.05.022
18. Lee GJ, Boyle B, Ediger T, Hill I. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(3):340-3. DOI:10.1097/MPG.0000000000001153
19. Jena A, Kumar MP, Kumar A, et al. Liver abnormalities in celiac disease and response to gluten free diet: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;38(1):11-22. DOI:10.1111/jgh.16039
20. Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. М.: Медпрактика-М, 2013 [Tseliakia u detei. Pod red. SV Bel'mera, MO Revnvoi. Moscow: Medpraktika-M, 2013 (in Russian)].
21. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(3):267-76. DOI:10.1038/cmi.2016.3
22. Carambia A, Herkel J. Dietary and metabolic modulators of hepatic immunity. *Seminars in Immunopathology*. 2018;40(2):175-88. DOI:10.1007/s00281-017-0659-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2023

Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования

О.В. Гаус[✉], М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Цель. Дать характеристику фенотипов заболевания для разработки индивидуализированных подходов к терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) на основе взаимодействия генетических и эпигенетических факторов.

Материалы и методы. Согласно сформулированной концепции авторов из когорты пациентов с СРК выделены подгруппы – «постинфекционный СРК» ($n=45$), «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением» ($n=49$), «коморбидный СРК» ($n=75$) и «эссенциальный СРК» ($n=51$). В каждой подгруппе изучена распространенность полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированных с СРК (*COMT*, *SLC6A4*, *FTO*), особенности питания, уровень тревоги и депрессии, секреция кортизола, серотонина, дофамина, уровень зонулина в кале.

Результаты. Пациенты с «постинфекционным СРК» характеризуются носительством аллеля S гена *SLC6A4*, генотипа val/val гена *COMT*, преобладанием диареи, высоким уровнем тревоги, частым отказом от молока и молочных продуктов. При фенотипе «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением» чаще встречаются генотипы L/L гена *SLC6A4*, met/met гена *COMT* и A/A гена *FTO*, запоры, низкий уровень дофамина в плазме, признаки депрессии, частые эпизоды переедания, пристрастие к жирной и сладкой пище, избыточное потребление сахара, дефицит овощей в рационе. Для «коморбидного фенотипа СРК» характерны более частое выявление генотипа val/val гена *COMT* и носительство аллеля S гена *SLC6A4*, клинически выраженной тревоги и депрессии, ранний дебют заболевания, тяжелое течение, существенные ограничения в еде, значимое повышение эпителиальной проницаемости. При «эссенциальном фенотипе» отсутствуют яркие стигмы заболевания, выделить отличительные генетические и эпигенетические факторы, а также ведущий патогенетический механизм не представляется возможным.

Заключение. Анализ генетических и эпигенетических факторов, ведущих механизмов формирования и течения СРК позволяет выделить дополнительные (помимо «постинфекционного») фенотипы заболевания: «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением», «коморбидный» и «эссенциальный».

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, фенотип, факторы генетики и эпигенетики, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, гастроинтестинальная коморбидность, ожирение и избыточная масса тела, индивидуализированные подходы к курации

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. Терапевтический архив. 2023;95(2):164–172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation

Olga V. Gaus[✉], Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To develop individualized approaches to the treatment of irritable bowel syndrome (IBS) based on the interaction of genetic and epigenetic factors, to characterize the phenotypes of the disease.

Materials and methods. According to the formulated concept of the authors, from the cohort of patients with IBS, subgroups were distinguished – “post-infectious IBS” ($n=45$), “IBS in overweight and obese people” ($n=49$), “comorbid IBS” ($n=75$) and “essential IBS” ($n=51$). In each subgroup the prevalence of candidate gene polymorphisms associated with IBS (*COMT*, *SLC6A4*, *FTO*), nutritional habits, levels of anxiety and depression, secretion of cortisol, serotonin, dopamine and zonulin levels in feces were studied.

Results. Patients with “post-infectious IBS” are characterized by the carriage of the S allele of the *SLC6A4* gene, the val/val genotype of the *COMT* gene, the prevalence of diarrhea, a high level of anxiety and frequent refusal of milk and dairy products. The phenotype “IBS in overweight and obese individuals” is characterized by L/L genotypes of the *SLC6A4* gene, met/met of the *COMT* gene and A/A of the *FTO* gene, constipation, low plasma dopamine levels, signs of depression, frequent episodes of overeating, addiction to fatty and sweet foods, excessive consumption of sugar, lack of vegetables in the diet. The “comorbid IBS phenotype” is characterized by more frequent detection of the val/val genotype of the *COMT* gene and the carriage of the S allele of the *SLC6A4* gene, clinically pronounced anxiety and depression, early onset of the disease, severe course, significant food restrictions and significant increase in epithelial permeability. With the “essential phenotype”, there are no bright stigmas of the disease; it is not possible to identify distinctive genetic and epigenetic factors, as well as the leading pathogenetic mechanism.

Conclusion. The analysis of genetic and epigenetic factors, the leading mechanisms of the formation and course of IBS allows us to identify additional (except for “postinfectious”) phenotypes of the disease: “IBS in overweight and obese people”, “comorbid” and “essential”.

Keywords: irritable bowel syndrome, phenotype, genetic and epigenetic factors, post-infectious irritable bowel syndrome, gastrointestinal comorbidity, obesity and overweight, individualized approaches to curation

For citation: Gaus OV, Livzan MA. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):164–172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гаус Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. Тел.: +7(905)941-51-41; e-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

[✉]Olga V. Gaus. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее распространенных функциональных гастроинтестинальных расстройств, и, по оценкам экспертов, в период с 2020 по 2040 г. число больных с СРК в мире увеличится примерно на 120 млн человек [1]. Несмотря на широкую распространенность, значимое влияние на качество жизни и трудоспособность пациентов, а также высокое бремя экономических затрат, сохраняется неудовлетворенность эффективностью существующих схем терапии как со стороны пациентов, так и со стороны врачей [2–5].

Одним из возможных шагов к улучшению результатов лечения любого хронического неинфекционного заболевания является разработка индивидуализированных подходов к курации, основанных на выделении фенотипов – совокупности признаков, присущих определенной группе пациентов и формирующихся на основе генотипа при участии факторов окружающей среды. В настоящее время активно изучается более 60 генов-кандидатов, ассоциированных с СРК [6], а в качестве основных эпигенетических факторов рассматриваются питание, стресс, наличие сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств, перенесенная острая кишечная инфекция (ОКИ). Взаимодействие указанных факторов посредством изменения функции энтеральной нервной системы, процессов нейротрансмиссии, состояния мукозального барьера, модуляции кишечной микробиоты, развития воспаления низкой степени активности в конечном итоге приводит к формированию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишечника [7]. При этом очевидно, что факторы генетики и эпигенетики могут вносить свой вклад в развитие СРК по-разному, и, вероятно, именно с этим связана гетерогенность когорт пациентов.

Первым из описанных фенотипов СРК следует признать постинфекционный, под которым понимается стойкая персистенция гастроинтестинальных симптомов, возникших после эпизода ОКИ и соответствующих диагностическим критериям СРК [8]. Выделение постинфекционного СРК в отдельный фенотип ознаменовало появление новых подходов к лечению – начало «эры пробиотиков» в терапии заболевания и проведение целого ряда клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность их применения как с целью уменьшения выраженности симптомов у пациентов с уже имеющимся расстройством, так и с целью профилактики его развития у лиц, перенесших ОКИ [9, 10].

Накопленный в нашем центре клинический и исследовательский опыт наблюдения за пациентами с СРК [11–14] позволил нам сформировать концепцию о существовании наряду с постинфекционным других фенотипов с присущими им особенностями клинического течения и требующих коррекции существующих схем стандартной терапии заболевания, в частности фенотип «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением», «коморбидный СРК» и «эссенциальный СРК» (рис. 1).

Цель исследования – для разработки индивидуализированных подходов к терапии СРК на основе взаимодействия генетических и эпигенетических факторов дать характеристику фенотипов заболевания.

Материалы и методы

Под динамическим наблюдением в нашем центре находятся 263 пациента (189 женщин, 74 мужчины, средний возраст 29 [25; 35] лет) с диагнозом СРК, установленным в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [15]. Среди них СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) диагностирован у 84 (31,9%), СРК с преобладанием запора (СРК-З) – у 92 (34,8%), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См) – у 71 (26,9%), неклассифицируемый вариант СРК – у 16 (6,4%); легкое течение заболевания отмечается у 110 (41,9%) пациентов, среднетяжелое – у 99 (37,6%), тяжелое – у 54 (20,5%).

Согласно выдвинутой концепции авторов из всей когорты пациентов с СРК выделены подгруппы в соответствии с предложенными фенотипами: 1-я подгруппа – «постинфекционный СРК» ($n=45$) при наличии связи появления первых симптомов заболевания с эпизодом ОКИ, 2-я подгруппа – фенотип «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением» ($n=49$) при наличии индекса массы тела 25 кг/м^2 и более; 3-я подгруппа – «коморбидный СРК» ($n=75$) при наличии перекреста СРК с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта; 4-я подгруппа – «эссенциальный СРК» ($n=51$) при отсутствии характерных признаков других выделенных фенотипов. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с СРК.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол №2 от 01.12.2021).

Всем пациентам проведено обследование согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологи-

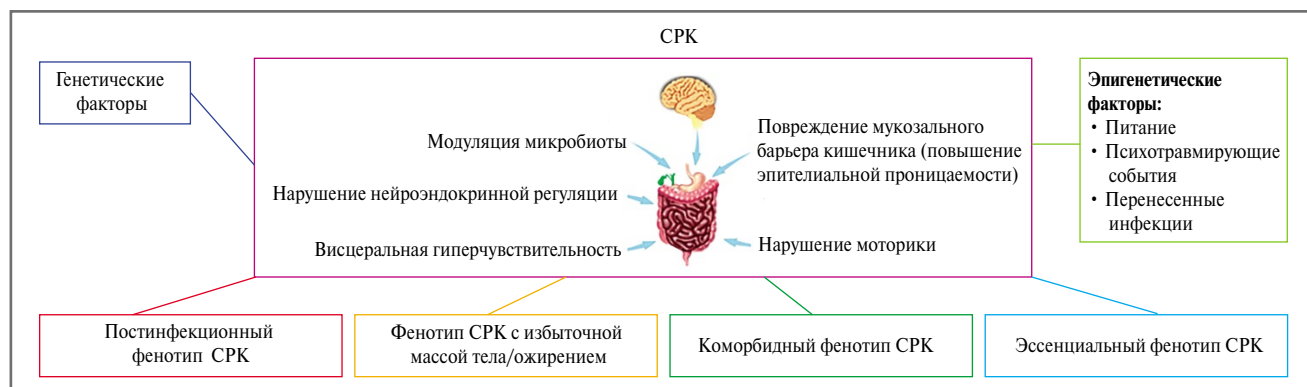


Рис. 1. Концепция выделения фенотипов СРК при взаимодействии генетических и эпигенетических факторов (личная концепция авторов).

Fig. 1. The concept of identification of irritable bowel syndrome (IBS) phenotypes in the interaction of genetic and epigenetic factors (personal concept of the authors).

Таблица 1. Сравнительная характеристика социодемографических и клинических параметров среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц**Table 1.** Comparative characteristics of socio-demographic and clinical parameters among subgroups of patients with IBS depending on the identified disease phenotypes and healthy individuals

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
Пол, абс. (%)					
Мужской	17 (37,8)	14 (28,6)	18 (24,0)	11 (21,6)	10 (25,0)
Женский	28 (62,2)	35 (71,4)	57 (76,0)	40 (78,4)	30 (75,0)
Средний возраст, лет					
	29 [25; 36]	27,5 [25; 31]	29,5 [25,5; 34]	27 [25; 34,5]	28 [24,8; 33]
Подтип заболевания*, абс. (%)					
СРК-Д	28 (62,2)	8 (16,3)	29 (38,7)	10 (19,6)	–
СРК-З	7 (15,6)	29 (59,2)	16 (21,3)	25 (49,0)	–
СРК-См	10 (22,2)	12 (24,5)	30 (40,0)	16 (31,4)	–
Степень тяжести заболевания*, абс. (%)					
Легкое течение	14 (31,1)	22 (44,9)	10 (13,3)	35 (68,6)	–
Среднетяжелое течение	21 (46,7)	19 (38,8)	40 (53,4)	12 (23,5)	–
Тяжелое течение	10 (22,2)	8 (16,3)	25 (33,3)	4 (7,8)	–
Возраст дебюта заболевания*, лет					
	25 [22,1; 29]	23,5 [21,7; 26,2]	20,1 [19,4; 24,2]	24,9 [22,5; 30]	–
Выраженность симптомов заболевания по опроснику GSRS, балл					
Абдоминальная боль*	2,47 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,5; 4,5]	2,3 [1,3; 3,5]	1,0 [1,0; 1,0]
Диарея*	3,2 [2,0; 4,3]	1,0 [1,0; 2,3]	3,7 [2,3; 5,0]	1,0 [1,0; 2,7]	1,0 [1,0; 1,0]
Запор*	1,0 [1,0; 3,0]	3,5 [2,7; 4,3]	2,8 [1,0; 4,3]	2,7 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,0]

*Статистически значимые различия, $p < 0,001$.

ческой ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [15]. Дополнительно среди всех пациентов и лиц группы контроля проведено анкетирование по опросникам: GSRS, WHO CINDI program questionnaire, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), индекс висцеральной гиперчувствительности (VSI), качество жизни при СРК (IBSQoL); лабораторное исследование по определению уровня кортизола в утренней и вечерней порциях слюны (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), серотонина в сыворотке крови (IBL, Германия), дофамина в плазме крови (IBL, Германия) и зонулина в кале (Immundiagnostik, Германия) методом иммуноферментного анализа; генетического полиморфизма rs9939609 гена *FTO* («Литех», Россия), ассоциированного с жировой массой, методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов в электрофоретическом геле, а также генетических полиморфизмов rs4680 (мутация катехол-О-метилтрансферазы Val158Met) в гене *COMT* («Литех», Россия), играющем ключевую роль в деградации катехоламинов, и 5-HTTLPR гена *SLC6A4* («Синтол», Россия), кодирующего синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT), методом полимеразной цепной реакции в «режиме реального времени».

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica v.6.1. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для всех количественных

признаков описательная статистика представлена в виде медианы (*Me*), 25 и 75% процентилей (P25 и P75 соответственно). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (U), трех и более – критерий Краскелла-Уоллиса (H). Для анализа качественных данных и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r_s). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что среди пациентов 1-й подгруппы преобладающим типом нарушения моторики является СРК-Д, 2-й подгруппы – СРК-З, 3-й подгруппы – СРК-См и СРК-Д, 4-й подгруппы – СРК-З и СРК-См ($\chi^2=22,76$; $p < 0,001$). Тяжелое течение заболевания чаще встречалось среди пациентов 3-й подгруппы, легкое течение – 4-й подгруппы ($\chi^2=24,84$; $p < 0,001$). Закономерно, что у пациентов 3-й подгруппы отмечалась максимальная выраженность симптомов заболевания, в частности абдоминальной боли ($N=102,44$; $p < 0,001$) и диареи ($N=88,02$; $p < 0,001$), оцениваемая в баллах по опроснику GSRS. Высокие баллы по шкале выраженности симптома диареи наблюдались также в 1-й подгруппе, тогда как максимальный средний балл по шкале выраженности запора получен среди пациентов

Таблица 2. Распространенность генотипов генов *COMT*, *LCT*, *FTO* и *SLC6A4* среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц**Table 2. The prevalence of genotypes of the genes *COMT*, *LCT*, *FTO* and *SLC6A4* among subgroups of patients with IBS depending on the selected disease phenotypes and healthy individuals**

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
Распространенность генотипов гена COMT*, абс. (%)					
Met/met	11 (24,4)	23 (47,0)	20 (26,7)	13 (25,5)	11 (27,5)
Val/val	19 (42,3)	12 (24,5)	43 (57,3)	15 (29,4)	9 (22,5)
Val/met	15 (33,3)	14 (28,5)	12 (16,0)	23 (45,1)	20 (50,0)
Распространенность генотипов гена FTO*, абс. (%)					
A/A	9 (20,0)	27 (55,1)	18 (24,0)	11 (21,6)	8 (20,0)
A/T	25 (55,6)	17 (34,7)	41 (54,7)	27 (52,9)	22 (55,0)
T/T	11 (24,4)	5 (10,2)	16 (21,3)	13 (25,5)	10 (25,0)
Распространенность генотипов гена SLC6A4*, абс. (%)					
S/S	12 (26,7)	8 (16,3)	17 (22,7)	10 (19,6)	8 (20,0)
S/L	23 (51,1)	16 (32,7)	38 (50,7)	18 (25,3)	14 (35,0)
L/L	10 (22,2)	25 (51,0)	20 (26,6)	23 (45,1)	18 (45,0)

*Статистически значимые различия, $p < 0,05$.

2-й подгруппы ($N=65,18$; $p < 0,001$). Кроме того, для пациентов 3-й подгруппы характерен более ранний возраст дебюта заболевания ($N=79,94$; $p < 0,001$), средний возраст появления первых симптомов составил 20,1 [19,4; 24,2] года. Сравнительная характеристика демографических и клинических данных среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания представлена в **табл. 1**.

При анализе распространенности частот встречаемости полиморфизмов генов *COMT*, *FTO*, *SLC6A4* (**табл. 2**) установлено, что для пациентов 1 и 3-й подгрупп характерно доминирование генотипа val/val гена *COMT* с высокой ферментативной активностью, среди пациентов 2-й подгруппы – генотипа met/met с низкой ферментативной активностью ($\chi^2=18,99$; $p < 0,001$). Генотип AA гена *FTO*, ассоциированный с риском развития избыточной массы тела, ожирения и психогенного переедания, статистически значимо чаще встречался во 2-й подгруппе ($\chi^2=18,84$; $p < 0,001$). Носители мутантного аллеля S (генотипы S/S и S/L) гена *SLC6A4*, связанного со снижением экспрессии SERT и нарушением обратного захвата серотонина, достоверно чаще встречались в 1 и 3-й подгруппах, тогда как гомозиготы L/L – во 2-й подгруппе ($\chi^2=14,33$; $p < 0,001$).

Среди эпигенетических факторов, влияющих на развитие СРК, нами изучены характер питания и пищевые предпочтения, а также наличие признаков тревоги и депрессии в анамнезе.

При анализе результатов анкетирования по опроснику WHO CINDI program questionnaire и «Информация о питании и пищевом поведении» выявлены следующие различия между фенотипами (**табл. 3**).

Для пациентов 1-й подгруппы характерны тяга к соленой пище ($\chi^2=67,69$; $p < 0,001$) и привычка досаливать приготовленную пищу ($\chi^2=67,07$; $p < 0,001$), частый отказ от употребления молока ($\chi^2=27,62$; $p < 0,001$) и молочных продуктов ($\chi^2=22,43$; $p < 0,001$).

Пациенты 2-й подгруппы чаще сообщают об эпизодах переедания, в том числе в ночные часы ($\chi^2=61,85$; $p < 0,001$),

пристрастия к жирной ($\chi^2=45,45$; $p < 0,001$) и сладкой пище ($\chi^2=56,24$; $p < 0,001$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=49,04$; $p < 0,001$), избыточном потреблении добавленного сахара ($\chi^2=62,60$; $p < 0,001$), крайне низком содержании в рационе овощей ($N=162,25$; $p < 0,001$) на фоне относительно повышенного количества фруктов по сравнению с другими фенотипами.

Пациенты 3-й подгруппы чаще принимают пищу 1–2 раза в сутки ($\chi^2=42,46$; $p < 0,001$), испытывают тягу к острой ($\chi^2=52,81$; $p < 0,001$) и соленой пище ($\chi^2=67,69$; $p < 0,001$), значимо ограничивают употребление молока и молочных продуктов, любят досаливать приготовленную пищу аналогично пациентам 1-й подгруппы и отмечают выраженный дефицит фруктов в питании ($N=175,29$; $p < 0,001$).

Пациенты 4-й подгруппы чаще принимают пищу в одно и то же время по сравнению с лицами других фенотипов ($\chi^2=83,29$; $p < 0,001$). В целом режим питания и диетические предпочтения сопоставимы с лицами группы контроля. Вместе с тем у 1/3 пациентов наблюдаются эпизоды переедания.

При анализе данных опросника HADS получены статистически значимые различия по частоте встречаемости тревоги ($\chi^2=53,13$; $p < 0,001$) и депрессии ($\chi^2=49,53$; $p < 0,001$) между фенотипами. У пациентов 1 и 3-й подгрупп чаще встречалась клинически выраженная тревога, у пациентов 2 и 3-й подгрупп – клинически выраженная депрессия (**табл. 4**). Кроме того, пациенты 3-й подгруппы имели более высокий показатель специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI ($N=130,51$; $p < 0,001$) и самый низкий показатель качества жизни по опроснику IBSQoL ($N=158,20$; $p < 0,001$). Несмотря на то, что снижение качества жизни среди пациентов с СРК наблюдалось по всем шкалам опросника, среди пациентов 2-й подгруппы более значимое снижение отмечено по шкалам «образ тела» ($N=108,18$; $p < 0,001$) и «взаимодействие с другими людьми» ($N=102,19$; $p < 0,001$), среди пациентов 3-й подгруппы – «тревога о здоровье» ($N=122,46$; $p < 0,001$), «ограничения в еде» ($N=128,61$; $p < 0,001$) и «социальная активность» ($N=109,18$; $p < 0,001$).

Таблица 3. Сравнительная характеристика характера питания и пищевых привычек среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц**Table 3. Comparative characteristics of the nature of nutrition and eating habits among subgroups of patients with IBS, depending on the identified disease phenotypes and healthy individuals**

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
Частота приемов пищи в течение дня*, абс. (%)					
1 раз	2 (4,4)	–	13 (17,3)	–	–
2 раза	28 (62,2)	11 (22,4)	37 (49,4)	7 (13,7)	4 (10,0)
3 раза	14 (31,2)	22 (44,9)	25 (33,3)	34 (66,7)	20 (50,0)
4 раза	1 (2,2)	12 (24,5)	–	9 (17,6)	10 (25,0)
5 раз и более	–	4 (8,2)	–	1 (2,0)	6 (15,0)
Наличие частых эпизодов переедания, в том числе в вечерние часы*, абс. (%)					
	7 (15,6)	35 (71,4)	20 (20,6)	19 (37,3)	–
Невозможность приема пищи в одно и то же время*, абс. (%)					
	24 (53,3)	34 (69,4)	57 (76,0)	9 (17,6)	6 (15,0)
Ограничение времени на прием пищи*, абс. (%)					
	21 (46,7)	26 (53,1)	48 (64,0)	16 (31,4)	2 (5,0)
Пристрастие к жирной пище*, абс. (%)					
	1 (2,2)	17 (34,7)	3 (4,0)	4 (7,8)	–
Пристрастие к острой пище*, абс. (%)					
	10 (22,2)	6 (12,2)	42 (56,0)	5 (9,8)	4 (10,0)
Пристрастие к соленой пище*, абс. (%)					
	24 (53,3)	8 (16,3)	43 (57,3)	3 (5,9)	2 (5,0)
Пристрастие к сладкой пище*, абс. (%)					
	5 (11,1)	40 (81,6)	12 (16,0)	13 (25,5)	9 (22,5)
Пристрастие к мучной пище и кондитерским изделиям*, абс. (%)					
	3 (6,7)	25 (51,0)	8 (10,7)	8 (15,7)	2 (5,0)
Привычка всегда досаливать приготовленную пищу (не пробуя) *, абс. (%)					
	6 (13,3)	2 (4,1)	12 (16,0)	1 (2,0)	–
Полный отказ от употребления молока и молочных продуктов*, абс. (%)					
	35 (77,8)	1 (2,0)	26 (34,7)	4 (7,8)	1 (2,5)
Количество кусков или чайных ложек сахара, добавленное в напитки в течение дня*, абс. (%)					
0	37 (82,3)	8 (16,3)	58 (77,3)	24 (54,7)	28 (70,0)
1–2	8 (17,7)	30 (61,3)	17 (22,7)	27 (45,3)	12 (30,0)
3 и более	–	11 (22,4)	–	–	–
Потребление овощей и фруктов, г/сут					
Фрукты*	60,71 [50,0; 100,0]	130,0 [100,0; 155,0]	46,45 [28,57; 70,0]	100,0 [70,0; 140,0]	300,0 [250,0; 350,0]
Овощи*	120,3 [100,0; 150,0]	50,0 [42,9; 70,0]	100,0 [80,0; 114,3]	150,0 [100,0; 150,0]	200,0 [200,0; 250,0]

*Здесь и далее в табл. 4: статистически значимые различия, $p < 0,001$.

Статистически значимые различия получены также по уровню кортизола в утренней ($N=107,83$; $p < 0,001$) и вечерней порции слюны ($N=102,87$; $p < 0,001$), серотонина в сыворотке крови ($N=70,52$; $p < 0,001$) и дофамина в плазме крови ($N=95,22$; $p < 0,001$). Самые высокие значения утреннего и вечернего кортизола, а также серотонина обнаружены у пациентов 3-й подгруппы, самые низкие показатели дофамина – среди пациентов 2-й подгруппы.

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости рассматривается в качестве одного из ключевых патогенетических звеньев СРК [7, 15]. В проведенном нами исследовании для всех пациентов с СРК характерно увеличение содержания зонулина в кале, являющегося косвенным маркером повышенной эпителиальной проницаемости, по сравнению со здоровыми лицами ($U=11,15$; $p < 0,001$). Вместе с тем при сравнении показателей в зависимости от

Таблица 4. Сравнительная характеристика распространенности тревоги и депрессии, показателей специфической гастроинтестинальной тревоги и качества жизни, секреции гормонов и нейромедиаторов, маркера повышенной кишечной проницаемости среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц

Table 4. Comparative characteristics of the prevalence of anxiety and depression, indicators of specific gastrointestinal anxiety and quality of life, secretion of hormones and neurotransmitters, a marker of increased intestinal permeability among subgroups of patients with IBS depending on the identified disease phenotypes and healthy individuals

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
Распространенность тревоги по подшкале HADS-A*, абс. (%)					
Клинически выраженная	15 (33,3)	6 (12,2)	35 (46,7)	2 (3,9)	–
Субклиническая	18 (40,0)	17 (34,7)	37 (49,3)	17 (33,4)	4 (10,0)
Отсутствие	12 (26,7)	26 (53,1)	3 (4,0)	32 (62,7)	36 (90,0)
Распространенность депрессии по подшкале HADS-D*, абс. (%)					
Клинически выраженная	6 (13,3)	17 (34,6)	16 (21,3)	1 (2,0)	–
Субклиническая	8 (17,8)	16 (32,7)	27 (36,0)	13 (25,5)	2 (5,0)
Отсутствие	31 (68,9)	16 (32,7)	32 (42,7)	37 (72,5)	38 (95,0)
Показатель специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI*, балл					
	48 [36; 60,5]	47,5 [40; 57]	53 [45; 64]	37 [27,5; 44]	3 [0; 8]
Показатель качества жизни по опроснику IBSQoL*, балл					
	61,4 [47,8; 84,6]	62,4 [50,0; 70,2]	49,8 [41,0; 58,4]	86,8 [81,3; 89,7]	100 [99,3; 100]
Содержание гормонов и нейромедиаторов, нг/мл					
Кортизол в слюне (утро)*	40,22 [36,49; 62,8]	35,86 [29,86; 48,03]	55,13 [31,54; 75,46]	28,67 [22,44; 36,74]	19,0 [16,5; 21,7]
Кортизол в слюне (вечер)*	18,92 [16,22; 28,64]	16,89 [13,54; 20,98]	21,81 [17,83; 28,75]	15,26 [10,89; 19,85]	9,7 [8,5; 10,5]
Дофамин в плазме крови*	36,65 [24,1; 49,45]	22,11 [14,29; 39,82]	26,53 [19,09; 32,84]	39,16 [28,44; 43,52]	58,2 [48,15; 66,62]
Серотонин в сыворотке крови*	219,5 [183,5; 279,9]	144,5 [128,7; 288,7]	226,7 [169,7; 288,7]	152,6 [121,9; 189,2]	148,8 [135,99; 159,9]
Содержание маркера кишечной проницаемости, нг/мл					
Зонулин в кале*	165,0 [113,9; 235,5]	132,0 [115,1; 170,05]	207,8 [125,0; 273,2]	109,85 [100,0; 120,4]	72,3 [63,7; 78,45]

фенотипа заболевания наиболее высокий показатель зонулина в кале выявлен в 3-й подгруппе ($N=145,20$; $p<0,001$).

При анализе взаимосвязи повышенного уровня утреннего кортизола с пищевыми привычками оказалось, что у лиц с избыточной продукцией гормона стресса отмечается пристрастие к соленой пище ($\chi^2=4,98$; $p=0,021$) и острым закускам ($\chi^2=6,22$; $p<0,001$). Высокий уровень кортизола в утренней порции слюны коррелировал с тяжелым течением заболевания ($r_s=0,707$; $p<0,001$), более высокими баллами по шкале тревоги HADS-A ($r_s=0,687$; $p<0,001$) и опроснику VSI ($r_s=0,672$; $p<0,001$), а также более низким качеством жизни по опроснику IBSQoL ($r_s=-0,678$; $p<0,001$).

Повышенный уровень серотонина коррелировал с частотой стула ($r_s=0,811$; $p<0,001$), показателем специфической гастроинтестинальной тревоги VSI ($r_s=0,444$; $p<0,05$), а среди пациентов 3-й подгруппы – также с выраженностью абдоминальной боли ($r_s=0,304$; $p=0,003$) и степенью тяжести заболевания ($r_s=0,756$; $p<0,001$).

Между уровнем дофамина в плазме крови обнаружена обратная корреляционная связь с тяжестью течения СРК

($r_s=-0,375$; $p=0,032$), выраженностью абдоминальной боли ($r_s=-0,489$; $p<0,05$), выраженностью депрессии по HADS-D ($r_s=-0,629$; $p<0,001$) и более низким качеством жизни по опроснику IBSQoL ($r_s=-0,461$; $p<0,05$). Во 2-й подгруппе уровень дофамина ассоциировался с выраженностью запоров ($r_s=-0,598$; $p<0,001$), количеством потребляемых овощей ($r_s=0,526$; $p<0,001$). Кроме того, для лиц с низким уровнем дофамина характерными пищевыми привычками являлись тяга к сладкой пище ($\chi^2=8,27$; $p=0,002$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=9,43$; $p<0,001$), частые эпизоды переедания ($\chi^2=24,24$; $p<0,001$).

Уровень зонулина в кале коррелировал с тяжестью течения заболевания ($r_s=0,682$; $p<0,001$), баллами по шкале тревоги HADS-A ($r_s=0,788$; $p<0,001$) и опроснику VSI ($r_s=0,786$; $p<0,001$), а также уровнем серотонина в сыворотке крови ($r_s=0,631$; $p<0,001$), утреннего кортизола в слюне ($r_s=0,771$; $p<0,001$). В 3-й подгруппе уровень зонулина в кале коррелировал также с выраженностью абдоминальной боли ($r_s=0,630$; $p<0,001$) и низким качеством жизни по опроснику IBSQoL ($r_s=-0,767$; $p<0,001$).

Известно, что нарушение нейроэндокринной регуляции, повышенная эпителиальная проницаемость и модуляция кишечной микробиоты являются ведущими механизмами формирования и персистенции симптомов СРК [7, 15]. Полученные в нашем исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что данные механизмы вносят свой вклад в развитие заболевания по-разному, в зависимости от выделенного фенотипа. В частности, нарушение продукции гормона стресса кортизола, нейромедиаторов серотонина и дофамина отмечено среди всей когорты пациентов, при этом при «коморбидном фенотипе СРК» наблюдается значимое повышение уровня кортизола и серотонина, тогда как при фенотипе «СРК с избыточной массой тела и ожирением» – снижение дофамина. Повышение эпителиальной проницаемости также характерно для всех пациентов с СРК в целом, но наиболее выражено при «коморбидном фенотипе». Возможно, именно наличие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, участие которого описано в патогенезе других функциональных гастроинтестинальных расстройств, прежде всего функциональной диспепсии, и лежит в основе их частого сочетанного течения с СРК [16, 17].

Обсуждение

Представленные результаты позволяют дать характеристику пациентам с различными фенотипами СРК.

Безусловно, «постинфекционный СРК» как отдельный фенотип уже достаточно хорошо описан в литературе, поэтому мы хотели лишь уточнить имеющиеся данные применительно к своей когорте пациентов и выделить отличительные особенности фенотипа по отношению к другим выделенным фенотипам. Согласно результатам проведенного нами исследования пациенты с «постинфекционным СРК» характеризуются носительством аллеля S гена *SLC6A4*, генотипа val/val гена *COMT*, склонностью к потреблению соленой пищи и частым отказом от молока и молочных продуктов, а среди патогенетических механизмов доминируют повышение кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови и зонулина в кале. Кроме того, у пациентов данного фенотипа чаще встречаются СРК-Д и признаки тревоги, что согласуется с опубликованными ранее работами [18–20]. Сообщалось и о большей распространенности у пациентов непереносимости молока и молочных продуктов из-за частого наличия сопутствующего синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке после перенесенной ОКИ или приема антибактериальных препаратов [21]. Имеются также данные о том, что у пациентов с диарейным вариантом «постинфекционного СРК» преобладает генотип SS гена *SLC6A4* и отмечается более высокая концентрация серотонина в крови по сравнению с лицами, страдающими СРК-З или СРК-См [22]. В целом эксперты сходятся во мнении, что ключевая роль в развитии и сохранении симптомов заболевания при данном фенотипе отводится персистенции воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки вследствие изменения состава кишечной микробиоты после ОКИ, с чем и связана отмеченная эффективность в лечении пробиотиков [23].

На фоне стремительного роста в популяции лиц с избыточной массой тела и ожирением появляются данные об особенностях течения на их фоне различных заболеваний, в том числе СРК. Нами разработана концепция о существовании отдельного фенотипа заболевания – «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением», для которого характерно наличие генотипов L/L гена *SLC6A4*, met/met гена *COMT* и A/A гена *FTO*, преобладание СРК-З, низкий уро-

вень дофамина в плазме, ассоциированный с признаками депрессии, частыми эпизодами переедания, в том числе в ночные часы, пристрастием к жирной и сладкой пище, мучным и кондитерским изделиям, избыточным потреблением добавленного сахара, дефицитом клетчатки за счет резкого сокращения овощей в рационе. Проведенные ранее исследования об особенностях течения СРК у лиц с ожирением немногочисленны и достаточно противоречивы, как правило, они касаются изучения преобладающего варианта нарушения моторики [24–26]. В ряде работ также показано, что у пациентов с СРК на фоне ожирения чаще выявляются сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства в анамнезе, более выраженные гастроинтестинальные симптомы и более низкое качество жизни по сравнению с имеющими нормальную массу тела [27, 28]. Сообщалось, что типичный для лиц с ожирением «западный стиль питания» – преобладание продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и легко ферментируемых углеводов при пониженном количестве пищевых волокон – посредством влияния на осмолярность кишечного содержимого и моторику кишечника может способствовать развитию СРК [29]. Также высказано предположение, что симптомы СРК могут быть более распространены у лиц с ожирением вследствие частого переедания из-за нарушения у них сигналов насыщения в головном мозге [30]. Мы предполагаем, что имеющиеся у лиц с избыточной массой тела и ожирением пищевые привычки, обусловленные низким уровнем дофамина, через модуляцию кишечной микробиоты приводят к развитию СРК. Вероятно, наибольший эффект при курации пациентов с данным фенотипом будет получен при модификации питания и дополнительном введении пищевых волокон в схему терапии заболевания.

Высокая частота сочетанного течения функциональных гастроинтестинальных расстройств в реальной клинической практике позволила нам также выделить наряду с другими фенотипами «коморбидный фенотип СРК» с присущими ему особенностями: более частое выявление генотипа val/val гена *COMT* и носительство аллеля S гена *SLC6A4*, ранний дебют заболевания, тяжелое течение, большая выраженность абдоминальной боли, в равной степени частая встречаемость СРК-См и СРК-Д, признаков тревоги и депрессии. Как правило, пациенты данного фенотипа принимают пищу 1–2 раза в сутки, испытывают тягу к острой и соленой пище, значимо ограничивают молоко и молочные продукты, а также отмечают критически низкое потребление фруктов. В проведенных ранее исследованиях показано, что при коморбидном течении СРК и функциональной диспепсии наблюдается феномен «взаимного отягощения» и увеличивается выраженность симптомов каждого из заболеваний, а также возрастает частота выявления тревожно-депрессивных расстройств и соматизации [31]. Имеются данные о том, что ген *SLC6A4* связан с перекрестом СРК с функциональной диспепсией, а вариант полиморфизма гена определяет характер течения сочетанной патологии и может прогнозировать эффективность терапии: выраженные симптомы описаны для генотипа S/L, плохой ответ на лечение – для генотипа L/L [32]. Основными патогенетическими механизмами, на наш взгляд, при данном фенотипе следует считать дисфункцию энтеральной нервной системы, нарушение процессов нейротрансмиссии (увеличение кортизола в слюне и серотонина в сыворотке крови) и повышение эпителиальной проницаемости (увеличение зонулина в кале), а перспективным с точки зрения повышения эффективности лечения целесообразно рассматривать назначение цитопротекторов.

При «эссенциальном фенотипе» отсутствуют яркие клинические или лабораторные стигмы заболевания, выделить отличительные генетические и эпигенетические факторы, а также ведущий патогенетический механизм не представляется возможным. В целом пациенты с «эссенциальным СРК» во многом схожи со здоровыми лицами. При сравнении с другими фенотипами в подавляющем большинстве случаев заболевание имеет легкое течение и невыраженные клинические симптомы, преобладающим вариантом нарушения оказываются СРК-3, реже СРК-См. Из особенностей питания, как и для всех пациентов с СРК в целом, характерно пониженное потребление овощей и фруктов, у части пациентов возможны эпизоды переедания. Как правило, отсутствуют признаки клинически выраженной тревоги и депрессии. Отмечается незначительное снижение дофамина в плазме крови и повышение зонулина в кале по сравнению с группой контроля.

В заключение хотелось бы отметить, что интересным и перспективным, на наш взгляд, является также оценка вклада взаимодействия генетических и эпигенетических факторов на модуляцию кишечной микробиоты у пациентов с различными фенотипами заболевания. Выявленные нами особенности фенотипов легли в основу разрабатываемой нами системы поддержки принятия врачебных решений в курации пациентов с СРК.

Заключение

Детальный анализ генетических и эпигенетических факторов, ведущих механизмов формирования и течения СРК позволяет выделить дополнительные (помимо постинфекционного) фенотипы заболевания: СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, коморбидный фенотип и эссенциальный фенотип. Характеристика фенотипов создает условия для разработки и реализации индивидуализированных систем сопровождения пациентов, прежде всего посредством модификации эпигенетических факторов, характерных для пациентов каждого фенотипа.

Выделение ведущих факторов патогенеза СРК, характерных для каждого из фенотипов заболевания (синдром повышенной эпителиальной проницаемости при коморбидном фенотипе, нарушение нейрогуморальной регуляции с дефицитом дофамина у лиц с ожирением и избыточ-

ной массой тела), обосновывают индивидуализированные программы курации пациентов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ, протокол №2 от 01.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University, Omsk, Russia, Protocol №2 of 01.12.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ОКИ – острая кишечная инфекция
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора
СРК-См – синдром раздраженного кишечника со смешанным вариантом нарушения моторики

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
IBS-QoL – опросник качества жизни при синдроме раздраженного кишечника
VSI – опросник индекса висцеральной гиперчувствительности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):473–86. DOI:10.1038/s41575-020-0286-8
- Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1540–9. DOI:10.1038/s41395-018-0262-x
- Ballou S, McMahon C, Lee HN, et al. Effects of Irritable Bowel Syndrome on Daily Activities Vary Among Subtypes Based on Results From the IBS in America Survey. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(12):2471–8.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2019.08.016
- Weerts ZZRM, Vork L, Mujagic Z, et al. Reduction in IBS symptom severity is not paralleled by improvement in quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(8):e13629. DOI:10.1111/nmo.13629
- Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, et al. Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164(16):1773–80. DOI:10.1001/archinte.164.16.1773
- Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;11:805. DOI:10.3389/fpsy.2020.00805
- Videlock EJ, Chang L. Latest Insights on the Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(3):505–22. DOI:10.1016/j.gtc.2021.04.002
- Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.011

9. Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):62. DOI:10.1186/s12876-016-0470-z
10. Pinto-Sánchez MI, Smecuol EC, Temprano MP, et al. Bifidobacterium infantis NLS Super Strain Reduces the Expression of α -Defensin-5, a Marker of Innate Immunity, in the Mucosa of Active Celiac Disease Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(9):814-7. DOI:10.1097/MCG.0000000000000687
11. Гаус О.В., Ливзан М.А. «Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;190(6):104-11 [Gaus OV, Livzan MA. "Gastrointestinal" comorbidity in irritable bowel syndrome. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya.* 2021;190(6):104-11 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111
12. Гаус О.В., Ливзан М.А. Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):84-91 [Gaus OV, Livzan MA. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaia medicina.* 2022;25(11):84-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2022251184
13. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? *Докладная гастроэнтерология.* 2021;10(2):52-60 [Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? *Dokazatel'naiia gastroenterologiya.* 2021;10(2):52-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20211002152
14. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):306-11 [Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):306-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201730
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
16. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019;68(8):1516-26. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318427
17. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):9-21. DOI:10.1038/nrgastro.2016.169
18. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1979-88. DOI:10.1053/j.gastro.2009.02.074
19. Rusu F, Mocanu L, Dumitraşcu DL. Phenotypic features of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Med Pharm Rep.* 2019;92(3):239-45. DOI:10.15386/mpr-1317
20. Nielsen HL, Engberg J, Ejlersen T, Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after *Campylobacter concisus* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(5):545-51. DOI:10.3109/00365521.2014.886718
21. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver.* 2017;11(2):196-208. DOI:10.5009/gnl16126
22. Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(1):31-8.
23. Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(3):258-68. DOI:10.5056/jnm.2012.18.3.258
24. Kibune Nagasako C, Garcia Montes C, Silva Lorena SL, Mesquita MA. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(2):59-64. DOI:10.17235/remed.2015.3979/2015
25. Lee CG, Lee JK, Kang YS, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):310-9. DOI:10.1038/ajg.2014.422
26. Fysekidis M, Bouchoucha M, Bihan H, et al. Prevalence and co-occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(3):403-10. DOI:10.1007/s11695-011-0396-z
27. Liu DR, Xu XJ, Yao SK. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):46-57. DOI:10.3748/wjg.v24.i1.46
28. Russo F, Chimienti G, Clemente C, et al. Adipokine profile in celiac patients: differences in comparison with patients suffering from diarrhea-predominant IBS and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1377-85. DOI:10.3109/00365521.2013.845907
29. Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014;10(7):411-6.
30. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(4):413-9. DOI:10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x
31. Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA, et al. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e89-101. DOI:10.1016/j.cgh.2021.04.011
32. Lee JY, Kim N, Park JH, et al. Sex and Gender Differences in Overlap Syndrome of Functional Gastrointestinal Disorder and Effect of Genetic Polymorphisms in South Korea: A Long-term Follow-up Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(1):145-58. DOI:10.5056/jnm21047

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2023



Оценка возможного влияния вирусов гепатита на развитие и течение аутоиммунных заболеваний печени

Е.С. Сбикина^{✉1}, Е.В. Винницкая¹, С.Н. Бацких¹, Ю.Г. Сандлер¹, К.Г. Салиев¹, Т.Ю. Хайменова¹, Д.С. Бордин¹⁻³

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Обоснование. Несмотря на хорошо изученный патогенез, этиология аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) остается неизвестной.

Цель. Определить значение вирусов гепатита А, В, С и Е в развитии и прогрессировании АИЗП.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование «случай-контроль» включены 139 пациентов с АИЗП: аутоиммунный гепатит – АИГ ($n=46$), первичный билиарный холангит – ПБХ ($n=74$), первичный склерозирующий холангит ($n=19$). Медиана возраста 56 лет, IQR 48–65 лет. Группу контроля составили 125 человек без заболеваний печени (медиана возраста 55 лет, IQR 46–65 лет). Тестирование образцов сыворотки крови на поверхностный антиген вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита А иммуноглобулин (IgG), к вирусу гепатита Е IgG, к ядерному белку вируса гепатита В IgG, к вирусу гепатита С проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Всем пациентам выполнялась фиброэластометрия печени. Пункционная биопсия печени выполнена 70 пациентам: АИГ ($n=37$), ПБХ ($n=28$) и первичный склерозирующий холангит ($n=5$).

Результаты. Антитела (IgG) к вирусному гепатиту А и В выявлялись у пациентов с АИЗП достоверно чаще, чем в контрольной группе (74,8% против 54,4%; $p<0,001$); Установлено, что вероятность развития АИЗП у пациентов с наличием антител к вирусному гепатиту А, В и Е увеличивается в 2,49 раза (доверительный интервал – ДИ 95% [1,481–4,190]). Выявлен наиболее высокий риск развития ПБХ у пациентов с антителами к вирусному гепатиту А и В (отношение шансов 3,008, ДИ 95% [1,633–5,542] и отношение шансов 2,515, ДИ 95% [1,242–5,093] соответственно). У больных с тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) антитела к вирусному гепатиту А и В выявлялись достоверно чаще, чем у пациентов с F0–F2 [85% против 65%; $p=0,008$].

Заключение. Выявлены связь перенесенных вирусных гепатитов А, В с ПБХ и высокий риск наличия тяжелого фиброза у пациентов с ПБХ и АИГ, что указывает на возможное участие этих вирусов в патогенезе данных заболеваний.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, вирус гепатита, фиброз, цирроз печени

Для цитирования: Сбикина Е.С., Винницкая Е.В., Бацких С.Н., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Оценка возможного влияния вирусов гепатита на развитие и течение аутоиммунных заболеваний печени. Терапевтический архив. 2023;95(2):173–178. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202113

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of the possible impact of hepatitis viruses on the development and course of autoimmune liver diseases

Evgeniya S. Sbikina^{✉1}, Elena V. Vinnitskaya¹, Sergey N. Batskikh¹, Yuliya G. Sandler¹, Kirill G. Saliev¹, Tatyana Yu. Khaimenova¹, Dmitry S. Bordin¹⁻³

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Background. Despite the well-studied pathogenesis, the etiology of autoimmune liver disease (AILD) remains unknown.

Aim. To determine the significance of hepatitis A, B, C and E viruses in the development and progression of AILD.

Materials and methods. A single-center case-control study included 139 patients with AILD: autoimmune hepatitis – AIH ($n=46$), primary biliary cholangitis – PBS ($n=74$), primary sclerosing cholangitis – PSC ($n=19$). Median age 56 years, IQR 48–65 years. 125 patients – without liver disease – control group (median age 55 years, IQR 46–65 years). Testing of blood serum samples for anti-HAV IgG, anti-HEV IgG, HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HCV was carried out by solid-phase ELISA. All patients underwent fibroelastography. Needle liver biopsy – 70 patients: AIH ($n=37$), PBC ($n=28$) and PSC ($n=5$).

Results. Ab(IgG) to HAV and HBV were detected in patients with AILD significantly more often than in the control group (74.8% vs 54.4%; $p<0.001$). An increased risk of developing AILD was established in patients with the presence of antibodies to HAV, HBV and HEV (OR 2.491, CI 95% [1.481–4.190]). The highest risk of developing PBC was found in patients with antibodies to HAV and HBV (OR 3.008, 95% CI [1.633–5.542] and OR 2.515, 95% CI [1.242–5.093]). In patients with severe liver fibrosis (F3–F4 according to METAVIR), antibodies to HAV and HBV were detected significantly more often than in patients with F0–F2 [85% vs 65%; $p=0.008$].

Conclusion. In our work, we have demonstrated the relationship of past hepatitis A, B, E and AILD, as well as the high risk of developing severe fibrosis in patients with AILD and markers of hepatitis A and B viruses indicates the possible involvement of these viruses in the pathogenesis of AILD.

Keywords: autoimmune hepatitis, biliary cholangitis, viruses, fibrosis, liver cirrhosis

For citation: Sbikina ES, Vinnitskaya EV, Batskikh SN, Sandler YuG, Saliev KG, Khaimenova TYu, Bordin DS. Assessment of the possible impact of hepatitis viruses on the development and course of autoimmune liver diseases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):173–178. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202113

Информация об авторах / Information about the authors

✉Сбикина Евгения Сергеевна – мл. науч. сотр. от. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(905)589-65-52; e-mail: e.sbikina@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2195-9643

✉Evgeniya S. Sbikina. E-mail: e.sbikina@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2195-9643

Введение

Актуальность изучения роли вирусов гепатита А, В, С и Е в патогенезе аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) вызвана резким ростом их распространенности и заболеваемости. Современные показатели заболеваемости АИЗП колеблются от 0,84 до 2,75 случая на 1000 тыс. – для первичного билиарного холангита (ПБХ), от 0,1 до 4,39 – для первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и от 0,4 до 2,39 – для аутоиммунного гепатита (АИГ); распространенность, по разным оценкам (на 100 тыс. населения), для ПБХ варьирует от 1,91 случая до 40,2, для ПСХ – от 0,78 до 31,7, а для АИГ – от 4,8 до 42,9 [1–3].

Изучение влияния вирусов на развитие АИЗП имеет значение в связи с тем, что в настоящее время около 2,3 млрд человек в мире инфицированы одним или несколькими вирусами гепатита [4–6]. Считается, что при определенных условиях вирус гепатита может выступать в роли триггера для АИЗП, запуская иммуноопосредованное воспаление ткани печени, которое может дебютировать после разрешения инфекции [7–12].

Цель исследования – определить значение вирусов гепатита А, В, С и Е в развитии и прогрессировании АИЗП.

Материалы и методы

С 2019 по 2021 г. методом ретроспективного анализа обследованы 266 человек. Проведен сравнительный анализ двух групп (основной группы с АИЗП и группы контроля). Основная группа с АИЗП состояла из 141 пациента старше 18 лет, из них 120 – женщины, которые соответствовали критериям включения – наличие АИЗП; подписанное информированное согласие пациента на проводимое обследование. Критерии невключения: наличие заболевания печени другой этиологии, острый или хронический вирусный гепатит, психические расстройства, наличие трансплантата печени, антител к ВИЧ, беременность и лактация, сопутствующие декомпенсированные заболевания любых органов и систем, онкологическое заболевание любой локализации. Критерии исключения: выявление хронического вирусного гепатита (В и/или С) на этапе скрининга. Всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, необходимое для установления или подтверждения

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с АИЗП основной и контрольной групп

Table 1. General characteristics of patients with autoimmune liver diseases (AILD), primary and control group

Показатели	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)	Все АИЗП (n=139)	Контроль (n=125)
Возраст, годы, Ме [25–75%]	54 [47–64]	59 [52–67]	49 [33–62]	56 [48–65]	55 [46–65]
Женский пол, абс. (%)	39 (85)	70 (94,6)	5 (26,3)	113 (82)	9 (75)
Раса, абс. (%)					
Монголоидная	1 (2,12)	0	0	1 (0,7)	1 (0,8)
Европейская	45 (97,8)	74 (100)	19 (100)	138 (99,3)	124 (99,2)

диагноза. Группу контроля составили 125 человек без заболеваний печени.

Факт вакцинации против гепатита А и В все пациенты с АИЗП и обследуемые контрольной группы отрицали. При обследовании у 2 пациентов с АИГ выявлены антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), методом полимеразной цепной реакции обнаружена РНК вируса гепатита С, диагностирован хронический вирусный гепатит С. В соответствии с критериями исключения пациенты выведены из исследования. Все пациенты являлись негативными по поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg). Таким образом, основная группа с АИЗП составила 139 человек. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Оценка стадии фиброза по данным биопсии печени и/или фиброэластометрии печени показала высокую частоту тяжелого фиброза F3–F4 (более 50%) в группах АИГ и

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0344-8375

Башки Сергей Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-5917-203X

Санлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4291-812X

Салиев Кирилл Германович – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4581-7052

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд. хронических заболеваний печени ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4599-4040

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Elena V. Vinnitskaya. ORCID: 0000-0002-0344-8375

Sergey N. Batskikh. ORCID: 0000-0002-5917-203X

Yuliy G. Sandler. ORCID: 0000-0003-4291-812X

Kirill G. Saliev. ORCID: 0000-0002-4581-7052

Tatyana Yu. Khaimenova. ORCID: 0000-0002-4599-4040

Dmitry S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Таблица 2. Совокупная распространенность антител к вирусам гепатитов А, В, Е у пациентов с АИЗП**Table 2. Cumulative prevalence of antibodies to hepatitis A, B, E viruses in patients with AILD**

Показатели	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)	Все АИЗП (n=139)	Контроль (n=125)
anti-HAV IgG, anti-HEV IgG, anti-HBc IgG, абс. (%)	30 (65)	61 (82)	13 (68)	104 (74,8)	68 (54,4)
p-value*	0,205	<0,001*	>0,05	<0,001*	

*Здесь и далее в табл. 8, 9: p – различия показателей статистически значимы.

Таблица 3. Распространенность антител к вирусам гепатитов А, В, Е у пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ**Table 3. Prevalence of antibodies to hepatitis A, B, E viruses in patients with autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC)**

Показатели	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)	АИЗП (n=139)	Контрольная группа (n=125)
anti-HAV, абс. (%)	24 (52)	52 (70)	11 (58)	87 (64)	55 (44)
p-value	0,342	<0,005	>0,05	<0,005	–
anti-HBc, абс. (%)	9 (19)	22 (29,7)	5 (26)	36 (26)	18 (14)
p-value	0,412	<0,005	0,187	0,031	–
anti-HEV, абс. (%)	8 (17)	11 (14)	2 (10)	21 (15,1)	11 (8,8)
p-value	0,113	0,188	0,807	0,117	–
anti-HCV	0	0	0	0	0

ПСХ. Диагноз ПСХ установлен на основании клинических данных и результатов данных магнитно-резонансной холепанкреатографии, а в ряде случаев – морфологического исследования. Диагноз ПБХ основывался на клинических данных, выявлении антинуклеарных антител к sp100, gp210, митохондриальных аутоантител (AMA M2), результатах морфологической оценки биоптата печени. Диагноз АИГ установлен на основании критериев Международной группы по изучению АИГ от 1999 г. [13]. Анализ временных промежутков от перенесенного вирусного гепатита до дебюта АИЗП оказался невозможным. Медиана возраста составила 56 лет, и ни у кого из пациентов данных, подтверждающих факт перенесенного гепатита, не сохранилось. Тестирование образцов сыворотки крови на антитела к вирусу гепатита А (anti-HAV) иммуноглобулин (Ig)G, к вирусу гепатита Е (anti-HEV) IgG, HBsAg, антитела к ядерному белку вируса гепатита В (anti-HBc) IgG, anti-HCV проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. От anti-HBc-позитивных больных образцы крови (а в случае выполнения пункционной биопсии печени – биоптат печени) исследовали на наличие ДНК вируса гепатита В с помощью полимеразной цепной реакции с нижним пределом обнаружения 10 МЕ/мл (от 5 копий).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов непараметрического анализа одномоментно. Использовалась программа Statistica 12. Количественные данные оценивались на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В связи с тем, что распределение совокупностей отличалось от нормального для описания полученных количественных показателей, использовались значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). При сравнении групп по качественным признакам применялись χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, а при количественных признаках применялся U-критерий Манна–Уитни. Полученные различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Для того чтобы оценить взаимосвязь между АИЗП у лиц, пере-

несших инфекции (вирусный гепатит А, В, Е), проводились расчеты отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

По результатам скрининга основную группу составили 139 человек – ПБХ (n=74), АИГ (n=46), ПСХ (n=19). Проведен анализ распространенности маркеров вирусов гепатита – антител класса IgG anti-HAV, anti-HEV, anti-HBc в группе пациентов с АИЗП по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

В группе пациентов с АИЗП маркеры вирусов гепатита достоверно чаще встречались, чем в группе условно здоровых лиц (74,8% против 54,4%; $p < 0,001$).

Анализ распространенности антител к вирусам гепатита А, В и Е в каждой из подгрупп (ПБХ, ПСХ, АИГ) показал наиболее высокую и достоверно значимую распространенность в группе с ПБХ по сравнению с контрольной группой.

Распространенность каждого из маркеров вирусов гепатита А, В, Е в общей группе АИЗП представлена в табл. 3. Анализ частоты выявления каждого из маркеров вирусов гепатита в группе АИЗП продемонстрировал большую распространенность anti-HAV (64%) и anti-HBc (26%). Также показано и преобладание anti-HEV в группе АИЗП – 15,1% против 8,8% в группе сравнения, однако достоверность этих отличий доказать не удалось, вероятно, из-за недостаточного размера выборки.

В группе ПБХ нам впервые удалось выявить достоверно более высокую распространенность антител к вирусам гепатита А и В – $p < 0,005$. Однако достоверно значимой ассоциации anti-HEV и ПБХ не получено, вероятно, в связи с малой выборкой этих пациентов.

Установлена более высокая распространенность маркеров вируса гепатита А, В, Е (IgG) в когорте пациентов с АИЗП по сравнению с группой контроля (74,8% против 54,4%; $p < 0,001$), что позволяет сделать вывод о возможном влиянии вирусов гепатитов А, В и Е на развитие АИЗП.

Таблица 4. Риск развития АИЗП у пациентов с наличием anti-HAV**Table 4. Risk of AILD progression in patients with anti-HAV**

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	2,129	0,251	1,301–3,485
АИГ	1,388	0,346	0,705–2,735
ПБХ	3,008	0,312	1,633–5,542
ПСХ	1,750	0,490	0,659–4,648

Таблица 5. Риск развития АИЗП у пациентов с наличием антител к вирусу гепатита В (anti-HBc)**Table 5. Risk of AILD progression in patients with antibodies to hepatitis B virus (anti-HBc)**

	ОШ	S	ДИ 95%
АИЗП	2,078	0,320	1,110–3,890
АИГ	1,446	0,451	0,598–3,497
ПБХ	2,515	0,360	1,242–5,093
ПСХ	2,123	0,580	0,681–6,616

Риск развития АИЗП у лиц с маркерами вирусов гепатита А, В, Е

В результате исследования установлено, что у пациентов, перенесших один из вирусных гепатитов А, В, Е, шансы развития АИЗП выше почти в 2,5 раза – ОШ 2,491; S 0,265 (95% ДИ 1,481–4,190). Рассчитаны шансы развития АИГ, ПБХ и ПСХ в отдельности и в целом для всей группы АИЗП у пациентов, имевших антитела к вирусу гепатита А (ни один из обследуемых не вакцинирован против гепатита А).

Наличие антител к вирусу гепатита А увеличивает шансы развития АИЗП в 2,1 раза (95% ДИ 1,301–3,485), а шансы развития ПБХ – в 3 раза (95% ДИ 1,633–5,542). Результаты представлены в **табл. 4**.

Аналогично проводился расчет риска развития АИГ, ПБХ и ПСХ в отдельности и для общей группы АИЗП для пациентов с наличием anti-HBc. Результаты отражены в **табл. 5**.

У пациентов с наличием anti-HBc получен достоверно высокий риск развития АИЗП и ПБХ.

Те же данные приведены и для определения влияния вирусного гепатита Е в качестве фактора риска развития АИГ, ПБХ или ПСХ (**табл. 6**). Из табл. 6 видно, что для пациентов с наличием антител к вирусу гепатита Е достоверного повышения вероятного развития АИЗП не обнаружено.

В целом полученные результаты демонстрируют высокий риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусные гепатиты А и В. Внутри отдельных групп анализ показал, что вероятность развития ПБХ увеличивается в 2,5 раза у пациентов с наличием антител к вирусу гепатита В и в 3 раза – при наличии антител к вирусу гепатита А.

У пациентов с наличием антител к вирусу гепатита Е достоверных данных, указывающих на риск развития АИЗП, не получено, вероятно, из-за малой выборки обследуемых.

Риск развития тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП и маркерами вирусов гепатитов А, В, Е

В нашем исследовании проводилась оценка стадии фиброза методом фиброэластометрии и пункционной

Таблица 6. Риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусный гепатит Е**Table 6. Risk of AILD progression in patients who have undergone viral hepatitis E**

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	1,844	0,395	0,851–3,998
АИГ	2,182	0,501	0,817–5,825
ПБХ	1,810	0,454	0,743–4,409
ПСХ	1,219	0,811	0,249–5,982

Таблица 7. Распределение пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ по стадиям фиброза**Table 7. Patients with AIH, PBC, PSC by fibrosis stage**

Стадия фиброза по шкале Metavir, абс. (%)	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)
F0–2	22 (48)	41 (55)	9 (47)
F3–4	24 (52)	33 (45)	10 (53)

Таблица 8. Распространенность антител (класса IgG) к вирусам гепатитов А, В, Е в группе АИЗП в зависимости от стадии фиброза**Table 8. Prevalence of antibodies (class IgG) to hepatitis A, B, E viruses in AILD progression group depending on the stage of fibrosis**

Стадия фиброза	АИЗП	
	F0–2 (n=72)	F3–4 (n=67)
anti-HAV IgG, anti-HBc IgG, anti-HEV IgG, абс. (%)	47/72 (65)	57/67 (85)
p-value	0,008*	
anti-HAV IgG, абс. (%)	39/72 (54,1)	48/67 (71)
p-value	0,034*	
anti-HBc IgG, абс. (%)	13/72 (18)	23/67 (34)
p-value	0,029*	
anti-HEV IgG, абс. (%)	13/72 (18)	8/67 (11,9)
p-value	0,315	

биопсии печени, которая проведена 70 пациентам (37 пациентов с АИГ, 28 – с ПБХ и 5 – с ПСХ).

Пациенты распределены по стадиям фиброза на подгруппу с легким и умеренным фиброзом или его отсутствием (F0–F2) и подгруппу с тяжелым фиброзом, включавшую цирроз печени (F3–F4). Результаты представлены в **табл. 7**. Анализ результатов демонстрирует наличие тяжелого фиброза (F3–F4) примерно у 1/2 пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ.

Оценка наличия антител к вирусам гепатитов А, В, Е в группе АИЗП в зависимости от стадии фиброза (**табл. 8**).

У всех пациентов с АИЗП с выявленными маркерами вирусов гепатитов А, В, Е тяжелый фиброз встречался достоверно чаще (85%), чем у пациентов с АИЗП без маркеров вирусов гепатита (65%); $p=0,008$.

Проведен анализ частоты выявления антител к вирусам гепатитов А, В, Е в каждой группе пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ (**табл. 9**).

Таблица 9. Частота выявления антител (anti-HAV, anti-HBc, anti-HEV) у пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ в зависимости от стадии фиброза**Table 9.** Antibody detection rate (antibodies-HAV, anti-HVs, anti-HEVs) in patients with AIH, PBC, PSC depending on the stage of fibrosis

	АИГ (n=46)		ПБХ (n=74)		ПСХ (n=19)	
Стадии фиброза	F0–2 (n=22)	F3–4 (n=24)	F0–2 (n=41)	F3–4 (n=33)	F0–2 (n=9)	F3–4 (n=10)
anti-HAV	n=8/22 (36,6%)	n=16/24 (66,6%)	n=26/41 (63,4%)	n=26/33 (78,7%)	n=5/9 (55,5%)	n=6/10 (60%)
p-value	0,040*		0,151		>0,05	
anti-HBc	n=2/22 (9,09%)	n=7/24 (33,3%)	n=7/41 (17,1%)	n=15/33 (45,4%)	n=4/9 (44,4%)	n=1/10 (10%)
p-value	>0,05		0,008*		>0,05	
anti-HEV	n=4/22 (18,8%)	n=4/24 (16,6%)	n=8/41 (29,51%)	n=3/33 (9,09%)	n=1/9 (11,1%)	n=1/10 (10%)
p-value	>0,05		>0,05		>0,05	

Таблица 10. Риск развития тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП с наличием антител к вирусам гепатитов (anti-HAV, anti-HBc, anti-HEV)**Table 10.** Risk of developing severe fibrosis in AILD progression patients with the presence of antibodies to hepatitis viruses (anti HAV, anti-HVs, anti-HEVs)

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	3,032	0,4	1,324–6,945

Таблица 11. Риск тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП с наличием anti-HAV**Table 11.** Risk of severe fibrosis (F3–F4) in patients with AILD progression and anti-HAV

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	2,138	0,360	1,056–4,327
АИГ	3,500	0,620	1,039–11,790
ПБХ	2,143	0,535	0,751–6,117
ПСХ	1,200	0,931	0,194–7,441

В результате анализа полученных данных для каждой группы (АИГ, ПБХ, ПСХ) выявлено наличие более тяжелого фиброза печени у больных ПБХ, встречавшихся ранее с вирусом гепатита В, и больных АИГ, перенесших ранее вирусный гепатит А.

Проведен анализ риска развития тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП, имевших маркеры вирусных гепатитов А, В, Е, указывающие на перенесенные ранее вирусные гепатиты (табл. 10). Из табл. 10 следует, что шансы развития АИЗП увеличивались в 3 раза у лиц с наличием антител к вирусам гепатитов (anti-HAV, anti-HBc, anti-HEV).

Кроме того, проведены расчеты риска тяжелого фиброза (F3–F4) у больных АИЗП с наличием anti-HAV (табл. 11) anti-HBc (табл. 12) и anti-HEV (табл. 13).

Таким образом, при оценке частоты и риска тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП и маркерами вирусов гепатитов А, В, Е выявлена достоверно более высокая частота тяжелого фиброза ($p=0,008$) по сравнению с больными АИЗП без маркеров вирусов гепатитов. Установлена статистически значимая взаимосвязь между тяжелой стадией фиброза печени (F3–F4) у пациентов с ПБХ, встречавшихся ранее с вирусом гепатита В, и у пациентов с АИГ, имеющих антитела к вирусу гепатита А.

Таблица 12. Риск тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП с наличием anti-HBc**Table 12.** Risk of severe fibrosis (F3–F4) in patients with AILD progression and anti-HBc

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	2,372	0,400	1,083–5,197
АИГ	4,118	0,867	0,753–22,524
ПБХ	4,048	0,543	1,397–11,725
ПСХ	0,139	1,249	0,012–1,608

Таблица 13. Риск тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП с наличием anti-HEV**Table 13.** Risk of severe fibrosis (F3–F4) in patients with AILD progression and anti-HEV

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	0,15	0,486	0,238–1,594
АИГ	0,900	0,778	0,196–4,137
ПБХ	0,413	0,722	0,100–1,700
ПСХ	0,889	1,495	0,047–16,662

Обсуждение

В мировой литературе имеются описания единичных клинических наблюдений АИГ после перенесенного вирусного гепатита А. Это первая в Российской Федерации работа, посвященная изучению влияния перенесенной вирусной инфекции (гепатиты А, В и Е) на развитие и прогрессирование не только АИГ, но и ПБХ, и ПСХ.

В нашем исследовании удалось по наличию антител вирусов гепатитов А и В (IgG) подтвердить ассоциацию перенесенных вирусных гепатитов (А и В) с ПБХ, и, несмотря на то, что эта ассоциация не определяет причинно-следственную связь, результаты работы позволили сделать предположение о вовлеченности вирусов гепатитов в патогенез ПБХ. В одном из исследований (А. Lleo, 2016 г.), посвященном изучению распространенности IgG вируса гепатита А у пациентов АИГ, anti-HAV обнаружены в 43,5%. Эти данные сопоставимы с результатами, полученными нами – anti-HAV в группе АИГ выявлены в 52%. Вместе с тем в литературе данные о частоте выявления указанного маркера у больных ПБХ и ПСХ отсутствуют. Достоверно значимой

ассоциации anti-HEV и ПБХ не получено, вероятно, в связи с малой выборкой этих пациентов.

В нашей работе впервые проведено изучение частоты и риска тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП и маркерами вирусов гепатитов А, В, Е, что позволило сделать вывод о влиянии перенесенного гепатита В на прогрессирование фиброза при ПБХ и гепатита А – при АИГ, что согласуется с гипотезой о влиянии вирусов гепатитов не только в качестве возможного иницирующего фактора, но и триггерного механизма прогрессирования фиброза.

Заключение

В результате определения распространенности маркеров вирусов гепатитов А, В, С, Е установлено, что антитела класса IgG к вирусам гепатитов А и В выявлялись у пациентов с АИЗП достоверно чаще, чем в контрольной группе (74,8% против 54,4%; $p < 0,001$), что указывает на возможное участие указанных вирусов в этиологии этих заболеваний. Выявлен наиболее высокий риск развития ПБХ у пациентов с антителами к вирусам гепатитов А и В (ОШ 3,008, 95% ДИ [1,633–5,542] и ОШ 2,515, 95% ДИ [1,242–5,093] соответственно).

У больных ПБХ с тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) антитела к вирусам гепатитов А и В выявлялись достоверно чаще, чем у пациентов с F0–F2, что указывает на возможное участие этих вирусов в патогенезе ПБХ. Необходимо выделение пациентов, перенесших вирусные гепатиты А и В, в группу повышенного риска развития АИЗП (особенно ПБХ).

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит
АИЗП – аутоиммунные заболевания печени
ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПСХ – первичный склерозирующий холангит

anti-HAV – антитела к вирусу гепатита А
anti-HBc – антитела к ядерному белку вируса гепатита В
anti-HEV – антитела к вирусу гепатита Е
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*. 2021;70(10):1989–2003. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322362
2. Lamba M, Ngu JH, Stedman CAM. Trends in Incidence of Autoimmune Liver Diseases and Increasing Incidence of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):573–9.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2020.05.061
3. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):179–89. DOI:10.1007/978-3-030-03535-8_1
4. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., и др. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы*. 2019;1:71–80 [Mikhailov MI, Kyuregyan KK, Malinnikova EYu, et al. Viral hepatitis: forecasts and problems. *Epidemiology and infectious diseases. Topical Issues*. 2019;1:71–80 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2019.9.1.71–80
5. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, et al. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases*. 2018;6(13):589–99. DOI:10.12998/wjcc.v6.i13.589
6. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2017;26(3):650–9. DOI:10.1093/hmg/ddw406
7. Hilzenrat N, Zilberman D, Klein T, et al. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci*. 1999;44(10):1950–2. DOI:10.1023/a:1026645629103
8. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:106–8.
9. Singh G, Palaniappan S, Rotimi O, Hamlin PJ. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Gut*. 2007;56(2):304. DOI:10.1136/gut.2006.111864
10. Subramanian SK, Patel JM, Younes M, et al. Postinfectious Autoimmune Hepatitis-Induced Liver Failure: A Consequence of Hepatitis A Virus Infection. *ACG Case Rep J*. 2020;7(8):e00441. DOI:10.14309/crj.0000000000000441
11. Tanaka H, Tujioka H, Ueda H, et al. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A. *World J Gastroenterol*. 2005;11(38):6069–71. DOI:10.3748/wjg.v11.i38.6069
12. Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet*. 1991;337(8751):1183–7. DOI:10.1016/0140-6736(91)92858-y
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004. DOI:10.1016/j.jhep.2015.09.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2023

Сложности диагностики интестинальной Т-клеточной лимфомы. Клиническое наблюдение

И.Ю. Гадаев^{✉1}, В.И. Ершов¹, А.М. Ковригина², И.Я. Соколова¹, О.В. Ташян¹, М.А. Мингалимов¹, О.Н. Антюфеева¹, Д.А. Буданова¹, М.Г. Мнацаканян¹, О.В. Бочкарникова¹, Д.С. Нагорная¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведено описание редкого диагноза мономорфной эпителиотропной интестинальной Т-клеточной лимфомы (MEITL) ввиду завуалированности ее рядом «масок» энтеропатий. Детальный анализ всех клинико-морфологических и иммуногистохимических данных позволил установить правильный диагноз. Выявленная патология относится к крайне редко встречающейся в практике даже у специалистов гематологов/онкогематологов. В статье продемонстрированы как основные этапы сложной диагностики, так и попытка терапии этой агрессивной формы кишечной лимфомы.

Ключевые слова: Т- и NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта, энтеропатия-ассоциированная Т-клеточная лимфома, мономорфная эпителиотропная кишечная Т-клеточная лимфома

Для цитирования: Гадаев И.Ю., Ершов В.И., Ковригина А.М., Соколова И.Я., Ташян О.В., Мингалимов М.А., Антюфеева О.Н., Буданова Д.А., Мнацаканян М.Г., Бочкарникова О.В., Нагорная Д.С. Сложности диагностики интестинальной Т-клеточной лимфомы. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2023;95(2):180–186. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202060

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Difficulties in diagnosing intestinal T-cell lymphoma. Case report

Igor Yu. Gadaev^{✉1}, Vladimir I. Ershov¹, Alla M. Kovrigina², Irina Ya. Sokolova¹, Olga V. Tashyan¹, Marat A. Mingalimov¹, Olga N. Antyufeeva¹, Darya A. Budanova¹, Marina G. Mnatsakanyan¹, Olga V. Bochkarnikova¹, Daria S. Nagornaia¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a rare diagnosis of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL), due to its veiled by a number of so-called “masks” of enteropathies. A detailed analysis of all clinical, morphological and immunohistochemical data made it possible to establish the correct diagnosis. The revealed pathology is extremely rare in practice, even among specialists in hematology. The article demonstrates the main stages of both a complex diagnosis and an attempt at therapy for this aggressive form of intestinal lymphoma.

Keywords: T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract, enteropathy associated T-cell lymphoma, monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma

For citation: Gadaev IYu, Ershov VI, Kovrigina AM, Sokolova IYa, Tashyan OV, Mingalimov MA, Antyufeeva ON, Budanova DA, Mnatsakanyan MG, Bochkarnikova OV, Nagornaia DS. Difficulties in diagnosing intestinal T-cell lymphoma. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):180–186. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202060

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гадаев Игорь Юрьевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)038-28-33; e-mail: doktor-gai@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2782-4179

[✉]Igor Yu. Gadaev. E-mail: doktor-gai@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2782-4179

Ершов Владимир Игоревич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8641-1489

Vladimir I. Ershov. ORCID: 0000-0002-8641-1489

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф., зав. отд. патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1082-8659

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Соколова Ирина Яковлевна – врач-гематолог высш. категории гематологического отд. клиники Госпитальной терапии им. А.А. Остроумова УКБ №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8884-1087

Irina Ya. Sokolova. ORCID: 0000-0002-8884-1087

Ташян Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6759-6820

Olga V. Tashyan. ORCID: 0000-0001-6759-6820

Введение

Диагностика и лечение опухолей лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является междисциплинарной проблемой, т.е. представляет клинический интерес не только для гематологов, но и с учетом локализации и клинической симптоматики – для специалистов гастроэнтерологов.

Среди экстранодальных лимфомных поражений, включая как В-, Т- или НК-клеточные лимфоидные опухоли, на долю ЖКТ приходится 30–40% случаев [1]. К редким нозологиям лимфом ЖКТ относятся следующие Т- и НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) и лимфомы [2–4]:

1. Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL).
2. Мономорфная эпителиотропная кишечная Т-клеточная лимфома (MEITL).
3. Индолентное Т-клеточное ЛПЗ ЖКТ.
4. НК-клеточная энтеропатия/лимфоматоидная гастропатия (синонимы – лимфоматоидная гастропатия – термин, используемый японскими авторами [5–7]).
5. Интестинальная Т-клеточная лимфома, неуточненная.

Сложность диагностики прежде всего состоит в схожести манифестных синдромов (нарушенного всасывания, целиакии, дифференциального диагноза абдоминального синдрома и т.д.), с одной стороны, и трудности биопсии при эндоскопическом исследовании – с другой. Отличия указанных нозологических форм включают как особенности морфологии, иммуногистохимических характеристик, молекулярной генетики, так и ответ на химиотерапию и клинические исходы. С этих позиций представляет интерес описание более агрессивных по клиническому течению Т-клеточных лимфом кишки – EATL и MEITL. Интести-

нальная Т-клеточная лимфома неуточненная устанавливается в случаях малого по объему диагностического материала и признаках «перекрестного» иммунофенотипа между EATL и MEITL.

Для EATL клинически характерно поражение проксимальной части тощей и подвздошной кишки при редком поражении двенадцатиперстной кишки. Частота клинических признаков: боли в животе (50–84%), потеря массы тела (30–80%), понос, тошнота, рвота (30–50%) [3, 8–11]. По данным ряда авторов, EATL может быть ассоциирована с целиакией [12, 13]. Чаще встречается в 60–70-летнем возрасте. По отношению к MEITL более часто выявляется – в 80–90% [14–16]. Могут иметь место хирургические осложнения: перфорации и непроходимость до 20–55% [3, 8–11], вовлечение внекишечных органов (яичник), сальника, плевры, надключичной лимфогруппы, центральной нервной системы, молочной железы [3, 8–11]. Поражение костного мозга при этом обнаруживается менее чем у 10% пациентов [3, 8–11]. Оперативные вмешательства проводятся только при осложнениях или эндобиопсии, во всех иных случаях оперативное лечение не показано. Протоколы и режимы полихимиотерапии (ПХТ) из-за редкости заболевания пока при этой форме патологии не определены. Наиболее часто используют режимы СНОР, ДНАР [17]. В ряде работ для оптимизации эффективности терапии применяют и трансплантацию аутологичных стволовых клеток. Выживаемость при EATL крайне низкая: без прогрессии до 7 мес, 1-летняя – до 36% [9].

Клинические характеристики MEITL отличны от таковых при EATL. Дебют заболевания – часто без каких-либо диспептических жалоб и анамнеза целиакии [1, 4]. Данный вариант лимфомы имеет характерные эпидемиологические черты, а именно явное преобладание в азиатской популяции в отличие от западноевропейской. Возрастной диапазон широко варьирует от 23 до 89 лет. Средний возраст приходится

Мингалимов Марат Альбертович – клинический ординатор каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8491-2140

Антофеева Ольга Николаевна – врач-гематолог гематологического отд. клиники Госпитальной терапии им. А.А. Остроумова УКБ №1, ассистент каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4268-3076

Буданова Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отд. клиники Госпитальной терапии им. А.А. Остроумова УКБ №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6324-2371

Мнацаканян Марина Генриковна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9337-7453

Бочкарникова Ольга Валентиновна – зав. гематологическим отд. клиники Госпитальной терапии им. А.А. Остроумова УКБ №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9316-6920

Нагорная Дарья Сергеевна – клинический ординатор каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2490-6371

Marat A. Mingalimov. ORCID: 0000-0002-8491-2140

Olga N. Antyufeeva. ORCID: 0000-0003-4268-3076

Darya A. Budanova. ORCID: 0000-0001-6324-2371

Marina G. Mnatsakanyan. ORCID: 0000-0001-9337-7453

Olga V. Bochkarnikova. ORCID: 0000-0001-9316-6920

Daria S. Nagornaia. ORCID: 0000-0002-2490-6371

на 58 лет [1, 4, 9, 10]. Более чем в 50% случаев наблюдаются перфорации и непроходимость кишечника. Внекишечные проявления такие же, как при EATL, однако поражение костного мозга наблюдается только в 5% случаев [9].

Таким образом, описанные формы представляют с клинической позиции значительные трудности, что часто негативно отражается на ранней диагностике. Примером этому служит описанный нами случай.

Клиническое наблюдение

Пациент С., мужчина 56 лет, родившийся в Дагестане, поступил в клинику с жалобами на водянистый стул до 5–6 раз в сутки, вздутие и урчание в животе, повышенное газообразование, прогрессирующую потерю массы тела, отеки. Семейный анамнез не отягощен.

Из анамнеза: впервые указанные жалобы появились остро летом 2018 г. – появились боли в животе, озноб, повышение температуры тела до 39°C, резкая слабость, понос. Пациент направлен в инфекционный стационар, где состояние расценили как острую кишечную инфекцию. С этого времени диарея стала постоянной, больной начал значительно терять массу тела, слабость. В течение этих 2 лет неоднократно обследовался, терапия без эффекта. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости более 1 года назад впервые выявлены абдоминальная мезентериальная лимфаденопатия, асцит, отек клетчатки брыжейки. При колоноскопии длительное время изменений в кишке не выявлялось, однако около полугода назад отмечено появление афтозных изменений стенки левых отделов толстой кишки. Лабораторно отмечались признаки синдрома нарушенного всасывания. Исследования тонкой кишки за период диагностического поиска не проводились ни разу.

При поступлении обращало на себя внимание астеническое телосложение, индекс массы тела 17,95 кг/м², бледность кожных покровов, пастозность голеней и стоп. Ненапряженный асцит. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии и пилоробульбарной области. Печень, селезенка не увеличены. По данным лабораторно-инструментальных методов исследования при поступлении обращали на себя внимание: анемия, ускорение скорости оседания эритроцитов, гипохромия, гипотрансферринемия, гипоальбуминемия, нарушения липидного обмена, отмечено также увеличение С-реактивного белка – 26 мг/л; лактатдегидрогеназа 492 ед/л и СА 19-9: 68,6 МЕ/мл. В анализах кала реакция на скрытую кровь: слабоположительная.

По данным УЗИ определяют множественные лимфоузлы в брюшной полости, парааортальные до 30×21 мм, сниженной эхогенности, асцит.

Выполненная КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием подтвердила данные УЗИ: в брюшной полости и полости малого таза визуализируется жидкость. Стенки тощей кишки с несколько нечеткими внутренними контурами равномерно накапливают контрастный препарат, в других отделах тонкого кишечника не утолщены, без участков патологического контрастирования. Определяется выраженное увеличение лимфатических узлов: чревные, парааортальные и паракавазные до 20 мм, мезентериальные до 35 мм (суммарный их объем занимает более 1/2 объема кишечника). Заключение: выраженная мезентериальная и забрюшинная лимфаденопатия.

По данным эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки экстраорганных деформаций тела желудка, деформация луковицы двенадцатиперстной кишки за счет отека складок, кишка проходима, слизистая ее и по-

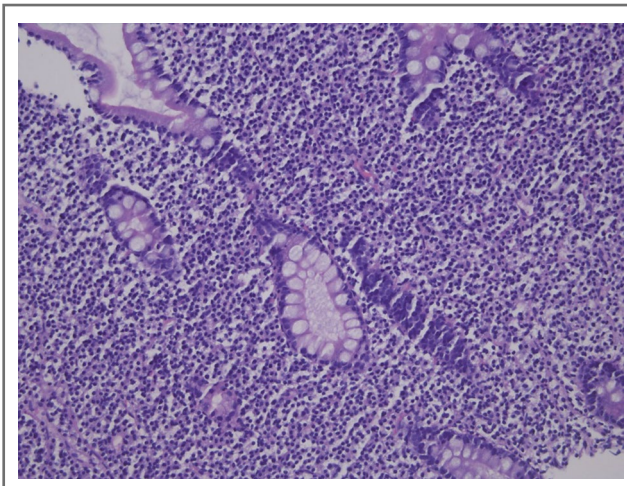


Рис. 1. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки.

В собственной пластинке слизистой оболочки – мономорфный лимфоидный инфильтрат из небольших/среднего размера лимфоидных клеток преимущественно с округло-овальными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×200.

Fig. 1. Colon mucosal biopsy specimen. In lamina propria, a monomorphic lymphoid infiltrate of small/medium-sized lymphoid cells, predominantly with round-oval nuclei, is observed. Hematoxylin and eosin staining. 200× magnification.

стбильбарного отдела отечная, бледно-розового цвета, зернистая, ворсинки утолщены, укорочены.

При рентгенологическом исследовании пассажа бария по тонкому кишечнику обращает на себя внимание отсечение петель подвздошной кишки в правой подвздошной области с формированием «окна» (пакет лимфоузлов?). Выявленные изменения необходимо дифференцировать между лимфопролиферативным процессом и болезнью Крона с поражением подвздошной кишки. При проведении колоноскопии: органической патологии в толстой кишке не выявлено.

Таким образом, в отделении гастроэнтерологии лабораторно отмечено наличие синдрома нарушенного всасывания, что свидетельствовало о патологии тонкой кишки. В совокупности с выявленной абдоминальной лимфаденопатией и нормальной эндоскопической картиной толстой кишки требовалось исключить ЛПЗ тонкой кишки. Для выбора дальнейшей тактики лечения стала необходима морфологическая верификация диагноза.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой и толстой кишки выполнено в ФГБУ «НМИЦ гематологии»: в готовых гистологических препаратах и гистологическом препарате, изготовленном из парафинового блока, частицы слизистой оболочки тонкой кишки с рыхлым диффузным инфильтратом из небольших лимфоидных клеток с округло-овальными и неправильной формы ядрами. Заключение: в биоптате тонкой кишки морфологическая картина характеризует поражение при мелкоклеточной лимфоме. Проведение иммуногистохимического исследования на данном материале сомнительно, диагностический материал в блоке скудный. В биоптате слизистой оболочки толстой кишки – очаговый опухолевый инфильтрат с аналогичной морфологией (рис. 1).

Учитывая полученные данные, принято решение о необходимости биопсии лимфатического узла. Периферических лимфатических узлов, доступных для выполнения

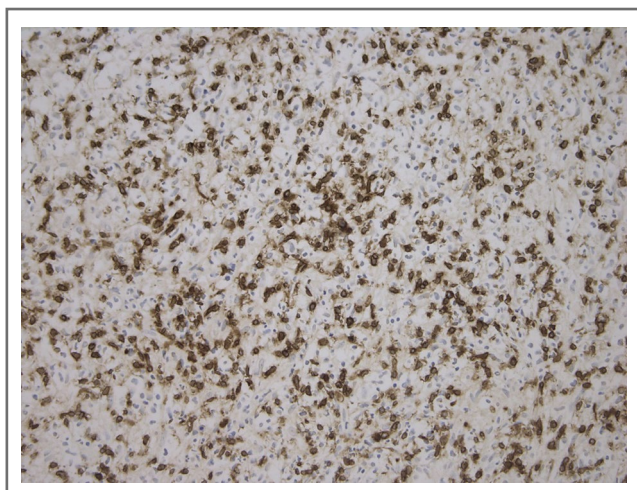


Рис. 2. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки. Иммуногистохимическое исследование. Экспрессия опухолевыми клетками TCR (bF1), иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.

Fig. 2. Colon mucosal biopsy specimen.

Immunohistochemical examination. Tumor cell expression of TCR (bF1), enzyme immunoassay. 200 $\times$ magnification.

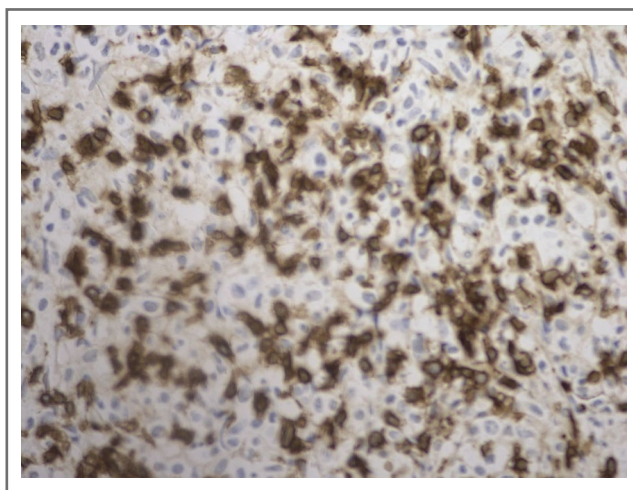


Рис. 4. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки. Иммуногистохимическое исследование. Экспрессия опухолевыми клетками TIA-1, иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.

Fig. 4. Colon mucosal biopsy specimen.

Immunohistochemical examination. Tumor cell expression of TIA-1, enzyme immunoassay. 200 $\times$ magnification.

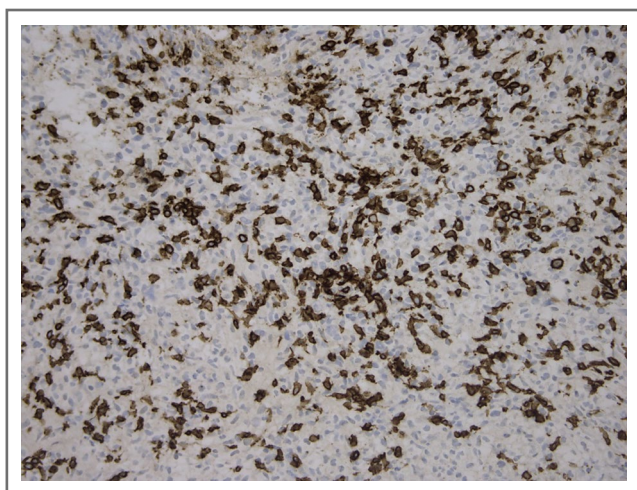


Рис. 3. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки. Иммуногистохимическое исследование. Экспрессия опухолевыми клетками CD8, иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.

Fig. 3. Colon mucosal biopsy specimen.

Immunohistochemical examination. Tumor cell expression of CD8, enzyme immunoassay. 200 $\times$ magnification.

биопсии, у больного не выявлено. В связи с этим пациенту выполнена чрескожная толстоигольная биопсия мезентериального лимфоузла под ультразвуковым контролем. Проведено повторное гистологическое и расширенное иммуногистохимическое исследование.

Гистологическое исследование core-биоптата мезентериальных лимфатических узлов (ФГБУ «НМИЦ гематологии») – микроскопическое описание: в core-биоптате столбики лимфоидной ткани с рыхлым лимфоидным инфильтратом из небольших/среднего размера и отдельных крупных лимфоидных клеток, с примесью гистиоцитов, очажками некроза. Заключение: в core-биоптате морфоло-

гическая картина характеризует субстрат лимфомы, возможно Т-клеточной лимфомы.

В целях верификации нозологической принадлежности проведено иммуногистохимическое исследование (ФГБУ «НМИЦ гематологии»). На срезах парафинового блока проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD103, CD3, CD30, CD4, CD5, CD8, Ki67, TIA-1, Granzyme B, ALK (CD246), TCR(bF1). Клетки лимфоидного инфильтрата мономорфно экспрессируют TCR (bF1); **рис. 2**; CD3 (клон эpsilon, цитоплазматическая/мембранная реакция), CD8 мембранная реакция (**рис. 3**), TIA-1 позитивных клеток (мелкогранулярная цитоплазматическая реакция; **рис. 4**, Granzyme B (цитоплазматическая реакция), много CD30+ (мембранная/цитоплазматическая); **рис. 5**. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет до 60% позитивных опухолевых клеток (**рис. 6**). При реакции с антителами к CD4, CD5 рассеяны малочисленные позитивные клетки. Опухолевые клетки не экспрессируют CD56 и CD103. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют интестинальную Т-клеточную лимфому, больше данных в пользу мономорфной эпителиотропной интестинальной Т-клеточной лимфомы (MEITL, WHO, 2017), с вовлечением мезентериальных лимфатических узлов (см. **рис. 2–4**).

Проведенное морфоиммуногистохимическое исследование позволило верифицировать у больного субстрат интестинальной Т-клеточной лимфомы с поражением подвздошной кишки, мезентериальных, забрюшинных, внутригрудных лимфатических узлов. Для дальнейшего лечения пациент переведен в гематологическое отделение, где по витальным показателям больному начат курс ПХТ по программе СНОЕР ввиду крайне неблагоприятного варианта лимфомы.

На фоне начатого курса ПХТ с 12.03.2021 отмечалась стабилизация состояния: сохранялась нормальная температура, улучшился аппетит, увеличилась двигательная активность, уредилась частота стула до 2–3 раз в сутки с кашицеобразной консистенцией. Однако утром 18.03.2021 у больного стали отмечаться лихорадка, нарастание признаков дыхательной недостаточности.

В экстренном порядке выполнена мультиспиральная КТ органов грудной клетки, выявленная картина, вероятнее всего, соответствовала COVID-19-ассоциированной пневмонии, КТ-2: среднетяжелая, бронхоолит. Результат мазка на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции от 18.03.2021 – положительный. Пациент переведен в отделение реанимации, где его состояние прогрессивно ухудшалось. В 3.30 20.03.2021 зафиксирована смерть пациента. По эпидемиологическим причинам аутопсия не выполнялась.

Обсуждение

Представленный случай убедительно демонстрирует сложности клинической диагностики. Еще большие трудности кроются в морфоиммуногистохимической верификации внутри группы интестинальных Т-клеточных лимфом и НК-клеточных ЛПЗ, а также их отличии от В-клеточных лимфом.

Морфология EATL представлена клональной лимфопролиферацией с клетками среднего и часть – крупного размера, наличием гистиоцитов, эозинофилов, трансмуральным характером поражения стенки кишки. Часто встречаются некрозы и картины митозов. В случаях ассоциации с целиакией часто наблюдаются элементы ворсинчатой атрофии и гиперплазии крипт. Иммунофенотип опухоли характеризуется: CD3+CD5-CD4-CD8- (редко CD8+) CD56-CD103+TCRβ+/- .Insitu гибридизация с зондами к некодирующим РНК вируса Эпштейна–Барр отрицательная [14–16].

Экспрессия CD30+ в ряде случаев EATL может привести к ошибочному диагнозу анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-негативной [2]. По ряду данных молекулярно-генетических исследований при EATL выявляют мутации генов в сигнальных путях JAK/STAT (*JAK1*, *3*, *STAT3*, *SOC1*, *5B*) и RAS (*KRAS*, *NRAS*) [18, 19].

MEITL морфологически определяется как единичные или множественные опухоли часто с изъязвлением и также с трансмуральным поражением [10, 20] опухолевыми клетками среднего размера с бледной цитоплазмой и вуалеобразными ядрышками [21]. При морфологическом исследовании характерен «монотонный» вид опухолевого инфильтрата, коагуляционный некроз и ангиоинвазивный рост, как правило, не определяются [4, 22, 23]. Менее вовлечена подслизистая оболочка [20]. Характерна так называемая «плечевая зона» с латеральным распространением опухоли. При этой форме ИФТ CD2+CD3+CD7+CD8+CD56+CD4-CD5-CD30- [3, 9, 10, 20–24]. С учетом важного присутствия или отсутствия CD56 следует учитывать его «опорные» свойства для верификации, однако может встречаться и отсутствие его экспрессии [3, 9, 10, 20–24]. Кроме того, в ряде работ показано, что в 20–40% случаев наблюдается экспрессия CD20+, что приводит к ошибочному диагнозу В-клеточной лимфомы. В подобных случаях используют дополнительные маркеры, например CD79a и PAX5 [10, 21]. Молекулярная генетика при MEITL обнаруживает клональные перестройки TCR [9, 25]. Мутации *SETD-2*, *STAT5B* часто встречаются при MEITL в отличие от EATL [18, 26, 27].

В биопсийном материале данного пациента морфологическая картина вполне соответствовала таковой при MEITL, а иммуногистохимическое исследование позволило в наибольшей степени отнести опухолевый субстрат к этой нозологической форме. Следует отметить, что уже в ходе начала первого цикла ПХТ в режиме СНОЕР достигнута положительная динамика состояния больного – нормализация температуры тела, улучшение общего состояния, урежение частоты стула. К сожалению, практически

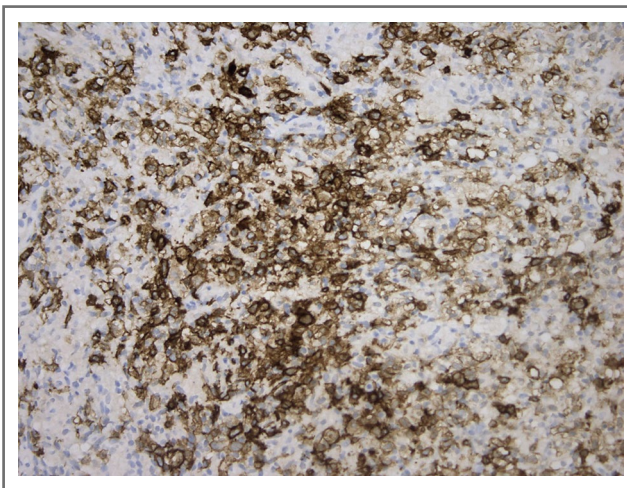


Рис. 5. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки.

Иммуногистохимическое исследование. Экспрессия опухолевыми клетками CD30, иммуноферментный метод. Увеличение ×200.

Fig. 5. Colon mucosal biopsy specimen.

Immunohistochemical examination. Tumor cell expression of CD30, enzyme immunoassay. 200× magnification.

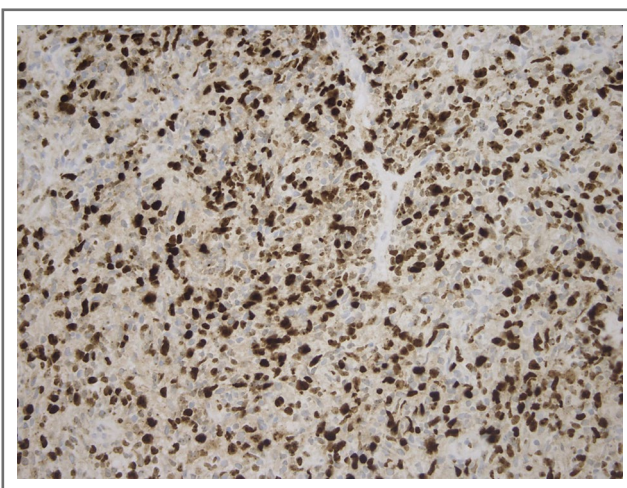


Рис. 6. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки.

Иммуногистохимическое исследование. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет до 60% положительных клеток опухолевого субстрата. Иммуноферментный метод. Увеличение ×200.

Fig. 6. Colon mucosal biopsy specimen.

Immunohistochemical examination. The proliferative activity index of Ki-67 is up to 60% of positive tumor substrate cells. Enzyme immunoassay. 200× magnification.

через сутки после видимого улучшения у пациента вновь отмечены лихорадка, нарастание слабости, десатурация. Рентгенологически выявлены признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии и по данным полимеразной цепной реакции подтверждено присоединение коронавирусной инфекции, что вновь резко ухудшило состояние больного. SARS-CoV-2-инфекция, по нашему мнению, резко утяжелила течение лимфомы, учитывая даже наметившуюся положительную динамику в состоянии пациента, сделав прогноз крайне плохим [28–33].

Закключение

Таким образом, данная редкая патология, MEITL, во всех неясных случаях опухолевых поражений кишечника должна быть включена в спектр дифференциального диагноза. При диагностике Т-клеточных лимфом ЖКТ следует исключать вторичное опухолевое поражение при нодальной периферической Т-клеточной лимфоме, в том числе при анапластической крупноклеточной лимфоме. Важно, что ЖКТ является наиболее частой локализацией после носоглотки/придаточных пазух/полости носа, кожи при экстра-нодальной НК/Т-клеточной лимфоме, EBER+. Надеемся, что эта статья привлечет внимание клиницистов разных специальностей и в первую очередь гастроэнтерологов. Представляется важным, что каждый последующий случай подобной патологии требует также подробного описания как с клинической, так иммуногенетической сторон, что позволит нам углубить знания о природе Т- и НК-клеточных лимфопролиферативных новообразований ЖКТ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КТ – компьютерная томография
ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания
ПХТ – полихимиотерапия

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

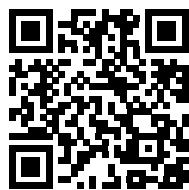
УЗИ – ультразвуковое исследование
EATL – Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
MEITL – мономорфная эпителиотропная кишечная Т-клеточная лимфома

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen JKC, Fukuyama M. Haematolymphoid tumours of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of the digestive system. 5th ed. Vol 1. Lyon: IARC, 2019.
- van Vliet C, Spagnolo DV. T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update. *Pathology*. 2020;52(1):128-41. DOI:10.1016/j.pathol.2019.10.001
- Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011;118:148-55. DOI:10.1182/blood-2011-02-335216
- Jaffe ES, Chott A, Ott G, et al. Intestinal T-cell lymphoma. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, et al. Revised. 4th ed. Lyon: IARC, 2017.
- Mansoor A, Pittaluga S, Beck PL, et al. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood*. 2011;117:1447-52. DOI:10.1182/blood-2010-08-302737
- Xiao W, Gupta GK, Yao J, et al. Recurrent somatic JAK3 mutations in NK-cell enteropathy. *Blood*. 2019;134:986-91. DOI:10.1182/blood.2019001443
- Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, et al. Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. *Blood*. 2010;116:5631-7. DOI:10.1182/blood-2010-06-290650
- Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol*. 2000;18:795-803. DOI:10.1200/JCO.2000.18.4.795
- Tse E, Gill H, Loong F, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Am J Hematol*. 2012;87:663-8. DOI:10.1002/ajh.23213
- Tan SY, Chuang SS, Tang T, et al. Type II EATL (epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma): a neoplasm of intra-epithelial T-cells with predominant CD8αα phenotype. *Leukemia*. 2013;27:1688-96. DOI:10.1038/leu.2013.41
- Seniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115:3664-70. DOI:10.1182/blood-2009-07-231324
- Silano M, Volta U, De Vincenzi A, Dessi MDM. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53:972-6. DOI:10.1007/s10620-007-9952-8
- Lebwohl B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease. *Ann Intern Med*. 2013;159:169-75. DOI:10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00006
- Foukas PG, de Leval L. Recent advances in intestinal lymphomas. *Histopathology*. 2015;66:112-36. DOI:10.1111/his.12596
- Arps DP, Smith LB. Classic versus type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1227-31. DOI:10.5858/arpa.2013-0242-CR
- Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:377-84. DOI:10.1016/j.dld.2012.12.001
- Ondrejka S, Jagadeesh D. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig R*. 2016;11:504-13. DOI:10.1007/s11899-016-0357-7
- Nicolae A, Xi L, Pham TH, et al. Mutations in the JAK/STAT and RAS signaling pathways are common in intestinal T-cell lymphomas. *Leukemia*. 2016;30:2245-7. DOI:10.1038/leu.2016.178
- Attygalle AD, Cabeçadas J, Gaulard P, et al. Peripheral T-cell and NK cell lymphomas and their mimics; taking a step forward – report on the lymphoma workshop of the XVIth meeting of the European Association for Hematopathology and the Society for Hematopathology. *Histopathology*. 2014;64:171-99. DOI:10.1111/his.12251

20. Kikuma K, Yamada K, Nakamura S, et al. Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis of type II intestinal enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. *Hum Pathol.* 2014;45:1276-84. DOI:10.1016/j.humpath.2013.10.038
21. Chan JK, Chan AC, Cheuk W, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a distinct aggressive lymphoma with frequent $\gamma\delta$ T-cell receptor expression. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1557-69. DOI:10.1097/PAS.0b013e318222dfcd
22. Ko YH, Karnan S, Kim KM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma – a clinicopathologic and array comparative genomic hybridization study. *Hum Pathol.* 2010;41:1231-7. DOI:10.1016/j.humpath.2009.11.020
23. Tomita S, Kikuti YY, Carreras J, et al. Genomic and immunohistochemical profiles of enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. *Mod Pathol.* 2015;28:1286-96. DOI:10.1038/modpathol.2015.85
24. Isaacson PGT, Bhagat G. Enteropathy-associated T-cell lymphoma and other primary intestinal T-cell lymphomas. In: Jaffe ES, Arber DA, Campo E, et al., ed. *Hematopathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.
25. Chott A, Haedicke W, Mosberger I, et al. Most CD56+ intestinal lymphomas are CD8+CD5-T-cell lymphomas of monomorphic small to medium size histology. *Am J Pathol.* 1998;153:1483-90. DOI:10.1016/S0002-9440(10)65736-7
26. Moffitt AB, Ondrejka SL, McKinney M, et al. Enteropathy-associated T cell lymphoma subtypes are characterized by loss of function of SETD2. *J Exp Med.* 2017;214:1371-86. DOI:10.1084/jem.20160894
27. Roberti A, Dobay MP, Bisig B, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma features a unique genomic profile with highly recurrent SETD2 alterations. *Nat Commun.* 2016;7:12602. DOI:10.1038/ncomms12602
28. Lamure S, Duléry R, Di Blasi R, et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *E Clinical Medicine.* 2020;27:100549.
29. Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2021;192:415. DOI:10.1111/bjh.17116
30. de la Cruz-Benito B, Lázaro-Del Campo P, Ramírez-López A, et al. Managing the front-line treatment for diffuse large B cell lymphoma and high-grade B cell lymphoma during the COVID-19 outbreak. *Br J Haematol.* 2020;191:386-9. DOI:10.1111/bjh.17066
31. Lang N, Kuruvilla J. Evolving management strategies for lymphomas during the COVID-19 pandemic. *Leuk Lymphoma.* 2020;1-19. DOI:10.1080/10428194.2020
32. Perini GF, Fischer T, Gaiolla RD, et al. Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) How to manage lymphoid malignancies during novel 2019 coronavirus (CoVid-19) outbreak: a Brazilian task force recommendation. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42:103-10. DOI:10.1016/j.htct.2020.04.002
33. Betraíns A, Godinas L, Woei-A-Jin FJSH, et al. Convalescent plasma treatment of persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in patients with lymphoma with impaired humoral immunity and lack of neutralising antibodies. *Br J Haematol.* 2021;192:1100-5. DOI:10.1111/bjh.17266

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2022



OMNIDOCTOR.RU

Принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко[✉]

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре рассмотрены принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени с точки зрения доказательной базы и клинических рекомендаций. Основной терапией тяжелого алкогольного гепатита являются системные глюкокортикостероиды. Их влияние на выживаемость увеличивается при добавлении антиоксидантов (N-ацетилцистеина, адemetионина). Доказано влияние адemetионина на продолжительность жизни пациентов с алкогольным циррозом классов А и В по Чайлд–Пью. Лечение легких форм алкогольной болезни печени недостаточно разработано, доказательная база у большинства используемых препаратов скромна.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, цирроз печени, глюкокортикостероиды, адemetионин, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени. Терапевтический архив. 2023;95(2):187–192. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202071

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Principles of treatment of different forms of alcoholic liver disease: A review

Karina L. Raikhelson, Elina A. Kondrashina, Ekaterina V. Pazenko[✉]

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The review considers the principles of treatment of various forms of alcoholic liver disease from the point of view of the evidence base and clinical recommendations. The main therapy for severe alcoholic hepatitis is systemic glucocorticosteroids, their effect on survival is increased by the addition of antioxidants (N-acetylcysteine, ademetionine). The effect of ademetionine on the life expectancy of patients with alcoholic cirrhosis of Child–Pugh class A and B has been proven. The treatment of patients with mild forms of alcoholic liver disease is not well developed, and the evidence base for most of the drugs used is modest.

Keywords: alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, glucocorticosteroids, ademetionine, N-acetylcysteine

For citation: Raikhelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Principles of treatment of different forms of alcoholic liver disease: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):187–192. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202071

Введение

Под алкогольной болезнью печени (АБП) подразумевают повреждение паренхимы печени вследствие потребления этанола, которое проявляется четырьмя основными формами: стеатозом, алкогольным гепатитом (АГ), фиброзом и/или циррозом печени [1]. Данные по распространенности АБП как для России, так и для других стран мира ограничены, что частично обусловлено редкими обращениями за медицинской помощью лиц, злоупотребляющих алкоголем, на ранних стадиях АБП [2].

Как правило, эпидемиологические оценки основаны на распространенности избыточного потребления алкоголя. По статистике Всемирной организации здравоохранения, в мире смертность от причин, связанных с алкоголем, составляет около 5% в общей структуре, 14% регистрируют в возрастной группе от 20 до 39 лет [3]. В 2016 г. в мире зарегистрировано 39 случаев смерти на 100 тыс. населения по причинам, связанным с алкоголем [4], а число лет жизни,

потерянных в связи с болезнью (Disability-Adjusted Life Years), – 21,45 млн [5]. При этом пандемия новой коронавирусной инфекции могла значительно осложнить ситуацию: так, с 2019 по 2020 г. только в США смертность от причин, связанных с алкоголем, повысилась на 25,5% [6]. В России расстройствами, ассоциированными с потреблением алкоголя, страдают около 3% населения, и до 22% смертей вызвано причинами, связанными с приемом алкоголя [7]. Для России число лет жизни, потерянных в связи с болезнью, в 2016 г. превышало 421 на 100 тыс. населения, похожие показатели зарегистрированы для стран Восточной Европы, Казахстана, Монголии и отдельных государств Южной Америки и Европы [5].

Учитывая крайне высокое социальное бремя АБП и злоупотребление алкоголем, методы терапии, направленные на повышение продолжительности и качества жизни, а также сохранение трудоспособности, имеют важное значение как для пациента, так и для здравоохранения в целом.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пазенко Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. E-mail: kabo@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7590-8932

Райхельсон Карина Леонидовна – д-р мед. наук, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. E-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Кондрашина Элина Александровна – канд. мед. наук, доц. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. E-mail: elalkon@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0142-0264

[✉]Ekaterina V. Pazenko. E-mail: kabo@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7590-8932

Karina L. Raikhelson. ORCID: 0000-0002-8821-6142

Elina A. Kondrashina. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Таблица 1. Прогностические модели для оценки тяжести АГ и принятия решения о терапии**Table 1.** Predictive models used to assess the severity of alcoholic hepatitis and make treatment decisions

Название	Возраст	Показатели (факторы риска неблагоприятного исхода)					Высокий риск летальности (критерий тяжести АГ)
		Функция печени			Функция почек	Воспаление	
		билирубин	альбумин	протромбин/ международное нормализованное отношение	креатинин	лейкоциты	
mDF	-	+	-	+	-	-	≥32
MELD	-	+	-	+	+	-	≥18
GASH	+	+	-	+	+	+	≥8
ABIC	+	+	+	+	+	-	>9 – высокий, 6,71–9 – промежуточный
Lille	+	+(1 и 7-й день)	+	+	+	-	≥0,45 – отсутствие ответа на терапию

Примечание. Модель ABIC (age-bilirubin-international normalized ratio-creatinine – возраст-билирубин-международное нормализованное отношение-креатинин).

В статье мы рассмотрели существующие подходы к лечению АБП. При этом тактика ведения различается в зависимости от формы и тяжести заболевания. В целях дифференциации лечения следует выделить несколько состояний, требующих принципиально разных лечебных тактик: тяжелый АГ, компенсированная продвинутая хроническая болезнь печени, декомпенсированный алкогольный цирроз печени, относительно легкие формы АБП (алкогольный стеатоз и стеатогепатит).

Алкогольный гепатит

АГ (в российской литературе принято называть острым АГ) – состояние, которое характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью [1, 8]. Его определение и критерии диагностики усовершенствованы Национальным институтом изучения злоупотребления алкоголем и алкоголизма (National institute on alcohol abuse and alcoholism) в 2016 г. [8], и именно они указаны в клинических рекомендациях большинства стран [9–12]. АГ называют клиническую форму АБП с быстро развивающейся желтухой и повышением сывороточного уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), возникающими на фоне тяжелого злоупотребления алкоголем [8].

Критерии диагностики АГ [8]:

- появление желтухи в течение 8 нед после злоупотребления алкоголем;
- суточное потребление этанола более 40 г для женщин или 60 г для мужчин в течение 6 мес и больше, воздержание от приема алкоголя менее 60 дней до появления желтухи;
- уровень АСТ > 50 МЕ/л, активность АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) не менее 400 МЕ/л, соотношение АСТ/АЛТ > 1,5;
- уровень сывороточного общего билирубина выше 50 мкмоль/л;
- подтверждение острого стеатогепатита гистологическим исследованием ткани печени.

В принятых в настоящее время в Российской Федерации клинических рекомендациях [1] отсутствует основополагающий критерий этого состояния (желтуха), острый АГ диагностируется по повышению печеночных трансаминаз и требует верификации методом биопсии печени. К его дополнительным признакам относят возможный нейтро-

фильный лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня сывороточного иммуноглобулина А.

Интенсивные подходы к терапии АБП рекомендованы для пациентов с тяжелым АГ и высоким риском летального исхода (табл. 1). Для этого разработаны прогностические шкалы и модели, чувствительность и специфичность которых в целом сопоставима [13]. Они включают в себя в различных сочетаниях показатели функции печени (билирубин, протромбин/международное нормализованное отношение, альбумин), функции почек (креатинин), некоторые другие (лейкоциты, возраст). Особняком стоит среди них модель Лилля (Lille), которая учитывает 7-дневную динамику уровня билирубина и позволяет оценивать ответ на терапию [14]. Тяжелым АГ считают заболевание с высоким риском летальности: показатели по дискриминантной функции Мэддри (mDF) 32 и больше, модели оценки терминальных заболеваний печени (Model For End-Stage Liver Disease – MELD) 18 или больше и/или по Шкале оценки АГ Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Scale – GASH) 8 или больше [1]. В отсутствие лечения месячная выживаемость пациентов с mDF ≥ 32 составляет 50–85%, а пациентов с mDF < 32 – менее 10% [15–17].

Именно на основании прогноза принимается решение о назначении пациентам с АГ глюкокортикостероидов (ГКС); **рис. 1**.

ГКС как препараты, способные воздействовать на «цитокиновый взрыв», являются основным инструментом лечения пациентов с тяжелым АГ и входят в клинические рекомендации всех ведущих гепатологических ассоциаций, в том числе и в российские [1, 9–12]. Назначают преднизолон в дозе 40 мг/сут или метилпреднизолон в дозе 32 мг/сут внутрь на 28 дней.

Наиболее убедительные доказательства позитивного влияния ГКС на краткосрочную выживаемость при АГ получены М. Thursz и соавт. (2015 г.) [15] в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ). Назначение преднизолона ассоциировалось со снижением смертности на 28-й день, хотя и не влияло на нее в дальнейшем (на 90-й день и через 1 год). Выживаемость увеличивалась, несмотря на то что применение ГКС ассоциировано с повышением риска серьезных инфекций (13% пациентов, получавших преднизолон, по сравнению с 7% не принимавшими его; $p=0,002$).

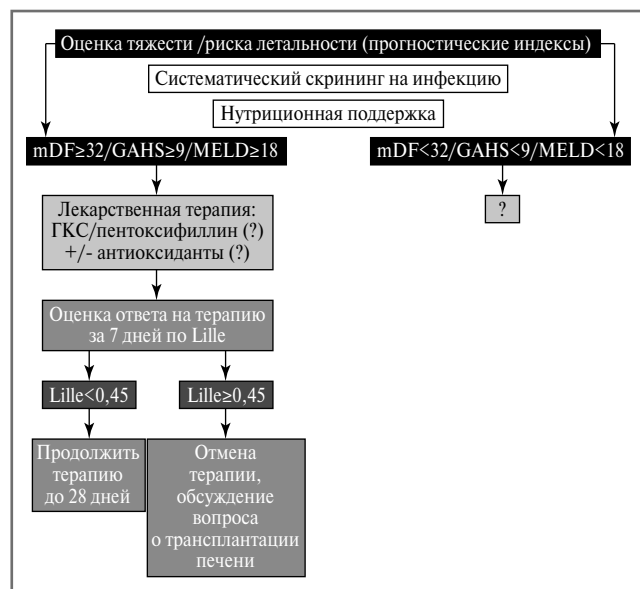


Рис. 1. Схема принятия решений для пациентов с острым АГ.
Fig. 1. Decision tree for patients with acute alcoholic hepatitis.

Р. Mathurin и соавт. (2011 г.) [16] провели метаанализ индивидуальных данных пациентов в 5 РКИ, где оценивали влияние кортикостероидов на краткосрочную выживаемость при тяжелом АГ ($mDF \geq 32$) или энцефалопатии по сравнению с плацебо (3 исследования) или терапией антиоксидантами. Выживаемость в течение 28 дней при терапии ГКС выше (80% по сравнению с 66% при использовании плацебо или антиоксидантов, $p < 0,001$). Дальнейший анализ определил, что в случае полного ответа на ГКС ($Lille \leq 0,16$) снижение риска смерти составило 82%, в случае частичного ($Lille 0,16-0,56$) – 62%, при этом ГКС не влияли на смертность среди пациентов без ответа [17].

В то же время Кокрановский метаанализ 15 РКИ [18], в которых оценивали эффективность ГКС по сравнению с плацебо/отсутствием терапии у пациентов с тяжелым или нетяжелым АГ, не выявил существенных различий в 3-месячной выживаемости или качестве жизни, а также развитии нежелательных явлений. Авторы отметили, что, поскольку доверительные интервалы были слишком большими, нельзя исключить как значительную пользу, так и вред ГКС при АГ. Давнее ретроспективное когортное исследование J. Arab и соавт. (2021 г.) [19] определило «терапевтическое окно» для использования ГКС при АГ. Их применение было наиболее эффективным при MELD в диапазоне от 25 до 39, снижая 30-дневную смертность на 41%. При этом MELD > 51 можно использовать для определения потенциальной бесполезности ГКС при тяжелом АГ. В данной работе также показано, что тип используемых кортикостероидов (преднизон, преднизолон или метилпреднизолон) не влиял на результаты лечения [19].

В пилотном РКИ 2016 г. И.И. Комкова и соавт. [20] продемонстрировали отсутствие различий в краткосрочной выживаемости у пациентов с АГ, получавших преднизолон и топический стероид будесонид. При этом в группе будесонида нежелательные явления, в том числе гепаторенальный синдром, встречались реже (26,7% против 70%, $p = 0,011$). Будесонид входит в российские клинические рекомендации по АБП [1], но, по мнению авторов статьи, его включение на основании небольшого (37 пациентов) исследования несколько преждевременно у пациентов со

столь высоким риском неблагоприятного исхода, в особенности с учетом того, что будесонид противопоказан при портальной гипертензии и требует изучения в более крупных РКИ.

Возможной альтернативой терапии ГКС при наличии противопоказаний к ним является пентоксифиллин по 400 мг 2 раза/сут 4 нед [1]. Его эффекты объясняют влиянием на фактор некроза опухоли α [9].

В метаанализе 5 РКИ, проведенном К. Whitfield и соавт. в 2009 г. [21], пентоксифиллин снижал смертность на 36%, а смертность вследствие гепаторенального синдрома – на 60%. Однако в связи с низким качеством большинства проанализированных РКИ авторы не смогли дать однозначное заключение относительно эффективности пентоксифиллина [21]. Позднее М. Thursz и соавт. (2015 г.) [15] в плацебо-контролируемом РКИ сравнили эффективность преднизолона, пентоксифиллина или их комбинации у пациентов с тяжелым АГ и не выявили влияния пентоксифиллина по сравнению с плацебо на краткосрочную (в течение 4 нед) и долгосрочную (3 и 12 мес) выживаемость. По результатам этой работы пентоксифиллин исключили из схем лечения АГ в большинстве стран мира [9, 10], хотя в принятых в РФ клинических рекомендациях он продолжает рекомендоваться для пациентов с тяжелым АГ при противопоказаниях к ГКС [1]. Эффективность ГКС при АГ недостаточна, поэтому продолжается поиск агентов, которые могут усилить их действие. К ним относятся прежде всего пролекарства глутатиона (ацетилцистеин, адemetионин).

При АБП ухудшается функция редокс-систем. При этом окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, ассоциированные с нарушением работы антиоксидантных систем, считают основными причинами повреждения печени под воздействием этанола [22]. При хроническом или остром воздействии алкоголя истощаются все редокс-системы гепатоцитов, в частности за счет избыточной продукции ацетальдегида.

В РКИ комбинированная терапия преднизолоном и N-ацетилцистеином (в нагрузочной дозе 300 мг в 1-е сутки, далее по 100 мг/сут со 2-го по 5-й дни) снижала месячную смертность в сравнении с монотерапией преднизолоном (8% против 24%, $p < 0,05$), не влияя на 6-месячную выживаемость [23]. В другом РКИ применение N-ацетилцистеина в течение 1 нед с последующим приемом витаминов и микроэлементов (витамины А–Е, биотин, селен, цинк, марганец, медь, магний, фолиевая кислота и коэнзим Q) не приводило к улучшению выживаемости в течение 6 мес, независимо от использования ГКС. Более длительное применение высоких доз ацетилцистеина (1200 мг/сут) в течение 1 мес в дополнение к пентоксифиллину не ассоциировано со снижением смертности от тяжелого АГ [24].

Комбинированная терапия пентоксифиллином и N-ацетилцистеином достоверно способствовала уменьшению печеночной энцефалопатии (через 1 и 3 мес), но не улучшала краткосрочную выживаемость [25]. Таким образом, ацетилцистеин может приводить к улучшению краткосрочной выживаемости при добавлении к преднизолону при тяжелом АГ. N-ацетилцистеин в суточной дозе 300 мг/кг включен в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве дополнения к базисной терапии [1, 9, 11].

Близким механизмом действия при АБП обладает адemetионин (S-аденозин L-метионин). На экспериментальных моделях АБП адemetионин приводил к снижению выраженности гипоксии в гепатоцитах [26], предотвращал митохондриальную дисфункцию и снижение активности

цитохром-С-оксидазы. В митохондриях крыс с экспериментальной АБП отмечали ряд изменений: повышение чувствительности к кальцийзависимому изменению проницаемости мембран, а также повышению чувствительности к угнетению митохондриального дыхания в присутствии оксида азота, но при назначении адеметионина указанные изменения были существенно менее выраженными [26]. На других доклинических моделях хронической интоксикации этанолом установлено, что, помимо предотвращения нарушений функции митохондрий, адеметионин предотвращает истощение редокс-системы глутатиона [27].

В двойном слепом РКИ дополнение к ГКС адеметионина (по 800 мг/сут внутривенно в течение 1 нед, затем – 1600 мг/сут внутрь в течение 3 нед) в сравнении с монотерапией преднизолоном повышало вероятность ответа на терапию (95% пациентов против 65% пациентов, $p < 0,01$) и достоверно снижало частоту развития гепаторенального синдрома. Кроме того, в малой группе ($n=40$) отмечена тенденция к снижению общей летальности [28].

В 2014 г. в пилотном РКИ, где к стандартной терапии ГКС добавляли гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (5 мкг/кг подкожно каждые 12 ч в течение 5 дней), получены обнадеживающие данные: увеличивалась выживаемость через 90 дней по сравнению со стандартной терапией (78,3% против 30,4%; $p=0,001$). Однако этот препарат в дальнейшем не исследовался [29].

К дополнительным, но важным мерам лечения АГ следует отнести нутриционную поддержку (в том числе достаточное потребление белка, витаминов группы В, снижающих риск энцефалопатии Вернике, ограничение соли при развитии асцита), систематический скрининг на инфекции, восполнение объема циркулирующей крови, если требуется; назначение препаратов для лечения печеночной энцефалопатии при ее развитии (лактолоза, рифаксимин, орнитин) [1, 9]. С точки зрения сохранения функции почек важно по возможности ограничивать прием диуретиков, β -блокаторов и нефротоксичных препаратов [9].

«Легкие» формы АБП

Несомненно, ведущим методом лечения является строгий отказ от приема алкоголя. Что касается медикаментозной терапии, то в отечественных клинических рекомендациях [1] предложено применять при АБП ряд гепатопротекторов: адеметионин, орнитин, препараты на основе янтарной кислоты, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, метадоксин. При этом первые 4 препарата входят в критерии качества оказания медицинской помощи. Их выбор основывается на клинико-лабораторных синдромах. Так, пациентам с синдромом цитолиза рекомендовано назначать адеметионин или фиксированную комбинацию на основе янтарной кислоты. При холестазах назначают УДХК. Орнитин показан при энцефалопатии и выраженном эндотоксикозе, сопровождающемся энцефалопатией. При этом уровень убедительности доказательств, на основе которых сформулированы эти рекомендации, – 5, и только для адеметионина – 3 [1]. Таким образом, лечение легких форм АБП недостаточно разработано, что связано прежде всего с невозможностью провести исследования с жесткими конечными точками и несовершенством суррогатных лабораторных маркеров.

Так, по данным метаанализа V. Simko и соавт. (1994 г.) [29], УДХК у пациентов с АБП в средней дозе 11 мг/кг/сут на протяжении 1–21 мес приводила к улучшению биохимических показателей функции печени: активности АСТ,

АЛТ, γ -глутамилтрансферазы и общего уровня билирубина. Вместе с тем при гистологическом исследовании в биоптатах печени на фоне терапии УДХК не отмечено существенных улучшений [29].

А.Г. Евдокимова и соавт. (2016 г.) [30] изучали эффекты орнитина у пациентов с АБП и сопутствующими ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью: терапия орнитином по 10 г/сут в первые 2 нед, затем – 5 г/сут в течение 4 мес ассоциировалась со снижением выраженности гепатоцеллюлярной недостаточности и признаков энцефалопатии. G. Vendemiale и соавт. (1989 г.) [31] в РКИ установили, что на фоне терапии адеметионином в течение 6 мес содержание восстановленного глутатиона в гепатоцитах повышалось на 43%, в то время как при использовании плацебо показатель незначительно снижался. Позднее С. Loguercio и соавт. (1994 г.) [32] показали, что при АБП внутривенное применение аденозилметионина по 2 г/сут ассоциировано с повышением активности редокс-системы глутатиона в эритроцитах.

Прием внутрь адеметионина по 1,2 г/сут может быть ассоциирован со снижением окрашивания актина гладких мышц, отражающим снижение активации звездчатых клеток в биоптатах печени пациентов с АБП, но подобные процессы отмечены и при приеме плацебо на фоне абстиненции [33]. В небольшом РКИ V. Medici и соавт. (2011 г.) [34] прием адеметионина в дозе 400 мг 3 раза/сут внутрь в течение 24 нед приводил к снижению трансаминаз при АБП, но эти результаты сопоставимы с таковыми при использовании плацебо.

В.Т. Ивашкин и соавт. (2018 г.) [35] в открытом исследовании пациентов с АБП и внутрипеченочным холестазом назначали адеметионин по двум схемам: внутривенно в суточной дозе 500–800 мг в течение 2 нед с последующим приемом внутрь по 1500 мг/сут на 6 нед или только внутрь на протяжении 8 нед (для пациентов с уровнем связанного билирубина в пределах нормы на момент начала терапии). Авторы отметили снижение выраженности симптомов АБП наряду с увеличением доли пациентов, не испытывающих симптомов, и достоверным снижением активности щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы ($p < 0,0001$ по сравнению с исходными показателями). Похожие результаты (позитивное влияние адеметионина на активность показателей цитолиза и холестаза) получены и другими авторами [36–38]. В работе В.В. Горбакова и соавт. (1998 г.) [37] также отмечено, что на фоне адеметионина у пациентов с АБП уменьшалась выраженность симптомов депрессии.

Компенсированная продвинутая АБП

В последние годы в научно-клиническом сообществе формируется концепция компенсированного продвинутого хронического заболевания печени. Термин предложен экспертными группами для описания континуума «тяжелый фиброз–цирроз печени» у пациентов с хроническим заболеванием печени, которые часто невозможно разграничить клинически [39, 40]. При АБП к этой группе относят пациентов с показателем эластичности печени, измеренной транзиентной эластографией, больше 8 кПа для исключения выраженного фиброза либо с высоким риском выраженного фиброза по результатам расчетных индексов FIB-4 $> 1,3$, ELF TM $> 9,8$, FibroMeter TM $> 0,45$, FibroTest $> 0,48$ [40].

В исследовании G. Choudhuri и соавт. (2014 г.) [36] пациенты с АБП, в том числе больные циррозом печени, получали адеметионин внутрь в дозе 1600 мг/сут в условиях рутинной клинической практики. После 6 нед приема

отмечено статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы в плазме крови. При этом лечении снизилась длительность госпитализации на 1,4 дня и нетрудоспособности на 4,3 дня ($p < 0,05$) [36].

J. Mato и соавт. (1999 г.) [41] в плацебо-контролируемом РКИ изучили эффективность применения внутрь адеметионина в дозе 1200 мг/сут или плацебо в течение 2 лет у пациентов с алкогольным циррозом. Смертность на протяжении 2 лет в исследуемых группах была сопоставима ($p > 0,05$). Но при анализе выживаемости после исключения декомпенсированного цирроза (класс С по Чайлд–Пью) у пациентов с циррозом классов А или В обнаружено снижение смертности в течение 2 лет наблюдения при приеме адеметионина: в группе плацебо – 29%, в исследуемой – 12% ($p < 0,05$) [41]. Таким образом, адеметионин способен улучшать прогноз при нетерминальном алкогольном циррозе печени.

Показано, что у пациентов с портальным фиброзом или циррозом печени вследствие АБП снижался уровень адеметионина на 50%, а уровень метионина – на 70–80% по сравнению со значениями, наблюдаемыми у людей без заболеваний печени, что объясняет потенциальную эффективность восполнения уровня адеметионина таким больным [42].

Декомпенсированный цирроз печени

Методы терапии, оказывающие влияние на прогноз у пациентов с декомпенсированным циррозом, ограничены. Несомненно, продолжительность их жизни зависит от соблюдения абстиненции [43].

В упомянутом исследовании J. Mato и соавт. (1999) [41] показано влияние адеметионина на выживаемость пациентов с циррозом класса В, но не С. Таким образом, если начальная декомпенсация при циррозе печени позволяет с успехом использовать гепатопротективную терапию, то при терминальной стадии заболевания она не оказывается эффективной. Основные акценты при ведении таких пациентов должны быть сделаны на лечение осложнений

цирроза – проявлений портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Заключение

АБП представляет собой сложную клиническую проблему и различается при отдельных клинических формах. Рекомендации по лечению АБП включают как фармакологические, так и нефармакологические методы. Для пациентов с тяжелым АГ приоритетным является использование ГКС, эффект которых может потенцироваться антиоксидантами. Лечение других форм АБП разработано недостаточно. Применение адеметионина представляет собой эффективную терапевтическую опцию, которая может снижать активность заболевания, улучшать прогноз для пациентов, а также снижать нагрузку на здравоохранение, связанную с ведением больных АБП.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени
АГ – алкогольный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГКС – глюкокортикостероиды
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
УДХК – урсодезоксихолевая кислота

GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Scale) – шкала оценки алкогольного гепатита Глазго
Lille – модель Лилля
mDF – дискриминантная функция Мэддри
MELD (Model For End-Stage Liver Disease) – модель оценки терминальных заболеваний печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/711_1. Ссылка активна на 10.01.2023 [Ministry of Health of the Russian Federation. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. Clinical guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/711_1. Accessed: 10.01.2023 (in Russian)].
2. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–16 [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2014;86(4):108–16 (in Russian)].
3. WHO. Alcohol. Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/alcohol>. Accessed: 12.12.2022.
4. Mellinger JL. Epidemiology of Alcohol Use and Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* (Hoboken). 2019;13(5):136–9. DOI:10.1002/cld.806
5. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease. *Biomedicine*. 2019;7(4):99. DOI:10.3390/biomedicine7040099
6. White AM, Castle IJP, Powell PA, et al. Alcohol-Related Deaths During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2022;327(17):1704–6. DOI:10.1001/jama.2022.4308
7. Ritchie H, Roser M. Alcohol Consumption. Our World in Data Published online at OurWorldInData.org. 2018. Available at: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>. Accessed: 10.01.2023.
8. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortium. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785–90. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.042

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.018
10. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94. DOI:10.1038/ajg.2017.469
11. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):518-35. DOI:10.1016/j.aohep.2019.04.005
12. Louvet A, Trabut JB, Moreno C, et al. Management of alcohol-related liver disease: the French Association for the Study of the Liver and the French Alcohol Society clinical guidelines. *Liver Int.* 2022;42(6):1330-43. DOI:10.1111/liv.15221
13. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75:193-9.
14. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45(6):1348-54. DOI:10.1002/hep.21607
15. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619-28. DOI:10.1056/NEJMoa1412278
16. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr., et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol.* 2002;36(4):480-7. DOI:10.1016/s0168-8278(01)00289-6
17. Phillips M, Curtis H, Portmann B, et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol.* 2006;44(4):784-90. DOI:10.1016/j.jhep.2005.11.039
18. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD001511. DOI:10.1002/14651858.CD001511.pub4
19. Arab JP, Díaz LA, Baeza N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *J Hepatol.* 2021;75(5):1026-33. DOI:10.1016/j.jhep.2021.06.019
20. Komkova II, Tkachenko PE, Maevskaya MV, Ivashkin VT. Budesonide in Severe Alcoholic Hepatitis: Results of the Original Research. *Am J Clin Med Res.* 2016;4(1):7-10. DOI:10.12691/ajcmr-4-1-2
21. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;7(4):CD007339. DOI:10.1002/14651858.CD007339.pub2
22. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs.* 2005;65(17):2445-61. DOI:10.2165/00003495-200565170-00003
23. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1781-9. DOI:10.1056/NEJMoa1101214
24. Lavekar A, Deepak S, Aradya V, et al. A Randomised Double-Blind Trial of Pentoxifylline Alone versus Pentoxifylline Plus N Acetyl Cysteine in the Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis in a Tertiary Care Hospital in Mysore, Karnataka. *J Evid Based Med Healthc.* 2021;8(8):399-404. DOI:10.18410/jebmh/2021/78
25. King AL, Mantena SK, Andringa KK, et al. The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetic function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol.* 2016;9:188-97. DOI:10.1016/j.redox.2016.08.005
26. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings. *Alcohol.* 2002;27(3):173-7. DOI:10.1016/s0741-8329(02)00230-6
27. Tkachenko P, Maevskaya M, Pavlov A, et al. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int.* 2016;10(6):983-7. DOI:10.1007/s12072-016-9751-4
28. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study/Virendra Singh et al. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1417-23. DOI:10.1038/ajg.2014.154
29. Simko V, Michael S, Prego V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(3):392-8.
30. Евдокимова А.Г., Томова А.В., Терещенко О.И., и др. Клиническая эффективность блокатора бета- и альфа-рецепторов карведилола и орнитина-аспартата у больных ИБС с ХСН в сочетании с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;6:42-7 [Evdokimova AG, Tomova AV, Tereshchenko OI, et al. Clinical efficacy of the receptor beta and alpha blockers – carvedilol and ornithine-aspartate in patients with CHD and CHF combined with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;6:42-7 (in Russian)].
31. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(4):407-15. DOI:10.3109/00365528909093067
32. Loguericio C, Nardi G, Argenzio F, et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. *Alcohol Alcohol.* 1994;29(5):597-604.
33. Le MD, Enbom E, Traum PK, et al. Alcoholic liver disease patients treated with S-adenosyl-L-methionine: an in-depth look at liver morphologic data comparing pre and post treatment liver biopsies. *Exp Mol Pathol.* 2013;95(2):187-91. DOI:10.1016/j.yexmp.2013.07.003
34. Medici V, Virata MC, Peerson JM, et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(11):1960-5. DOI:10.1111/j.1530-0277.2011.01547.x
35. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(3):208-19. DOI:10.23736/S1121-421X.18.02461-3
36. Choudhuri G, Singh T. Heptral® (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci.* 2014;2(3):831-41.
37. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. *Терапевтический архив.* 1998;70(10):82-6 [Gorbakov VV, Galik VP, Kirillov SM. Experience in heptral treatment of diffuse liver diseases. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 1998;70(10):82-6 (in Russian)].
38. Голованова Е.В. Опыт применения отечественного гепатопротектора Гептор (адеметионин) у больных алкогольной болезнью печени. *Фарматека.* 2010;12:94-9 [Golovanova EV. Experience in the use of domestic hepatoprotector Heptor (ademetionine) in patients with alcoholic liver disease. *Pharmateka.* 2010;12:94-9 (in Russian)].
39. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2021;76(4):959-74. DOI:10.1016/j.jhep.2021.12.022
40. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatology.* 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
41. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081-9. DOI:10.1016/s0168-8278(99)80263-3
42. Lee TD, Sadda MR, Mendler MH, et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(1):173-81. DOI:10.1097/01.ALC.0000108654.77178.03
43. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatol.* 2017;66(3): 610-8. DOI:10.1016/j.jhep.2016.11.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.01.2022



Болезнь Крона: до и после 1932 года

А.В. Каграманова^{✉1,2}, О.В. Князев¹⁻³, А.И. Парфенов¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье описаны исторические вехи познания болезни Крона со времен ее первоначального описания в XVII в., революции в медицинском сообществе после знаменательной статьи 1932 г. и до наших дней. История болезни Крона свидетельствует об открытиях прошлых лет, которые предоставляют нам преимущества научного подхода к диагностике и лечению этого заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, история описания, болезнь Крона

Для цитирования: Каграманова А.В., Князев О.В., Парфенов А.И. Болезнь Крона: до и после 1932 года. Терапевтический архив. 2023;95(2):193–197. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202061

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Crohn disease: before and after 1932 year

Anna V. Kagramanova^{✉1,2}, Oleg V. Knyazev¹⁻³, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

³Ryzhikh State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes the historical milestones in the study of Crohn's disease from the time of its original description in the 17th century, the revolution in the medical community after the landmark paper in 1932, to the present day. The history of Crohn's disease testifies to the discoveries of the past years, which open up to us the advantages of a scientific approach to the diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases, history of description, Crohn disease

For citation: Kagramanova AV, Knyazev OV, Parfenov AI. Crohn disease: before and after 1932 year. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):193–197. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202061

Введение

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание неизвестной этиологии, вызывающее иммунное трансмуральное сегментарное гранулематозное воспаление желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием местных и системных осложнений. В отличие от язвенного колита (ЯК), при котором колэктомия дает возможность выздоровления, БК не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами [1].

Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК составляет от 0,3 до 20,2 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 322 на 100 тыс. человек [2]. Данные о распространенности БК в Российской Федерации ограничены сведениями о более высокой распространенности в северных широтах и западной части РФ [3, 4]. Заболеваемость

и распространенность БК в Азии ниже, но также увеличивается. Европеоиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60–70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин [5].

Сведения о БК до 1932 г.

Сообщения, подтверждающие существование БК, часто встречаются в литературе XVII в., хотя окончательный диагноз в отчетах тех времен о пациентах с «воспалением кишечника» в лучшем случае является предположительным. Клинические и анатомические описания БК часто путали с осложненным аппендицитом, инвагинацией кишечника,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист ГБУ НИИОЗММ. Тел.: +7(926)080-44-44; e-mail: a.kagramanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3818-6205

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», специалист ГБУ НИИОЗММ, проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-7250-0977

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9782-4860

✉ Anna V. Kagramanova. E-mail: a.kagramanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3818-6205

Oleg V. Knyazev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

опухолью кишечника или инфекцией (например, туберкулезом). Историки медицины находили факты, подтверждающие существование БК, например, у короля Франции Людовика XIII (1601–1643). Медицинская карта Людовика XIII раскрывает историю многочисленных хронических воспалительных процессов ЖКТ, включая перианальные абсцессы, непроходимость кишечника и хроническую диарею. Вскрытие короля показало изъязвления и свищи тонкой и толстой кишки. Итальянский патоморфолог G. Morgagni (1682–1771) на 80-м году жизни опубликовал книгу «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis» («Места и причины болезней, исследуемых анатомией»), в которой также описал случаи воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [5].

Одно из первых клинических описаний БК принадлежит W. Combe и C. Saunders в 1806 г., в котором они сообщили о стриктуре и утолщении терминального отдела подвздошной кишки. Дополнительные отчеты начала 1800-х годов можно найти в серии случаев, опубликованных Abercrombie в 1828 г. под названием «Патологические и практические исследования заболеваний желудка, кишечного тракта, печени и других внутренних органов брюшной полости». J. Abercrombie описал случаи илеита с сопутствующей непроходимостью кишечника: у 63-летнего пациента, который умер от непроходимости кишечника с «выраженным утолщением и уплотнением подвздошной кишки», и у 20-летнего пациента с «обширным воспалением подвздошной кишки; воспаленные части кишечника были сильно «склеены и прижаты вниз», в полость таза».

Неизбежно возникал вопрос, является ли БК новой болезнью. В 1996 г. J. Alexander-Williams писал: «Хотя врачи больницы Mount Sinai в Нью-Йорке определили болезнь, которую мы теперь называем болезнью Крона в перечне различных заболеваний, другие четко распознавали болезнь Крона как отдельное заболевание не менее чем за столетие до публикации цитируемой статьи B. Crohn и его коллег» [6].

В 1769 г. G. Morgagni следующим образом описал результаты вскрытия 20-летнего мужчины, который на протяжении всей своей жизни отмечал частый стул: «Живот, хотя и не казался очень вздутым, содержал тем не менее большое количество сукровицы, выделившейся из кишки во многих местах, где были участки перфорации, в некоторых местах на существенном протяжении. Этот участок охватывал терминальную часть подвздошной кишки и, кроме того, ближайшую часть толстой кишки на протяжении 40–50 см. В этой части кишка была отечна и изъязвлена, а в глубоких слоях кишечной стенки отмечался некроз тканей, так что вы видите, что они могут быть легко перфорированы. Рядом с участком воспаления некоторые железы брыжейки проникли в образование, в которой была сукровица, мало чем отличающаяся от той, которая прорвалась в полость живота; но внутренняя ткань этого образования была мягкой и дряблой и, казалось, склонна к распаду. Селезенка была в три раза больше нормальных размеров». Последний эпизод обострения у пациента начался внезапно с «схваткообразных болей в области кишечника, что сопровождалось диареей с кровью». Появилась лихорадка, но через 1 мес температура нормализовалась. Диарея сохранялась, и снова резко началась лихорадка. Пациент умер через 2 нед после начала последнего эпизода лихорадки [7]. Этот случай вполне оправданно можно считать первым зарегистрированным описанием гранулематозного ВЗК. Через 44 года, в 1813 г., W. Combe и C. Saunders сообщили о «единичном случае стриктуры и утолщения стенок подвздошной кишки». В терминальном



Рис. 1. Баррил Бернард Крон (1884–1983).

Fig. 1. Burrill Bernard Crohn (1884–1983).

отделе подвздошной кишки, а также толстой кишке, было сужение на протяжении 90 см, при этом диаметр кишки был с индюшачье перо» [8].

J. Fielding изучал труды Лондонского патологического общества с 1852 по 1899 г. и резюмировал, что «между 1831 и 1856 в лондонских университетских больницах наблюдались пациенты с БК во второй половине прошлого века». У этих пациентов наблюдались воспалительные заболевания тонкой кишки, толстой кишки или всего кишечника [9].

БК как новая болезнь

Первое знаменательное сообщение о гранулематозном ВЗК появилось в «Журнале Американской медицинской ассоциации» в октябре 1932 г. [10]. В этой статье авторы B. Crohn, L. Ginzburg и G. Oppenheimer описали патологоанатомические и клинические признаки заболевания терминального отдела подвздошной кишки, поражающего в основном молодых людей. Оно характеризовалось подострым или хроническим воспалением, которое приводит к рубцеванию и некрозу тканей. Изъязвление слизистой оболочки сопровождается парадоксальной реакцией соединительной ткани стенок пораженного кишечника, которая часто приводила к стенозу просвета и формированию множественных свищей. В статье описаны 14 пациентов, самому младшему – 17 лет, и только двое старше 40 лет. Все они прооперированы в больнице Маунт-Синай в Нью-Йорке старшим хирургом A. Berg [10].

В 1933 г. опубликована статья о поражении тощей кишки [11], а в 1934 г. R. Colp сообщил о больном, у которого воспалительный процесс выходил за пределы илеоцекального клапана, захватывая слепую и восходящую ободочную кишку. Это первое сообщение о БК в форме илеоколита [12]. В последующие годы похожие воспалительные заболевания выявляли и в других отделах ЖКТ – от ротовой полости до анального отверстия. Гранулематозные поражения описаны также в коже («метастатическая» БК) [13]. Кроме того, оказалось, что широко распространены внешние проявления, сопровождающие или предшествующие поражениям ЖКТ [14].

История возникновения эпонима БК

Уже в 1933 г. F. Harris и соавт. опубликовали статью под названием «Хронический рубцующийся энтерит: регионарный илеит (Крона). Новое хирургическое понятие» [15]. S. Schwartz объяснил, что название БК дано британцами в майском отчете 1939 г. из больницы Гая [16]. В 1950 г.

G. Armitage и M. Wilson сообщили о 34 случаях заболевания из лазарета в Лидсе [17]. Они отметили, что *неспецифическая гранулема, регионарный илеит, регионарный энтерит, регионарный энтероколит и рубцовый энтерит* являются терминами, которые часто используют в повседневной практике для обозначения одного и того же заболевания. Далее последовало заявление: «Название болезнь Крона применимо к большинству этих случаев. Оно позволяет избежать путаницы, не требует точного описания патологии, передает смысл, легко запоминается студентами и отдает должное ученому, описавшему это заболевание». Однако у хирурга A. Berg, который делал операции всем пациентам, упомянутым в статье в 1932 г., спросили, хотел бы он, чтобы его имя тоже назвали в статье. Он отказался, но если бы A. Berg и другие авторы согласились, то, как знать, имена в эпониме располагались бы в алфавитном порядке [10, 18].

Опубликованные сведения о 14 пациентах с регионарным энтеритом составили лишь небольшую подгруппу из гораздо большей части случаев, представленных L. Ginzburg и G. Oppenheimer на собрании Американской гастроэнтерологической ассоциации, спустя 2 нед после презентации B. Crohn в мае 1932 г. [19]. Статья «Неспецифическая гранулема кишечника (воспалительные опухоли и стриктуры кишечника)» не публиковалась до декабря 1933 г. в «Анналах хирургии». В эту группу вошли 52 пациента, классифицированные как имеющие (1) внекишечные или перикишечные гранулемы, вторичные по отношению к закрытым перфорациям кишечника (обычно вызванным перфорацией из куриных или рыбьих костей); (2) гранулемы, вторичные по отношению к сосудистым нарушениям кишечника (чаще всего после вправления ущемленной грыжи); (3) локализованный гипертрофический язвенный стеноз терминального отдела подвздошной кишки (т.е. регионарный энтерит); (4) локализованный гипертрофический колит; (5) простые пенетрирующие язвы толстой кишки; или (6) поражения, вторичные по отношению к воспалению «придатков» кишечника, таких как аппендицит, дивертикулит и тифлит. Эти случаи аккумулировались и изучались L. Ginzburg и G. Oppenheimer в отделении патологической анатомии на горе Синай, которым тогда руководил P. Klemperer. Целью этой работы стало выяснение причины этих необычных воспалительных изменений. L. Ginzburg отметил: «Мы наблюдали клиническое состояние пациентов с инфильтратом брюшной полости, с непроходимостью, которые ошибочно диагностировались, как туберкулез или карцинома. Определены неправильные прогнозы, и в одних случаях проводилось слишком много операций, в других – слишком мало».

B. Crohn (доктор медицины, 1907 г.; **рис. 1**), L. Ginzburg (доктор медицины, 1917 г.) и G. Oppenheimer (доктор медицины, 1922 г.) являлись выпускниками Колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета. B. Crohn, самый старший, уже хорошо зарекомендовал себя как гастроэнтеролог в Нью-Йорке на момент публикации статьи в 1932 г. G. Oppenheimer стал урологом и до выхода на пенсию работал начальником отделения урологии в больнице Синай и умер в 1974 г. L. Ginzburg сделал выдающуюся хирургическую карьеру, успешно работал в качестве главного хирурга в медицинском центре «Бет Израиль» в Нью-Йорке почти 20 лет.

Клинические проявления БК

В 1913 г. в «Британском медицинском журнале» T. Dalziel, хирург из Глазго, опубликовал статью о БК [20]. В ней автор описал 9 пациентов с поражением подвздош-

ной, тощей, толстой кишки или одновременным поражением разных отделов кишечника. Шесть пациентов перенесли успешное оперативное лечение, и T. Dalziel заметил, что у пациентов, которым не проводилось оперативное лечение, исходы заболевания оказались плохими. При описании воспаления он отмечал наличие гигантских клеток, которые со временем стали патогномичными, и заявил: «Пораженный кишечник напоминает консистенцию и гладкость угря в состоянии трупного окоченения, а железы, хотя и увеличены, явно без казеозных изменений». Похожие случаи, вероятно, наблюдались в больнице Маунт-Синай до публикации статьи 1932 г. H. Lilienthal 30 декабря 1899 г. прооперировал 21-летнюю женщину с заболеванием, которое он описал как гиперпластический колит. Пациентка выздоровела после нескольких операций, и сообщение об этом случае опубликовано в 1903 г. [21] В 1919 г. A. Wilensky прооперировал 23-летнего мужчину с инфильтратом в правом нижнем квадранте живота. Этот случай стал одним из четырех, о которых сообщили E. Moschcowitz и A. Wilensky в 1923 г. в статье под названием «Неспецифические гранулемы кишечника» [22].

S. Wilks и W. Мохоп описали ЯК еще в 1875 г., и к 1920-м годам это заболевание стало хорошо известной нозологической единицей [23]. В 1930 г. J. Barger и H. Weber сообщили о 23 пациентах с региональным мигрирующим хроническим ЯК [24]. У 17 пациентов в этом наблюдении прямая кишка оказалась интактной, а у 3 – перипанальные свищи. Авторы назвали эту болезнь «сегментарным колитом». На самом деле это первое описание гранулематозного колита. В 1936 г. B. Crohn и B. Rosenak сообщили о «комбинированной форме илеита и колита» [25]. Они признали, что это заболевание отличалось от ЯК сочетанием с «ретроградным илеитом» и отметили «рассеянные и прерывающиеся сегменты воспаления толстой кишки или вовлечение подвздошной кишки с прилегающей слепой кишкой и восходящей толстой кишкой». Как и другие исследователи того времени, B. Crohn и B. Rosenak считали, что ЯК и регионарный энтерит являются похожими заболеваниями.

В 1952 г. C. Wells указал, что сегментарный колит, вероятно, является формой БК, а не вариантом ЯК. Он заявил: «Этот сегментарный колит является толстокишечной формой болезни Крона. Однако сам B. Crohn не поддержал это расширение нозологических понятий, которому мы дали его имя» [26]. В 1960 г. H. Lockhart-Mummery и B. Morson отделили гранулематозный колит от ЯК и твердо установили патологические критерии, необходимые для окончательного диагноза каждого из заболеваний. Они заявили: «Мы никогда не видели БК и ЯК у одного и того же пациента» [27]. В 1925 г. B. Crohn и H. Rosenberg опубликовали примечательную статью «Сигмоидоскопическая картина хронического ЯК (неспецифического)» [28]. Ученые описали, вероятно, первый зарегистрированный случай рака толстой кишки у пациента с ЯК и привели несколько случаев, когда толстая кишка являлась ригидной, а язвы приводили к перфорации, оказались глубокими и разделены участками здоровой толстой кишки, что гораздо более характерно для БК, чем для ЯК. В 1936 г. A. Berg описал хирургическое вмешательство для лечения «правостороннего язвенного колита» [18]. Некоторые эскизы художника, однако, наиболее вероятно показывают наличие гранулематозного илеоколита. То же самое относится к статье R. Lewisohn, в которой описано сочетание сегментарного энтерита с поражением толстой кишки [29]. Автор охарактеризовал их как сочетание БК с ЯК. Эти случаи представляют собой гранулематозное заболевание: длинные

продольные язвы присутствуют на брыжеечной границе подвздошной и толстой кишки, между язвами можно увидеть нормальную слизистую оболочку.

В 1955 г. S. Otani, патологоанатом на горе Синай рассмотрел патологическую анатомию регионарного энтерита. Автор четко распознает феномен гранулематозного колита, но не называет его таковым, потому что никогда не признавал такого диагноза [30]. A. Aufses вспоминает хорошо выполненные илеоцекальные резекции у пациентов с типичным гранулематозным илеоколитом, при этом патологоанатомические описания представляли регионарный энтерит, связанный с атипичным ЯК [31], но это описание появилось спустя несколько лет после публикации статьи Н. Lockhart-Mummery и В. Morson [27].

Хирургическое лечение

Малоинвазивная хирургия стала общепринятым методом хирургического лечения пациентов с БК. Первые представления клиницистов предполагали, что единственным средством «излечения» от этого заболевания могло быть только хирургическое вмешательство. Однако появление стероидной терапии и новых антибиотиков сыграло важную роль в улучшении ведения этих пациентов. Тем не менее совершенствование эндоскопической и лучевой диагностики, внедрение чрескожного дренирования абсцессов и совершенствование хирургических методов лечения пациентов с БК, в частности стриктур кишечника и их пластики на коротких, узких сегментах кишечника при «фиброзной» и стриктурирующей БК, стали играть важную роль в практической деятельности хирургов, оперирующих пациентов с ВЗК [32–38].

Осведомленность медицинского сообщества о БК продолжала расти. J. Kantor описал классический рентгенографический признак «струны», Bissell представил первое сообщение об илеите в сочетании с периректальным свищем [39, 40]. Вовлечение в воспалительный процесс двенадцатиперстной кишки задокументировано С. Gottlieb и S. Alpert, а J. Ross описал поражение желудка при БК [41]. R. Franklin и S. Taylor в 1950 г. описали воспалительные изменения пищевода, а в 1969 г. появились данные о поражении полости рта, что дополнило представление о том, что гранулематозное ВЗК является заболеванием, поражающим весь ЖКТ [42–45].

Список сокращений

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

Что дальше?

Мир узнал о существовании БК в июне 1956 г., когда президент Эйзенхауэр перенес операцию посреди ночи по поводу острой кишечной непроходимости, возникшей как осложнение длительно протекающей БК, диагностированной незадолго до этого. Эта, а также другие операции президента и история его болезни хорошо описаны в хирургической литературе [46].

В настоящее время за период с 2000 до 2022 г. поиск в Medline показывает 45 963 статьи только на тему БК, что подтверждает актуальность научных исследований в этой области медицины.

Произошли важные изменения в подходах к лечению БК. В хирургическом лечении при рефрактерном или осложненном течении заболевания от тотального удаления кишки перешли к органосохраняющим операциям. Медикаментозная терапия эволюционировала к узконаправленным таргетным препаратам, вселяющим надежду на дальнейшее преодоление многочисленных разнообразных клинических проявлений болезни.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследований и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

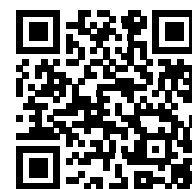
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга: монография. Серия «Библиотека врача». М.: ВИТА-ПРЕСС, 2017 [Khatkov IE, Parfenov AI, Knyazev OV, et al. *Vospalitel'nye zaboolevaniia kishechnika v praktike terapevta i khirurga*. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94. DOI:10.1053/j.gastro.2011.01.055.
- Белоусова Е.А. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. М.: Миклош, 2008; с. 8–25 [Belousova EA. Epidemiologiia vospalitel'nykh zaboolevaniia kishechnika. V kn.: Nespetsificheskie vospalitel'nye zaboolevaniia kishechnika. Pod red. GI Vorob'yeva, IL Khalifa. Moscow: Miklosh, 2008; p. 8–25 (in Russian)].
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–63 [Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, et al. Social, Demographic and Clinical Features of Inflammatory Bowel Disease in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–63 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):72–9 [Knyazev OV, Schkurko TV, Kagramanova AV, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. Current state of problem (literature review). *Dokazatel'naiia gastroenterologia*. 2020;9(2):72–9 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro2020902172

6. Alexander-Williams J. Historical review. In: Inflammatory bowel diseases. 3rd ed. Ed. RB Alan, JM Rhodes, SB Hanauer, et al. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983; p. 3-12.
7. Morgagni GB. Seat and Causes of Diseases. Book 111, Letter XXXI, Article 2. Published under the auspices of the Library of the New York Academy of Medicine, New York, Hafner Publishing, 1960;2; p. 64.
8. Combe C, Saunders W. A singular case of stricture and thickening of the ileum. *Medical Transactions of the Royal College of Physicians London*. 1813;4:16-21.
9. Fielding J. Crohn's disease in London in the latter half of the nineteenth century. *Ir J Med Sci*. 1984;153214-220.
10. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. *JAMA*. 1932;99:1323-8. *Mt. Sinai J Med*. 2000;67263-268.
11. Harris F, Bell G, Brunn H. Chronic cicatrizing enteritis: Regional ileitis (Crohn): A new surgical entity. *Surg Gynecol Obstet*. 1933;57637445.
12. Colp R. A. Case of non-specific granuloma of the terminal ileum and cecum. *Surg Clin North Am*. 1934;14443449.
13. McCallum D, Gray W. Metastatic Crohn's disease. *Br J Dermatol*. 1976;95:551-4.
14. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine*. 1976;55:401-12.
15. Harris F, Bell G, Brunn H. Chronic cicatrizing enteritis: Regional ileitis (Crohn): A new surgical entity. *Surg Gynecol Obstet*. 1933;57637445.
16. Schwartz (Schwartz SI. Delving into a discovery [editorial]). *Contemporary Surgery*. 1981;18:9.
17. Armitage G, Wilson M. Crohn's disease: A survey of the literature and a report on 34 cases. *Br J Surg*. 1950;38:182-93.
18. Berg AA. An operative procedure for right-sided ulcerative colitis. *Ann Surg*. 1936;1041019-23.
19. Ginzburg L, Oppenheimer GD. Non-specific granulomata of the intestines (inflammatory tumors and strictures of the intestines). *Ann Surg*. 1933;98:1046-62.
20. Dalziel TK. Chronic interstitial enteritis. *BMJ*. 1913;2:1068-70.
21. Lilienthal H. Extirpation of the entire colon, the upper portion of the sigmoid flexure, and four inches of the ileum for hyperplastic colitis. *Ann Surg*. 1903;37616417.
22. Moschcowitz E, Wilensky A. Non-specific granulomata of the intestine. *Am J Med Sci*. 1923;166:486-66.
23. Wilks S, Moxon W. In Lectures on pathological anatomy. London, Churchill Livingstone, 1875.
24. Bagen J, Weber H. Regional migratory chronic ulcerative colitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1930;50:964-72.
25. Crohn B, Rosenak B. A combined form of ileitis and colitis. *JAMA*. 1936;106:1-7.
26. Wells C. Ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ann R Surg Engl*. 1952;11:105-20.
27. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut*. 1960;1:87-105.
28. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci*. 1925;170:220-8.
29. Lewisohn R. Segmental enteritis. *Surg Gynecol Obstet*. 1938;66215-222.
30. Otani S. Pathology of regional enteritis and regional enterocolitis. *Mt Sinai J Med*. 1955;22147-58.
31. Aufses AH Jr., Krel I. Ileostomy for granulomatous ileocolitis. *Ann Surg*. 1971;173:91-6.
32. Ginzburg L. Operative procedures upon the small intestine. In *The Surgical Technique of Dr. A.A. Berg: A Tribute to Forty Years' Service at the Mount Sinai Hospital*. New York: Mount Sinai Hospital, 1934; p. 28-43.
33. Greenstein AJ, Sachar DR, Pucillo A, et al. Cancer in Crohn's disease after diversionary surgery: A report of seven carcinomas occurring in excluded bowel. *Am J Surg*. 1978;135:86-90.
34. Slater G, Krel I, Aufses AH Jr. Temporary loop ileostomy in the treatment of Crohn's disease. *Ann Surg*. 1978;188706709.
35. Katariya RN, Sood S, Rao PG. Strictureplasty for tubercular strictures of the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1977;64496.
36. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, et al. How safe is strictureplasty in the management of Crohn's disease? *Am J Surg*. 1996;171:5740.
37. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, et al. Reoperative rates for Crohn's disease following strictureplasty: Long-term analysis. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1199-203.
38. Stebbing J, Jewell DP, Kettlewell MG, et al. Recurrence and reoperation after strictureplasty for obstructive Crohn's disease: Long term results. *Br J Surg*. 1995;82:1471-4.
39. Kantor J. Regional (terminal) ileitis: Its roentgen diagnosis. *JAMA*. 1934;103:2016-21.
40. Bissell AD. Localized chronic ulcerative ileitis. *Ann Surg*. 1934;99:957-66.
41. Gottlieb C, Alpert S. Regional jejunitis. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med*. 1937;38:881-3.
42. Franklin R, Taylor S. Nonspecific granulomatous (regional) esophagitis. *J Thorac Surg*. 1950;19292-7.
43. Dudeney T. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med*. 1969;621237.
44. Dunne W, Cooke W, Allen R. Enzymatic and morphometric evidence for Crohn's disease as a diffuse lesion of the gastrointestinal tract. *Gut*. 1977;18:290-4.
45. Goodman M, Skinner J, Truelove S. Abnormalities in the apparently normal small bowel mucosa in Crohn's disease. *Lancet*. 1976;1:275-8.
46. Heaton L, Ravdin IS, Blades B, et al. President Eisenhower's operation for regional enteritis: A footnote to history. *Ann Surg*. 1964;159:661-6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2022



OMNIDOCTOR.RU