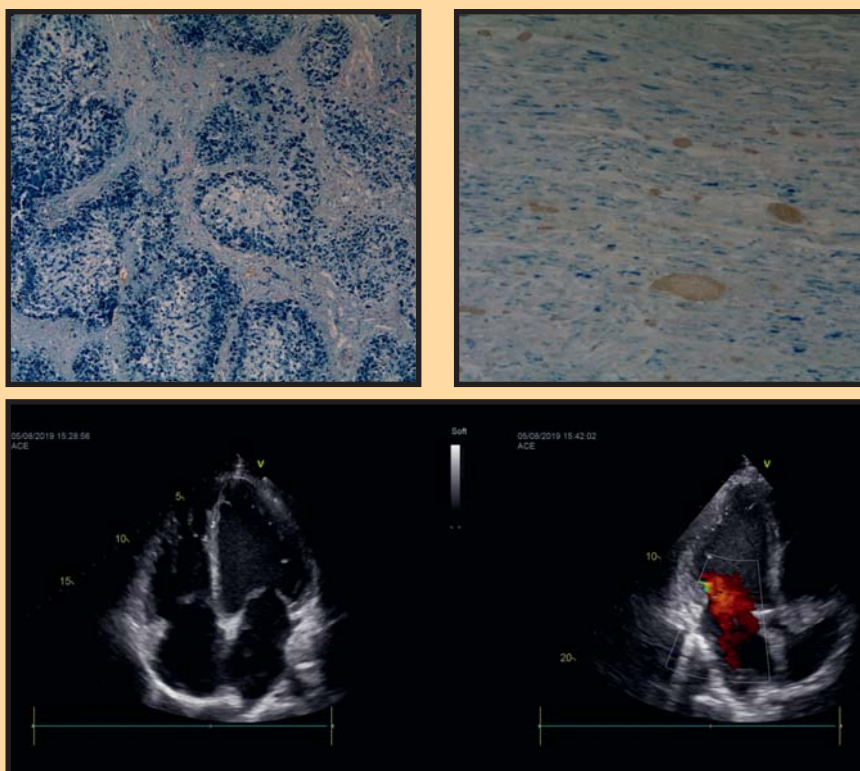




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Первичный гемохроматоз. Пояснения на с. 64–73
Primary haemochromatosis. See pp. 64–73



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА НА 2021 ГОД

МЕРОПРИЯТИЕ	ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО И ФОРМА ПРОВЕДЕНИЯ
 Образовательная программа «Вебинары РГА»	Два раза в неделю: вторник и четверг, 15.00 мск	Онлайн
XXXVIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Желудок 2021. Метаболическая организация функций желудка»	4 февраля	Онлайн
119 Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	23–25 апреля	Онлайн
XXXIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2021. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящей системы»	3 июня	Онлайн
Конгресс Европейского общества нейрога- строэнтерологии и моторики «NeuroGASTRO 2021»	2-4 сентября	Бухарест, Румыния
XL Всероссийская научно-практическая моно- тематическая конференция «Пищевод 2021»	16 сентября	Онлайн
Объединенная Европейская гастроэнтероло- гическая неделя	2–6 октября	Вена, Австрия
XXVII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	18–20 октября	Онлайн
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Октябрь–ноябрь (дата проведения будет уточнена)	Онлайн
XLI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2021»	2 декабря	Онлайн

www.gastro.ru

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 1 • Том 31 • 2021

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,
Студёный проезд, 4-2-37,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru
127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+79031926919

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук
Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-
страняются по лицензии
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография
ООО «Пресс Бюро», 127015,
Москва, ул. Масловка Н., 3

Тираж: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2021

Подписано в печать: 28.02.2021

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <https://mcbrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последиplomного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Павлов Чавдар Савов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC

127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

Frequency: Bi-monthly

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

Editorial office;

editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,

Studeniy passage, 4-2-37

127282, Moscow, PO box 84

(for correspondence)

+79031926919

The Journal is included into the
Higher Attestation Commission
(HAC) of the Ministry of
Education and Science of
the Russian Federation list
of leading peer per-reviewed
scientific journals and
periodicals recommended for
publishing the basic research
results of doctor theses

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed
under Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Printed: «Press-Bureau» LLC,
127015, Moscow,
Maslovka N., 3

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2021

Signed to print: 28.02.2021

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Giovanni Casazza — PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

<i>С.Н. Бацких</i> Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие?	7
<i>А.А. Якупова, С.Р. Абдулхаков, Р.К. Залялов, А.Г. Сафин, Р.А. Абдулхаков</i> Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы	20

Оригинальные исследования

<i>В.П. Ковязина, К.Л. Райхельсон, М.К. Прашнова, Е.В. Пазенко, Л.К. Пальгова, Э.А. Кондрашина</i> Частота выявления стеатоза и фиброза печени у жителей Санкт-Петербурга при применении методов транзитной эластографии и оценки контролируемого параметра затухания ультразвука	31
<i>Ю.В. Хоронько, М.А. Козыревский, А.В. Дмитриев, А.А. Волохова, Г.Ю. Спириденко, К.Р. Богомолова</i> Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в схеме лечения пациентов с рефрактерным асцитом цирротического генеза	39

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

<i>А.А. Шептулин, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова</i> Современные возможности применения пантопразола для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний	47
<i>К.В. Ивашкин, В.Р. Гречишников, М.С. Решетова, В.Т. Ивашкин</i> Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания	54

Клинические наблюдения

<i>М.И. Гоник, М.С. Жаркова, О.Ю. Киселева, Е.В. Березина, Ш.А. Ондос, Ю.В. Лернер, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин</i> Пациент 50 лет с впервые выявленным гемохроматозом в терминальной стадии	64
<i>А.И. Долгушина, А.О. Хихлова, Е.Р. Олевская, О.В. Науменко, С.Ю. Белоусов</i> Гетеротопия слизистой оболочки желудка в шейном отделе пищевода: клинические наблюдения	74

Клинические рекомендации

<i>Й-М Лёр, У Бойерс, М Вуясинович, Д Альваро, Й Б Фрекьер, Ф Ботгрид, Г Капурсо, Э Л Калвер, Э Де Мадария, Э Делла-Торре, З Дефлетсен, Э Домингес-Муньос, П Чубковски, Н Эвальд, Л Фрулони, Н Губергриц, Д Г Думан, Т Хакерт, Х Иглесиас-Гарсия, Н Карталис, А Лаги, Ф Ламмерт, Ф Линдгрэн, А Охлобыстин, Г Орачж, А Парнички, Р М П Муцелли, В Ребур, Й Розендаль, Н Шлейниц, А Шнайдер, Э ФХ ван Боммель, К С Вербеке, М П Вульерма, Х Витт; и рабочая группа UEG по разработке рекомендаций Европейские рекомендации по IgG4-ассоциированным заболеваниям в гастроэнтерологии — рекомендации UEG и SGF, основанные на доказательствах</i>	80
---	----

Contents

Reviews

<i>Sergey N. Batskikh</i> Resolved Hepatitis B: Achieved or Imaginary Wellbeing?	7
<i>Alina A. Iakupova, Sayar R. Abdulkhakov, Ramil K. Zalyalov, Ayrat G. Safin, Rustam A. Abdulkhakov</i> Intestinal Permeability Assays: a Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology	20

Original articles

<i>Veronika P. Kovyazina, Karina L. Raikhelson, Maria K. Prashnova, Ekaterina V. Pazenko, <u>Ludmila K. Palgova</u>, Elina A. Kondrashina</i> Detectability of Liver Steatosis and Fibrosis with Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter in Residents of St. Petersburg	31
<i>Yuriy V. Khoronko, Michail A. Kozyrevskiy, Andrey V. Dmitriev, Anna A. Volokhova, Galina Yu. Spiridenko, Kristina R. Bogomolova</i> Transjugular Portosystemic Shunting in Refractory Cirrhotic Ascites	39

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Arkadiy A. Sheptulin, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova</i> Current Potential of Pantoprazole in Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases	47
<i>Konstantin V. Ivashkin, Vasilisa R. Grechishnikova, Maria S. Reshetova, Vladimir T. Ivashkin</i> Irritable Bowel and Bacterial Overgrowth Syndromes: a Bacterial Link Hypothesis of Functional Disease	54

Clinical Observations

<i>Maxim I. Gonik, Maria S. Zharkova, Olga Yu. Kiseleva, Elena V. Berezina, Shauki A. Ondos, Yulia V. Lerner, Evgeniya A. Kogan, Vladimir T. Ivashkin</i> Primary Terminal Haemochromatosis in a 50 Year-Old Patient	64
<i>Anastasia I. Dolgushina, Alina O. Khikhlova, Elena R. Olevskaya, Olga V. Naumenko, Stanislav Yu. Belousov</i> Heterotopic Gastric Mucosa in Cervical Oesophagus: Clinical Observations	74

Clinical guidelines

<i>J-Matthias Löhr, Ulrich Beuers, Miroslav Vujasinovic, Domenico Alvaro, Jens Brøndum Frøkjær, Frank Buttgerit, Gabriele Capurso, Emma L Culver, Enrique de-Madaria, Emanuel Della-Torre, Sönke Detlefsen, Enrique Dominguez-Muñoz, Piotr Czubkowski, Nils Ewald, Luca Frulloni, Natalya Gubergrits, Deniz Guney Duman, Thilo Hackert, Julio Iglesias-Garcia, Nikolaos Kartalis, Andrea Laghi, Frank Lammert, Fredrik Lindgren, Alexey Okhlobystin, Grzegorz Oracz, Andrea Parniczky, Raffaella Maria Pozzi Mucelli, Vinciane Rebours, Jonas Rosendahl, Nicolas Schleinitz, Alexander Schneider, Eric FH van Bommel, Caroline Sophie Verbeke, Marie Pierre Vullierme, Heiko Witt and the UEG guideline working group</i> European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations	80
---	----



Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие?

С.Н. Бацких¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: оценить клиническое значение перенесенного вирусного гепатита В (ПГВ).

Основные положения. Для ПГВ характерно сохранение ДНК вируса в организме (включая внутрипеченочную cccDNA и интегрированную ДНК). Возможное сохранение персистенции вируса в гепатоцитах пациента, перенесшего гепатит В, создает потенциальную угрозу передачи инфекта через гемотрансфузии, трансплантацию органов и гемодиализ. Скрытое течение вирусной инфекции у лиц с ПГВ может служить основой для ее реактивации на фоне иммуносупрессивной или химиотерапии. При хронических заболеваниях печени различной этиологии наличие ПГВ у пациента в анамнезе значительно повышает риск цирроза и рака печени. Имеющиеся данные об ассоциации ПГВ с аутоиммунными заболеваниями печени и внепеченочным раком органов желудочно-кишечного тракта нуждаются в тщательном изучении для подтверждения возможной роли вируса гепатита В в генезе этих заболеваний.

Заключение. Несмотря на наблюдающееся при ПГВ исчезновение клинических и лабораторных признаков острого или хронического заболевания, клиренс HBsAg и снижение до неопределяемого уровня ДНК ВГВ в крови, это не всегда означает окончательное разрешение проблемы. Идентификация ПГВ у условно здоровых лиц и пациентов с различными хроническими заболеваниями способствует более точному определению глобального прогноза, позволяет уменьшить риск передачи вируса и предотвратить реактивацию инфекции.

Ключевые слова: перенесенный гепатит В, латентная ВГВ-инфекция, anti-HBc, реактивация, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-7-19>

Resolved Hepatitis B: Achieved or Imaginary Wellbeing?

Sergey N. Batskikh¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Aim. Assessment of the clinical impact of previous hepatitis B infection (PHB).

Key points. PHB is characterized by the presence of viral DNA in the organism (including intrahepatic cccDNA and integrated DNA). Possible virus persistence in the PHB patient's hepatocytes potentiates the agent transmission risk via haemotransfusion, organ transplantation and haemodialysis. Occult HBV infection in PHB individuals can reactivate at background immunosuppressive or chemotherapies. PHB with chronic liver diseases of various aetiology significantly rises the risk of cirrhosis and hepatic cancer. The PHB association with autoimmune liver diseases and extrahepatic gastrointestinal cancer needs a careful research to confirm the possible involvement of hepatitis B virus in morbid genesis.

Conclusion. No clinical signs of acute or chronic disease, HBsAg clearance and negative viral DNA load in blood of PHB individuals do not necessarily imply a complete disease eradication.

PHB elicitation improves accuracy of the overall prognosis, reduces the virus transmission risk and prevents the reactivation of HBV infection.

Keywords: previous hepatitis B, resolved hepatitis B, occult HBV infection, anti-HBc, reactivation, cirrhosis, hepatocellular carcinoma

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Batskikh S.N. Resolved Hepatitis B: Achieved or Imaginary Wellbeing? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-7-19>

Вирус гепатита В (ВГВ) — глобально распространенный патогенный гепатотропный вирус, представляющий серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире.

Несмотря на значительное снижение числа новых случаев ВГВ-инфекции у детей, достигнутое благодаря программам вакцинации, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, хроническим гепатитом В (ХГВ) в мире больны не менее 257 миллионов человек, а перенесли ВГВ-инфекцию более 2 миллиардов жителей Земли [1, 2].

ХГВ — опасное для жизни человека заболевание, которое без медицинского вмешательства нередко может заканчиваться циррозом и раком печени. Клиническое значение перенесенного ранее вирусного гепатита В до конца не установлено.

Как известно, со временем у части пациентов спонтанно или в результате противовирусной терапии (ПВТ) происходит разрешение острого или хронического заболевания, вызванного ВГВ. Это состояние, сопровождающееся клиренсом HBsAg (с появлением anti-HBs или без них), снижением ДНК ВГВ в крови до неопределяемого уровня, нормализацией биохимических показателей крови, исчезновением клинических и гистологических признаков гепатита, называют разрешившейся (resolved) или перенесенной ВГВ-инфекцией (past infection) [3].

В связи с тем что данное состояние не является необратимым и не всегда означает окончательный исход заболевания, «перенесенная ВГВ-инфекция» или «перенесенный гепатит В» (ПГВ) представляются более удачными терминами для его обозначения.

Достоверным признаком ПГВ является наличие в крови антител к HBcAg вируса — anti-HBc (IgG). Эти антитела появляются через несколько недель в ответ на внедрение вируса в организм и обычно сохраняются пожизненно, независимо от того, разрешилась ВГВ-инфекция или стала хронической [4–6]. Поэтому анти-HBc (выявляющиеся и после исчезновения всех других маркеров) являются надежным доказательством имевшего места контакта с вирусом.

ПГВ, характеризующийся исчезновением признаков острого или хронического заболевания, обычно отождествляется клиницистами с разрешением проблемы. Однако в последнее время появляется все больше оснований полагать, что это благополучие является мнимым, а под маской ПГВ могут скрываться вовсе не доброкачественные состояния.

Жизненный цикл ВГВ и иммунопатогенез

Характерными особенностями ВГВ, относящегося к семейству *Hepadnaviridae*, являются его

гепатотропность, малый (42 нм) размер вирусной частицы, небольшой (3200 нуклеотидов) и компактный, но весьма информационно емкий геном.

Частично двухцепочечная ДНК ВГВ имеет 4 открытые рамки считывания (P, S, C и X), кодирующие 7 вирусных белков: Pol/RT (полимераза, специализированная обратная транскриптаза), PreS1/PreS2/HBsAg (большой, средний и малый гликопротеины оболочки), preCore (HBeAg, секретируемый димерный белок), Core (HBcAg, белок нуклеокапсида), X (HBx-белок) [7, 8].

Жизненный цикл вируса на сегодня неплохо изучен. Знание его нюансов способствует пониманию молекулярных основ различных форм течения ВГВ-инфекции.

После попадания вируса в гепатоцит посредством взаимодействия HBsAg с особым функциональным рецептором (котранспортирующим полипептидом) оболочки (NTCP) нуклеокапсид ВГВ проникает в ядро клетки для высвобождения генома. В ядре гепатоцита частично двухцепочечная кольцевая ДНК (rcDNA) превращается в особую стабильную структуру — ковалентно-замкнутую кольцевидную ДНК (cccDNA), которая служит шаблоном для транскрипции мРНК с последующей трансляцией вирусных белков и является основой репликации ВГВ.

Одновременно с активной репликацией, практически сразу после инфицирования ВГВ, начинается происходить интеграция ДНК вируса в геном хозяина [9]. Этот десятилетиями продолжающийся процесс вовсе не безобиден. Интегрированные участки генома ВГВ, хотя и не участвуют в его репликации, могут служить резервуаром для транскрипции вирусных белков и способствовать канцерогенезу даже на ранней стадии хронической ВГВ-инфекции [10, 11].

Иммунный ответ организма на контакт с ВГВ включает врожденную и адаптивную (гуморальную и клеточную) составляющие. Врожденный ответ выполняет триггерную функцию, запуская иммунные реакции. Адаптивный иммунитет противостоит распространению вируса с помощью В-клеток, продуцирующих специфические вирус-нейтрализующие антитела (анти-HBs), а также функциональных Т-клеток, экспрессирующих противовирусные цитокины [6].

Точные механизмы элиминации ВГВ (избавления гепатоцитов от cccDNA) неизвестны. Установлено, что активированные Т-клетки могут вызывать цитотоксический ответ, приводящий к разрушению инфицированных гепатоцитов. Кроме того, нецелоститетская замена инфицированных гепатоцитов (с утратой cccDNA) возможна путем их пролиферации через промежуточную стадию образования овальных клеток-предшественников [7].

Происходящее со временем уменьшение количества репликативно-компетентной cccDNA

в гепатоцитах приводит к снижению уровня транскрипции РНК ВГВ, последующей трансляции и экспрессии белков вируса [12, 13].

Длительная низкоуровневая репликация со слабой экспрессией белков ВГВ может привести к значительному снижению (вплоть до клиренса) его основного антигена — HBsAg. Такую особую форму ВГВ-инфекции, характеризующуюся наличием репликативно-компетентной ДНК ВГВ (сccDNA) в печени и/или ДНК ВГВ в крови при отрицательном результате теста на HBsAg (выполненного доступным методом), называют скрытой, или латентной (occult), ВГВ-инфекцией [14].

При явной и латентной ВГВ-инфекции наблюдаются существенные различия в продуктивности вирусной репликации [14].

Эффективность защитных механизмов организма, вероятно, связана с продолжительностью взаимодействия иммунной системы с антигенами вируса, поскольку HBsAg-негативная форма обычно наблюдается на позднем этапе течения хронической ВГВ-инфекции.

Естественное течение ВГВ-инфекции

При острой ВГВ-инфекции к исходу первого месяца после заражения первым из серологических маркеров вируса в крови больного появляется HBsAg, к которому (спустя 1–2 недели) добавляются антитела к HBcAg классов IgM и IgG. В отличие от анти-HBc IgG (сохраняющихся десятилетиями), анти-HBc IgM исчезают примерно через 32 недели после заражения. В случае быстрого клиренса HBsAg (без появления антител к нему) анти-HBc IgM могут являться единственным маркером острой ВГВ-инфекции.

При разрешении острого гепатита В обычно наблюдается исчезновение анти-HBc IgM и HBsAg (с появлением антител к нему). В случае хронизации процесса HBsAg длительно сохраняется, а анти-HBc IgM в низком титре могут появляться в крови у некоторых пациентов в периоды обострения ХГВ [5, 15].

Хроническая ВГВ-инфекция — динамичный процесс, отражающий взаимодействие вируса с иммунной системой организма. В естественном течении этого процесса условно выделяют пять основных фаз (не всегда последовательно сменяющих одна другую) [16]: I — HBeAg-позитивная хроническая инфекция; II — HBeAg-позитивный хронический гепатит; III — HBeAg-негативная хроническая инфекция; IV — HBeAg-негативный хронический гепатит; V — HBsAg-негативная фаза (рис. 1).

Латентная ВГВ-инфекция (ЛВИ) выявляется в финальную (пятую) фазу естественного течения ХГВ. Кроме отсутствия в крови HBsAg для нее характерно наличие сccDNA в гепатоцитах. Пациенты

в этой фазе обычно имеют нормальные показатели АЛТ и очень низкую нагрузку ДНК ВГВ в крови (как правило, не превышающую 200 МЕ/мл). Вследствие гепатотропности ВГВ его ДНК при ЛВИ чаще можно выявить не в сыворотке крови, а в ткани печени. Несмотря на то, что в этот период активность гепатита, как правило, минимальна, а фиброз не прогрессирует, у благополучных (на первый взгляд) пациентов могут выявляться тяжелые фиброзные изменения в печени, сформировавшиеся на более ранних этапах заболевания.

Выделяют серопозитивный и серонегативный варианты ЛВИ. Серопозитивный характеризуется наличием антител к HBcAg (anti-HBc) и/или к HBsAg (anti-HBs). При серонегативном варианте антитела к антигенам ВГВ полностью отсутствуют [14].

Поскольку HBsAg является наиболее иммунногенным компонентом ВГВ, антитела к нему обычно появляются на самых ранних сроках заболевания и могут сохраняться пожизненно. Лица с серонегативным вариантом составляют небольшую часть от общего числа пациентов с ЛВИ.

Постоянный синтез anti-HBc поддерживается сccDNA, которая может длительно персистировать после острой или хронической ВГВ-инфекции (разрежившейся самостоятельно или в результате ПБТ). Происходящее со временем снижение репликативной активности ВГВ и уменьшение содержания сccDNA в гепатоцитах ведет к снижению продукции anti-HBc и их количества в крови [17].

Уровень anti-HBc меняется в зависимости от фазы хронической ВГВ-инфекции, ассоциирован с активностью гепатита, риском реактивации при проведении ритуксимаб-содержащей химиотерапии и отличается при разных HBsAg-негативных состояниях [17–19]. Очевидно, титр anti-HBc прямо отражает количество HBcAg, продуцируемого сccDNA, и ответ на это иммунной системы организма.

Наличие или отсутствие anti-HBs у пациента с ПГВ также имеет большое клиническое значение. По имеющимся данным, нельзя исключить ингибирующее влияние anti-HBs на скрытую репликацию ВГВ, снижающее риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [20].

Кроме того, анти-HBs-позитивные пациенты, получающие химиотерапию по поводу злокачественных гематологических новообразований, и больные ревматоидным артритом, получающие ритуксимаб (без противовирусной профилактики), имеют меньший риск реактивации ВГВ-инфекции [21, 22].

Исчезновение anti-HBs после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или почки у пациентов с разрежившейся ВГВ-инфекцией может являться предиктором ее реактивации [23–26].

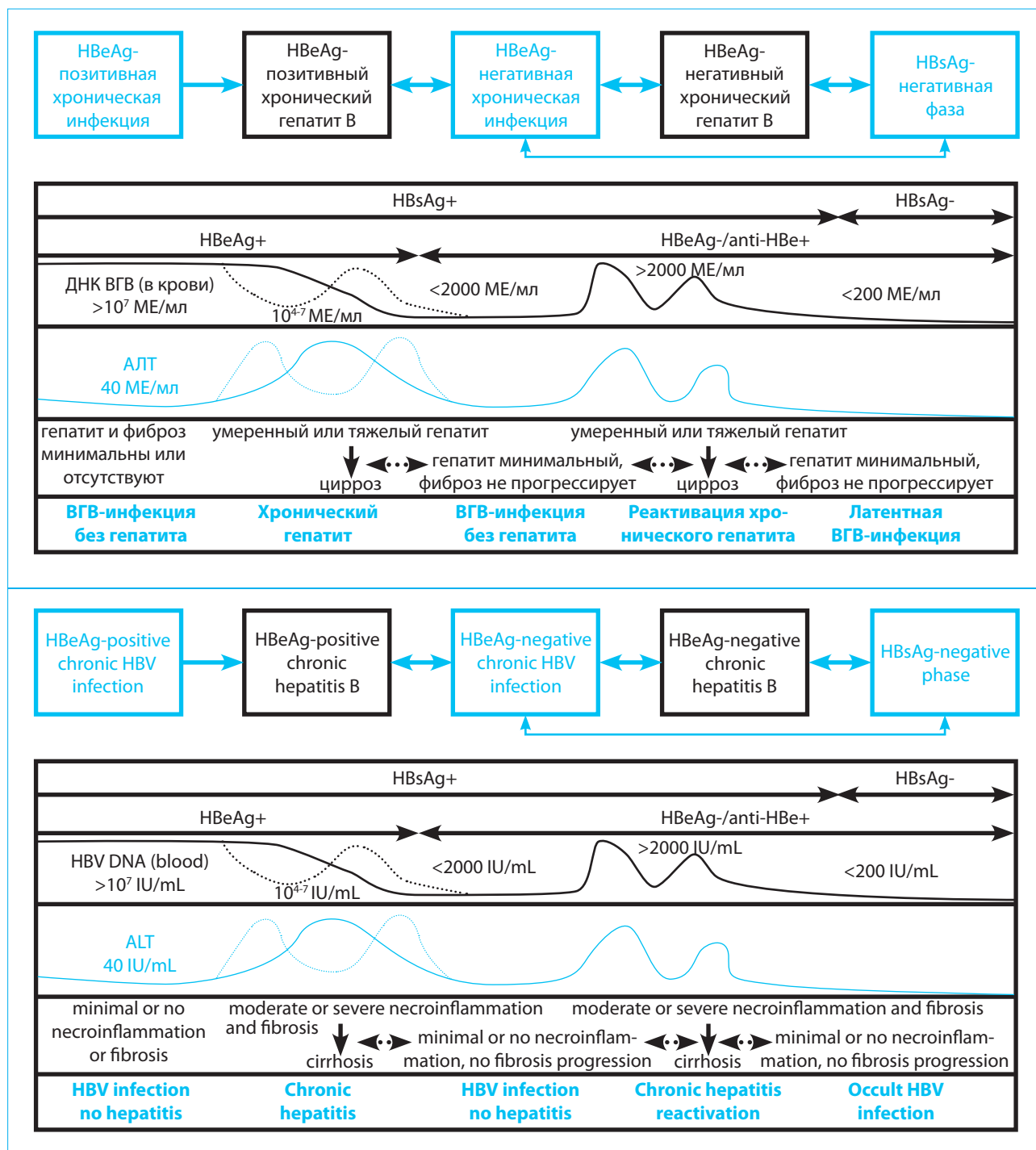


Рис. 1. Фазы естественного течения хронической ВГВ-инфекции
Fig. 1. The phases of chronic HBV infection

Все эти факты указывают на целесообразность отражения наличия или отсутствия anti-HBs у пациента при классификации ПГВ.

В марте 2019 г. в рамках второй конференции, посвященной определению конечных точек лечения гепатита В, экспертами Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Европейской ассоциации по изучению печени было решено сохранить термин «функциональное

излечение» (functional cure) в качестве основной цели противовирусной терапии (ПВТ). Указанным термином предложено обозначать состояние, характеризующегося устойчивым клиренсом HBsAg (на основе анализов с нижним пределом обнаружения ~ 0,05 МЕ/мл) с anti-HBs-сероконверсией или без нее и неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке после завершения курса лечения. Выделено 2 формы функционального излечения (идеалистичное

и реалистичное) в качестве клинических исходов острого и хронического гепатита В соответственно.

«Стерилизующее излечение» (sterilizing cure) от ВГВ-инфекции, характеризующееся неопределяемым уровнем HBsAg в сыворотке сочетании с отсутствием в организме ДНК ВГВ (включая внутрипеченочную cccDNA и интегрированную вирусную ДНК), признано недостижимым в ближайшем будущем. Указано, что данное состояние может наблюдаться у пациента, который никогда не был инфицирован.

Экспертами были отвергнуты термины «ремиссия», «разрешившаяся инфекция» и «устойчивый вирусологический ответ», предложенные в качестве альтернативы определению «функциональное излечение» [27].

Одобренная номенклатура представляется далеко не бесспорной.

С одной стороны, с предложенными характеристиками «стерилизующего излечения» трудно не согласиться. Только очищение организма от структур, способных служить матрицей для синтеза новых вирионов или отдельных белков ВГВ, можно ассоциировать с окончательным решением проблемы и признать идеальным исходом естественного течения ВГВ-инфекции или курса противовирусной терапии.

С другой стороны, непонятно, в чем смысл «клинического сценария», приведенного экспертами в указанном руководстве, подразумевающего «стерилизующее излечение» от гепатита В лица, которое «никогда не было инфицировано» данным вирусом?

По мнению автора, несмотря на то, что существующими средствами добиться эрадикации cccDNA и интегрированных фрагментов генома вируса, к сожалению, действительно невозможно, это должно быть обозначено в качестве глобальной цели для будущих вариантов терапии.

Кроме того, отсутствие акцента на наличие anti-HBs-сероконверсии при определении «функционального излечения» существенно уменьшает практическую направленность данного термина.

Хорошо известно, что, несмотря на клиренс HBsAg и неопределяемый уровень ДНК ВГВ в сыворотке, у пациентов сохраняются риски развития ГЦК и реактивации ВГВ-инфекции. При этом, как установлено, указанные риски существенно ниже у anti-HBs-позитивных больных (по сравнению с anti-HBs-негативными) [20–26].

Учитывая эти факты, очевидно, что в случае достижения клиренса HBsAg и неопределяемого уровня ДНК ВГВ в сыворотке, все-таки более корректно вести речь не об «излечении», а о «разрешении инфекции». При этом в названии формы важно отражать наличие сероконверсии по HBsAg, что позволит лучше оценивать риск неблагоприятных событий.

Так «функциональным разрешением» правильной было бы называть перенесенную инфекцию с клиренсом HBsAg без anti-HBs-сероконверсии, а форму ПГВ с клиренсом HBsAg и наличием anti-HBs (ассоциированную с более низким риском развития ГЦК и реактивации инфекции) лучше обозначать как «иммунное разрешение». Как «функциональное», так и «иммунное» разрешение могут являться результатом естественного течения ВГВ-инфекции или курса противовирусной терапии. Предлагаемая классификация ПГВ представлена в таблице 1.

По сути, «функциональное» и «иммунное» разрешение, представляют собой разновидности ЛВИ. Эти состояния, вероятно, можно более точно дифференцировать не только на основании наличия, но и титра anti-HBs. Однако, для определения титра anti-HBs, ассоциированного с минимальными рисками неблагоприятных событий, необходимы дальнейшие исследования.

Таблица 1. Формы перенесенного гепатита В

Table 1. Forms of previous hepatitis B

	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBV DNA (в крови), МЕ/мл HBV DNA (blood), IU/ mL	cccDNA	HBV DNA (интегри- рованная) HBV DNA (integrated)
Функциональное разрешение Functional cure	—	—	+	< 200	+	+
Иммунное разрешение Immune cure	—	+	±	< 200	+	+
Полное (стерили- зующее) излечение Sterilizing cure	—	±	±	—	—	—

Клиническое значение перенесенного гепатита В

Несмотря на то что ПГВ потенциально менее опасен для пациента, чем острое или хроническое ВГВ-ассоциированное заболевание, и ЛВИ (независимо от формы), и состояние полного разрешения

(без активной репликации ВГВ) могут иметь серьезные клинические последствия.

Передача латентной ВГВ-инфекции

Прежде всего ЛВИ представляет потенциальную угрозу передачи вируса через гемотрансфузии,

Таблица 2. Распространенность маркеров ВГВ у HBsAg-негативных доноров крови

Table 2. Prevalence of HBV markers in HBsAg-negative blood donors

Регион мира Geographic region	Страна Country	anti-HBc, %	ДНК ВГВ, % (у anti-HBc- позитивных) HBV DNA, % (in anti-HBc-positive)
Европа Europe	Великобритания [28] UK [28]	0,56	0
	Германия [29] Germany [29]	0,22	0,12
	Греция [30] Greece [30]	4,25	0
	Италия [31] Italy [31]	4,85	4,86
	Россия [32] Russia [32]	7,86	4,6
Южная Азия South Asia	Индия [33] India [33]	9,19	0,15
	Пакистан [34] Pakistan [34]	17,8	2,9
Западная Азия West Asia	Турция [35] Turkey [35]	20,0	0
	Иран [36] Iran [36]	9,98	0,4
	Саудовская Аравия [37] Saudi Arabia [37]	2,3	8,6
Восточная Азия East Asia	Южная Корея [38] South Korea [38]	13,45	0,12
	Китай [39] China [39]	47,4	2,86
Северная Африка North Africa	Ливия [40] Libya [40]	10,8	7,4
	Египет [41] Egypt [41]	16,6	17,2
Центральная Африка Central Africa	Камерун [42] Cameroon [42]	48,7	2,3
Западная Африка West Africa	Нигерия [43] Nigeria [43]	70,5	5,4
Южная Америка South America	Колумбия [44] Colombia [44]	2,17	1,99
	Бразилия [45] Brazil [45]	22,4	2,7
Северная Америка North America	США [46] USA [46]	0,23	0,95
	Канада [47] Canada [47]	1,13	0,52

трансплантацию органов и процедуры гемодиализа.

Частота выявления суррогатного маркера ЛВИ (anti-HBc) у HBsAg-негативных доноров крови сильно различается в зависимости от географического региона мира (табл. 2).

В России (по нашим данным) примерно у 8% доноров крови (демонстрирующих отрицательные результаты тестов на HBsAg, антитела к ВИЧ и вирусу гепатита С) могут выявляться anti-HBc, а почти 5% из них имеют в крови ДНК ВГВ [32].

Учитывая возможность передачи ВГВ от HBsAg-негативного, anti-HBc-положительного донора реципиенту, более 30 лет назад во многих странах введено дополнительное тестирование донорской крови на наличие anti-HBc [48].

Скрининг донорской крови на наличие не только HBsAg, но и anti-HBc, безусловно, повышает безопасность гемотрансфузий, но, очевидно, может иногда приводить к неоправданной потере доноров [49].

Тесты на наличие anti-HBc, обладая довольно высокой чувствительностью, демонстрируют недостаточную специфичность для выявления ЛВИ (особенно в высокоэндемичных по ВГВ-инфекции регионах). Даже при высокой частоте выявления anti-HBc, наблюдающейся в некоторых странах, ДНК ВГВ в anti-HBc-положительных образцах крови обычно обнаруживается относительно редко (табл. 2).

Очевидно, наличие anti-HBc в крови донора не всегда ассоциировано с активной репликацией вируса и риском его передачи реципиенту.

Значительному повышению специфичности рутинного скрининга донорской крови и дополнительному уменьшению риска передачи вируса при гемотрансфузиях способствовало внедрение в практику методов тестирования нуклеиновых кислот (NAT) вирусов (в том числе – ВГВ), обладающих низким порогом детекции. Тем не менее чувствительности этого метода может оказаться недостаточно для выявления потенциально опасных образцов, содержащих очень малое количество ДНК ВГВ.

В настоящее время наиболее высокий уровень безопасности донорской крови может обеспечить ее одновременное исследование на HBsAg, anti-HBc и NAT ВГВ. Такой подход позволяет с высокой вероятностью выявлять не только больных ХГВ, но и находящихся в ранней фазе острой ВГВ-инфекции, а также лиц с ЛВИ (в том числе с серонегативным вариантом).

Снизить затраты на скрининг без ущерба для безопасности донорской крови могло бы исключение из указанного перечня одного из исследований. В странах с низкой распространенностью ВГВ-инфекции вполне достаточной комбинацией, очевидно, является NAT с исследованием

на anti-HBc. В умеренно- и высокоэндемичных регионах предпочтительно сочетание NAT с тестом на HBsAg, позволяющее избежать неоправданной потери доноров.

Доноры органов, перенесшие гепатит В, также могут представлять опасность для реципиентов в плане передачи им вируса и развития гепатита В *de novo* [50]. Риск наиболее высок в случае трансплантации печени от anti-HBc-положительных доноров серонегативным (не имеющим anti-HBs и/или anti-HBc) реципиентам [51].

Рекомендуемый в таких ситуациях прием реципиентом аналогов нуклеоз(т)идов, очевидно, позволяет предотвратить развитие у него явного (HBsAg-положительного) гепатита, но не устраняет риск ЛВИ и диктует необходимость пожизненной ПВТ для профилактики вирусной реактивации на фоне иммуносупрессии [14].

Наряду с реципиентами донорской крови и органов, еще одной особой группой риска инфицирования ВГВ являются пациенты, находящиеся на гемодиализе. Вследствие имеющегося иммунодефицита, ассоциированного с хронической уремией, у них наблюдается выраженное ослабление клеточного ответа, что значительно снижает эффективность вакцинопрофилактики [52], а исследование серологических маркеров ВГВ не всегда позволяет надежно выявлять больных с ЛВИ (если диагностические исследования ограничиваются тестами на anti-HBc и/или HBsAg) [53, 54].

Более иммуногенные вакцины [55] и эффективный скрининг (включающий тесты на ДНК ВГВ), очевидно, могут способствовать снижению распространенности ЛВИ у данной категории больных.

Реактивация латентной ВГВ-инфекции

Важный клинический аспект ЛВИ связан с существующим риском ее реактивации на фоне иммуносупрессивной и/или химиотерапии, развития острого гепатита и смерти от печеночной недостаточности [56].

Реактивацией ВГВ-инфекции у пациентов с ЛВИ считается: 1) серореверсия HBsAg и/или увеличение сывороточной ДНК ВГВ на ≥ 1 log от порога детекции при ранее не обнаруживаемых HBsAg и ДНК ВГВ в сыровотке крови; 2) увеличение сывороточной ДНК ВГВ > 1 log у лиц с исходно обнаруживаемой ДНК ВГВ [14].

Случаи реактивации гепатита В (у больных с ЛВИ, получавших химиотерапию по поводу миело- и лимфопролиферативных заболеваний) впервые описаны более 45 лет назад [57].

На сегодня механизмы реактивации ВГВ-инфекции и предпосылки к ее развитию (в том числе у лиц с ЛВИ) подробно изучены [58]. Молекулярной основой для восстановления

активной репликации ВГВ служит сссDNA, которая может сохраняться в гепатоцитах спустя десятилетия после разрешения гепатита В. При нарушении или подавлении иммунного контроля этот стабильный резервуар может становиться источником реактивации ВГВ-инфекции. Факторы риска реактивации можно разделить на три основные группы: 1) факторы организма, 2) факторы вируса и 3) факторы иммуносупрессии. Первые включают в себя мужской пол, пожилой возраст, наличие цирроза печени (ЦП) и заболевания, требующего иммуносупрессии. К вирусологическим факторам, ассоциированным с повышенным риском реактивации, относятся: высокая исходная вирусная нагрузка, позитивность по HBeAg, коинфекция ВИЧ, вирусами гепатита С и D. У коинфицированных больных реактивации ВГВ-инфекции способствует не само наличие других вирусов, а прекращение ими интерференции ВГВ в результате нацеленной на них противовирусной терапии.

В зависимости от типа иммуносупрессии у лиц, имеющих лабораторные признаки ПГВ (HBsAg-негативных, anti-HBc-позитивных), выделяют высокий ($\geq 10\%$), умеренный (1–10%) и низкий ($< 1\%$) риск реактивации. Высокий риск связан с В-клеточными истощающими агентами (ритуксимаб, офатумумаб и т.п.). Умеренному риску подвергаются больные, принимающие высокие и средние дозы кортикостероидов (≥ 10 мг/сут. в течение ≥ 4 недель), антрациклины (доксорубин, эпирубин), ингибиторы TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб и т.п.), ингибиторы иммунофилина (циклоспорин), ингибиторы тирозинкиназы (имантиб, нилотиниб), ингибиторы протеасом (бортезомиб), ингибиторы гистондеацетилазы (белинонат, воринонат), получающие цитокинотерапию (абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб) или системную химиотерапию рака. Низкий риск ассоциирован с приемом азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата, небольших доз кортикостероидов и их внутрисуставным введением.

Оценивая риск реактивации у пациентов с ПГВ, наряду с характером иммуносупрессивной терапии, очевидно, необходимо учитывать указанные выше факторы организма и вируса, а при их наличии считать риск более высоким.

В случае высокого риска реактивации, независимо от уровня ДНК ВГВ в крови, рекомендуется превентивное назначение терапии аналогами нуклеоз(т)идов с высоким генетическим барьером к резистентности (энтекавир, тенофовир), которая должна продолжаться не менее 12 месяцев после прекращения иммуносупрессивного лечения. При низком риске реактивации достаточным считается проведение лабораторного мониторинга (с контролем ДНК ВГВ, HBsAg, АЛТ и АСТ)

через месяц после начала иммуносупрессивной терапии, а затем каждые 3 месяца.

ПВТ назначается при выявлении реактивации ВГВ-инфекции. Тактика ведения пациентов, имеющих умеренный риск реактивации, определяется результатом исследования ДНК ВГВ в крови. При выявлении ДНК ВГВ целесообразно превентивное назначение ПВТ. Для больных с отрицательным результатом указанного теста достаточно активного наблюдения.

Лабораторный мониторинг можно прекратить через 12 месяцев после завершения ПВТ (если она назначалась) или иммуносупрессивной терапии [14, 19].

Роль в генезе других заболеваний

Клиническое значение ПГВ не ограничивается риском передачи вируса или реактивации ВГВ-инфекции. Многочисленные факты указывают на то, что лица с признаками ПГВ (даже если у них не выявлена активная репликация вируса) имеют значительно более высокий риск развития ЦП и ГЦК при хронических заболеваниях печени различной этиологии (вирусный гепатит С, алкогольная болезнь печени, первичный билиарный холангит) [20, 59, 60].

В последнее время появились основания полагать, что данная закономерность относится и к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [61]. Наши собственные данные подтверждают, что HBsAg-негативные, anti-HBc-позитивные пациенты с НАЖБП (без ДНК ВГВ в крови) имеют значительно более высокий риск цирроза печени, чем больные без признаков ПГВ (ОШ 7,339; 95% ДИ 2,189–24,604; $p = 0,001$) [62].

Интерес для дальнейшего изучения представляют пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП), к которым на сегодня принято относить аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Этиология всех указанных заболеваний остается неизвестной. Учитывая тот факт, что пациенты с АИЗП (особенно с АИГ) являются потенциальными кандидатами на получение иммуносупрессивной терапии, наличие у них ЛВИ может иметь большое клиническое значение в связи с риском ее реактивации. На сегодня имеются лишь единичные сообщения, позволяющие получить представление о распространенности ЛВИ у пациентов с АИЗП. По этим данным, в регионах, эндемичных по гепатиту В, суррогатный маркер ЛВИ (anti-HBc) выявляется почти у 32% у HBsAg-негативных пациентов с АИЗП (АИГ, ПБХ, ПСХ), при этом более 12% имеют ДНК ВГВ [63]. Отдельно у больных АИГ эти показатели еще выше: частота выявления anti-HBc

составляет 43–46%, а ДНК ВГВ — 14–23% [63, 64]. Достоверно более высокая (по сравнению с популяционной) частота выявления признаков ПГВ и ЛВИ у больных данной категории указывает на возможную роль ВГВ в индукции АИЗП (в соответствии с концепциями молекулярной мимикрии и распространения эпитопов) [65, 66].

Особенно важным клиническим аспектом представляется ассоциация ПГВ с развитием рака. У больных ХГВ, несмотря на спонтанный или индуцированный ПВТ клиренс HBsAg, может сохраняться риск развития ГЦК [20, 67, 68]. Из-за неочевидности причины развития рака у HBsAg-негативных пациентов иногда такое заболевание печени относят к «криптогенным». При этом примерно у 70% больных с ГЦК, негативных по HBsAg и anti-HCV, может быть обнаружена ДНК ВГВ, свидетельствующая о наличии у них ЛВИ [69, 70].

Несмотря на то что наличие ЦП у ВГВ-инфицированных больных повышает риск рака печени, цирроз не является обязательным условием для развития ГЦК. Вместе с тем у подавляющего большинства больных ГЦК (в отличие от пациентов без рака) выявляются интеграции ДНК ВГВ в геном гепатоцитов. Относительная распространенность вирусных интеграций в тканях опухоли обычно значительно выше, чем в окружающих тканях печени [70–73].

Возможно, именно интеграции вируса в определенных областях генома клетки-хозяина могут индуцировать развитие рака путем генерации инсерционного мутагенеза в ключевых генах; индукции хромосомной нестабильности; транскрипции нижестоящих раковых клеточных генов и/или образования постоянного источника экспрессии вирусных белков (особенно белка HBx) [74, 75].

Все указанные онкогенные механизмы ВГВ реализуются при непосредственном участии X-гена и белка HBx. Несмотря на свой малый размер, X-ген ВГВ имеет длинную перекрывающуюся область между структурными и функциональными последовательностями вирусного генома. Ген кодирует небольшой белок (HBx), который является многофункциональным трансактиватором, контролирующим транскрипцию вируса из cccDNA [7].

Предположительно, формированию злокачественного новообразования способствует накопление точечных мутаций в области гена X ВГВ и С-концевые усечения HBx [76–79]. В связи с тем что в структуре генома ВГВ X-ген перекрывает С-конец гена полимеразы и N-конец гена Core, появление мутации или делеции в X-гене может нарушать регуляцию и транскрипцию в обоих этих генах одновременно [80, 81].

Интегрированная в геном хозяина вирусная ДНК не может кодировать полноразмерную прегеномную РНК и поэтому не способна генерировать новые вирионы, но (при неповрежденной открытой рамке считывания) она служит шаблоном для производства отдельных вирусных белков.

Сохраненная в процессе интеграции ДНК экспрессия X-гена обуславливает возможность транскрипции HBx, что способствует развитию ГЦК даже при отсутствии цирроза и активной репликации вируса [74, 81–83].

Многочисленные факты указывают на активную роль HBx в индукции хромосомной нестабильности, его центральную функцию в иммунном ответе организма, многочисленных онкогенных сигнальных путях, пролиферации, апоптозе, воспалении, фибро- и ангиогенезе [84].

То, что ВГВ-инфекция является системным процессом, а ДНК вируса и его антигены могут выявляться не только в клетках печени, известно давно [85–88]. Установлена связь ХГВ с повышенным риском развития не только ГЦК, но и рака других органов желудочно-кишечного тракта [89–93]. Кроме того, в ряде исследований показано, что не только у больных с хронической ВГВ-инфекцией, но и у лиц, перенесших гепатит В (с клиренсом HBsAg), сохраняется повышенный риск рака поджелудочной железы, а в ткани опухоли может обнаруживаться ДНК ВГВ и экспрессия вирусных белков [93–95].

Вероятно, канцерогенез у таких пациентов обусловлен главным образом интеграциями ВГВ в геном клеток организма хозяина. Интегрированная ДНК ВГВ, активируя активность онкогенов и подавляя гены-супрессоры опухолей, может вызвать формирование рака, а также способствовать прогрессированию опухоли избирательным ростом клеток, содержащих фрагменты вирусного генома.

Обнаружение экспрессии HBx в опухолевых тканях при раке желудка и поджелудочной железы [93] указывает на его возможное непосредственное участие в канцерогенезе при внепеченочной локализации опухоли у лиц с ПГВ.

Не исключено, что значимым фактором для развития ВГВ-ассоциированной опухоли является продолжительность интегративной инфекции и экспрессии вирусных белков, поскольку рак обычно развивается спустя несколько десятилетий после инфицирования [96].

Заключение

Таким образом, ПГВ, сопровождающийся исчезновением клинических и лабораторных признаков острого или хронического заболевания, клиренсом HBsAg и снижением ДНК ВГВ в крови до неопределяемого уровня, очевидно, не всегда означает

полное разрешение заболевания. Возможное сохранение персистенции cccDNA в гепатоцитах создает потенциальную угрозу передачи вируса через гемотрансфузии, трансплантацию органов и гемодиализ. Скрытое течение ВГВ-инфекции у лиц с ПГВ служит основой для ее реактивации на фоне иммуносупрессивной и/или химиотерапии. У пациентов

с хроническими заболеваниями печени различной этиологии наличие в анамнезе ПГВ значительно повышает риск ЦП и ГЦК. Ассоциация ПГВ с АИЗП и внепеченочным раком органов желудочно-кишечного тракта нуждается в тщательном изучении для подтверждения роли ВГВ в генезе этих заболеваний.

Литература / References

- World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. WHO: Genève, Switzerland, 2017.
- World Health Organization. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. WHO: Genève, Switzerland, 2012. Available <https://www.who.int/hepatitis/publications/Framework/en/> (accessed on 06 June 2020).
- Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99. DOI:10.1002/hep.29800
- Hollinger F.B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008;48(5):1001–26. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x
- Trepo C., Chan H., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8
- Bertoletti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol*. 2016;64:S71–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.026
- Seeger C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479–80:672–86. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.031
- Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016;64:S4–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.027
- Tu T., Budzinska M.A., Vondran F.W.R., Shackel N.A., Urban S. Hepatitis B Virus DNA Integration Occurs Early in the Viral Life Cycle in an In Vitro Infection Model via Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide-Dependent Uptake of Enveloped Virus Particles. *J Virol*. 2018;92(11):e02007–17. Published 2018 May 14. DOI: 10.1128/JVI.02007-1
- Brechot C., Kremsdorf D., Soussan P., Dejean A., Paterlini-Brechot P., Tiollais P. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):278–87. DOI: 10.1016/j.patbio.2010.05.001
- Mason W.S., Gill U.S., Litwin S., Zhou Y., Peri S., Pop O., et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151:986–98 e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.012
- Pollicino T., Squadrito G., Cerenzia G., Cacciola I., Raffa G., Craxi A., et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology*. 2004;126(1):102–10. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.048
- Wong D.K., Huang F.Y., Lai C.L., Poon R.T., Seto W.K., Fung J., et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;54:829–36.
- Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M., Zoulim F., Lok A.S., et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2019;71(2):397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034
- Villar L.M., Medina-Cruz H., Ribeiro-Barbosa J., Souza-Bezerra C., Machado-Portillo M., Scalioni L. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol*. 2015;4(4):323–42. DOI: 10.5501/wjv.v4.i4.323
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2017;67(2):370–98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
- Song L.-W., Liu P.-G., Liu C.-J., Zhang T.-Y., Cheng X.-D., Wu H.-L., et al. Quantitative hepatitis B core antibody levels in the natural history of hepatitis B virus infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21:197–203. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.10.002
- Yang H.-C., Tsou H.-H., Pei S.-N., Chang C.-S., Chen J.-H., Yao M., et al. Quantification of HBV core antibodies may help predict HBV reactivation in patients with lymphoma and resolved HBV infection. *J Hepatol*. 2018;69(2):286–292. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.033
- Moretto F., Catherine F.-X., Esteve C., Blot M., Piroth L. Isolated Anti-HBc: Significance and Management. *J Clin Med*. 2020;9(1):202. Published 2020 Jan 11. DOI: 10.3390/jcm9010202
- Coppola N., Onorato L., Sagnelli C., Sagnelli E., Angelillo I.F. Association between anti-HBc positivity and hepatocellular carcinoma in HBsAg-negative subjects with chronic liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4311. DOI: 10.1097/MD.00000000000004311
- Paul S., Dickstein A., Saxena A., Terrin N., Viveiros K., Balk E.M., et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(2):379–388. DOI: 10.1002/hep.29082
- Kuo M.H., Tseng C.-W., Lee C.-H., Tung C.-H., Tseng K.-C., Lai N.-S. Moderate Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-/HBcAb+ Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):2456. Published 2020 Feb 12. DOI: 10.1038/s41598-020-59406-4
- Onozawa M., Hashino S., Izumiyama K., Kahata K., Chuma M., Mori A., et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation*. 2005;79(5):616–9. DOI: 10.1097/01.tp.0000151661.52601.fb
- Hammond S.P., Borchelt A.M., Ukomadu C., Ho V.T., Baden L.R., Marty F.M. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(9):1049–59. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.001
- Kanaan N., Kabamba B., Maréchal C., Pirson Y., Beguin C., Goffin E., et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. *J Clin Virol*. 2012;55(3):233–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.07.015
- Meng C., Belino C., Pereira L., Pinho A., Sampaio S., Tavares I., et al. Reactivation of Hepatitis B virus in kidney transplant recipients with previous clinically resolved infection: A single-center experience. *Nefrologia*. 2018;38(5):545–50. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.02.004
- Cornberg M., Lok A.S., Terrault N.A., Zoulim F.; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol*. 2020;72(3):539–557. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.003

28. Allain J.P., Hewitt P.E., Tedder R.S., Williamson L.M. Evidence that anti-HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol.* 1999;107(1):186–95. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01665.x
29. Houareau C., Offergeld R. Anti-HBc screening – is it worth the effort? Results of a 10-year surveillance programme covering more than 30 million donations in Germany. *Vox Sang.* 2019;114(5):459–66. DOI: 10.1111/vox.12781
30. Zervou E.K., Dalekos G.N., Boumba D.S., Tsianos E.V. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion.* 2001;41(5):652–8. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2001.41050652.x
31. Manzini P., Giroto M., Borsotti R., Giachino O., Guaschino R., Lanteri M., et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica.* 2007;92(12):1664–70. DOI: 10.3324/haematol.11224
32. Бакихух С.Н., Теплинская Н.П., Исаков В.А., Самохвалов Е.И., Каганов Б.С. Серопозитивная латентная HBV-инфекция у доноров крови. Инфекционные болезни. 2007;4:12–4. [Batskikh S.N., Tepinskaya N.P., Isakov V.A., Samokhvalov E.I., Kaganov B.S. Seropositive occult HBV infection in blood donors. *Infectious Diseases.* 2007;4:12–4 (In Russ.).]
33. Makroo R.N., Chowdhry M., Bhatia A., Arora B., Rosamma N.L. Hepatitis B core antibody testing in Indian blood donors: A double-edged sword! *Asian J Transfus Sci.* 2012;6:10–3. PMID: 22623835. DOI: 10.4103/0973-6247.95043
34. Bhatti F.A., Ullah Z., Salamat N., Ayub M., Ghani E. Anti-hepatitis B core antigen testing, viral markers, and occult hepatitis B virus infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. *Transfusion.* 2007;47(1):74–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01066.x
35. Findik D., Arslan U., Baykan M. Determination of hepatitis B virus DNA incidence, viral load, and mutations in blood donors with HBsAg and anti-HBs-negative serology and antibodies to hepatitis B core antigen. *Eur J Intern Med* 2007;18:571–5. PMID: 18054706. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.07.001
36. Alizadeh Z., Milani S., Sharifi Z. Occult hepatitis B virus infection among Iranian blood donors: a preliminary study. *Arch Iran Med.* 2014;17(2):106–7.
37. Alshayea A.I., Eid G.E., El-Hazmi M.M., Alhethel A.F. Prevalence and characterization of occult hepatitis B infection among blood donors in central Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2016;37(10):1114–9. DOI: 10.15537/smj.2016.10.14708
38. Seo D.H., Whang D.H., Song E.Y., Kim H.S., Park Q. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infections in Korean blood donors. *Transfusion.* 2011;51(8):1840–6. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.03056.x
39. Ye X., Li T., Xu X., Du P., Zeng J., Zhu W., et al. Characterisation and follow-up study of occult hepatitis B virus infection in anti-HBc-positive qualified blood donors in southern China. *Blood Transfus.* 2017;15(1):6–12. DOI: 10.2450/2016.0268-15
40. Shambesh M.K., Franka E.A., Agila A.R., Ismail F.F. Frequency of Hepatitis B core antibody and Hepatitis B Virus DNA among apparently healthy male blood donors in Eastern Libya. *Libyan J Med Sci.* 2018;2:12–5. DOI: 10.4103/LJMS.LJMS.47_17
41. Said Z.N., Sayed M.H., Salama I.I., Aboel-Magd E.K., Mahmoud M.H., Setouhy M.E., et al. Occult hepatitis B virus infection among Egyptian blood donors. *World J Hepatol.* 2013;5(2):64–73. DOI: 10.4254/wjh.v5.i2.64
42. Fopa D., Candotti D., Tagny C.T., Doux C., Mbanaya D., Murphy E.L., et al. Occult hepatitis B infection among blood donors from Yaoundé, Cameroon. *Blood Transfus.* 2019;17(6):403–8. DOI: 10.2450/2019.0182-19
43. Olotu A.A., Oyelese A.O., Salawu L., Audu R.A., Okwuraibe A.P., Aboderin A.O. Occult Hepatitis B virus infection in previously screened, blood donors in Ile-Ife, Nigeria: implications for blood transfusion and stem cell transplantation. *Virol J.* 2016;13:76. Published 2016 May 5. DOI: 10.1186/s12985-016-0533-3
44. Rios-Ocampo W.A., Cortes-Mancera F., Olarte J.C., Soto A., Navas M.C. Occult hepatitis B virus infection among blood donors in Colombia. *Virol J.* 2014;11:206. Published 2014 Nov 29. DOI: 10.1186/s12985-014-0206-z
45. Moresco M.N., Virgolino Hde A., de Moraes M.P., da Motta-Passos I., Gomes-Gouvêa M.S., de Assis L.M.S., et al. Occult hepatitis B virus infection among blood donors from the Brazilian Amazon: implications for transfusion policy. *Vox Sang.* 2014;107(1):19–25. DOI: 10.1111/vox.12125
46. Stramer S.L., Zou S., Notari E.P., Foster G.A., Krysztof D.E., Musavi F., Dodd R.Y. Blood donation screening for hepatitis B virus markers in the era of nucleic acid testing: are all tests of value? *Transfusion* 2012;52:440–6.
47. O'Brien S.F., Fearon M.A., Yi Q.L., Fan W., Scalia V., Muntz I.R., et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion.* 2007;47(10):1809–15. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01396.x
48. Seo D.H., Whang D.H., Song E.Y., Han K.S. Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion. *World J Hepatol.* 2015;7(3):600–6. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.600
49. Candotti D., Laperche S. Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? *Front Med (Lausanne).* 2018;5:29. Published 2018 Feb 21. DOI: 10.3389/fmed.2018.00029
50. Prieto M., Gómez M.D., Berenguer M., Córdoba J., Rayón J.M., Pastoret M., et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl.* 2001;7(1):51–8. DOI: 10.1053/jlts.2001.20786
51. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46(1):160–70. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.007
52. Pin M., Compte M.T., Angelet P., Gállego C., Gutiérrez C., Martínez Vea A. Evaluación a largo plazo de la respuesta inmunológica a la vacuna de la hepatitis B en 136 pacientes en hemodiálisis [Long-term evaluation of immune response to hepatitis B vaccine in 136 patients undergoing hemodialysis]. *Nefrologia.* 2009;29(5):415–20. DOI: 10.3265/Nefrologia.2009.29.5.5349.en.full
53. Cabrerizo M., Bartolomé J., De Sequera P., Caramelo C., Carreño V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1443–7. PMID: 9294837
54. Yoo J.H., Hwang S.G., Yang D.H., Son M.S., Kwon C.-I., Ko K.H., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Korean J Gastroenterol.* 2013;61(4):209–14. DOI: 10.4166/kjg.2013.61.4.209
55. Weinstein T., Chagnac A., Boaz M., Ori Y., Herman M., Zevin D., Schmilovitz-Weiss H., Gaftor U. Improved Immunogenicity of a Novel Third-Generation Recombinant Hepatitis B Vaccine in Patients with End-Stage Renal Disease. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c67–72. DOI: 10.1159/000078403
56. Aksoy S., Harputluoglu H., Kilickap S., Dede D.S., Dizdar O., Altundag K., et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(7):1307–12. DOI: 10.1080/10428190701411441
57. Wands J.R., Chura C.M., Roll F.J., Maddrey W.C. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology.* 1975;68(1):105–12.
58. Loomba R., Liang T.J. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier

- Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297–309. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
59. Zhang Y., Shi Y., Wu R., Wang X., Gao X., Niu J. Primary biliary cholangitis is more severe in previous hepatitis B virus infection patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(6):682–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001100
 60. Wang H., Swann R., Thomas E., Innes H.A., Valerio H., Hayes P.C., et al. Impact of previous hepatitis B infection on the clinical outcomes from chronic hepatitis C? A population-level analysis. *J Viral Hepat*. 2018;25(8):930–8. DOI: 10.1111/jvh.12897
 61. Chan T.T., Chan W.K., Wong G.L., Chan A.W.-H., Mustapha N.R.N., Chan S.L., et al. Positive Hepatitis B Core Antibody Is Associated With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):867–75. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000588
 62. Бацких С.Н., Винницкая Е.В., Сбикина Е.С., Борунова Ж.В., Дорофеев А.С., Сандлер Ю.Г. Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(4):28–34. [Batskikh S.N., Vinnitskaya E.V., Sbikina E.S., Borunova Z.V., Dorofeev A.S., Sandler Yu.G. Risk of Cirrhosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Previous Viral Hepatitis B. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(4):28–34 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-28-34
 63. Georgiadou S.P., Zachou K., Liaskos C., Gabeta S., Rigopoulou E.I., Dalekos G.N. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int*. 2009;29(3):434–42. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01851.x
 64. Chen X.X., Xiang K.H., Zhang H.P., Kong X.-S., Huang C.-Y., Liu Y.-M., et al. Occult HBV infection in patients with autoimmune hepatitis: A virological and clinical study [published online ahead of print, 2019 May 18]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;S1684-1182(19)30046-5. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.04.009
 65. Maya R., Gershwin M.E., Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34(1):85–102. DOI: 10.1007/s12016-007-8013-6
 66. Christen U., Hintermann E. Autoantibodies in Autoimmune Hepatitis: Can Epitopes Tell Us about the Etiology of the Disease? *Front Immunol*. 2018;9:163. Published 2018 Feb 16. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00163
 67. Shi Y., Wu Y.H., Wu W., Zhang W.J., Yang J., Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2012;32(2):231–40. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x
 68. Yip T.C.-F., Chan H.L.-Y., Wong V.W.-S., Tse Y.-K., Lam K.L.-Y., Wong G.L.-H. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol*. 2017;67(5):902–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.019
 69. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y., Li D., Xu W.-Z., Teng X., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J Infect*. 2009;58(5):383–8. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.02.013
 70. Wong D.K., Cheng S.C.Y., Mak L.L., To E.W.-P., Lo R.C.-L., Cheung T.-T., et al. Among Patients with Undetectable Hepatitis B Surface Antigen and Hepatocellular Carcinoma, a High Proportion Has Integration of HBV DNA into Hepatocyte DNA and No Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):449–56. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.06.029
 71. Saitta C., Tripodi G., Barbera A., Bertuccio A., Smedile A., Ciancio A., et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015;35(10):2311–7. DOI: 10.1111/liv.12807
 72. Sung W.K., Zheng H., Li S., Chen R., Liu X., Li Y., et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2012;44(7):765–9. Published 2012 May 27. DOI: 10.1038/ng.2295
 73. Yang L., Ye S., Zhao X., Ji L., Zhang Y., Zhou P., et al. Molecular Characterization of HBV DNA Integration in Patients with Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*. 2018;9(18):3225–35. Published 2018 Sep 7. DOI: 10.7150/jca.26052
 74. Tu T., Budzinska M.A., Shackel N.A., Urban S. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Viruses*. 2017;9(4):75. Published 2017 Apr 10. DOI: 10.3390/v9040075
 75. Budzinska M.A., Shackel N.A., Urban S., Tu T. Cellular Genomic Sites of Hepatitis B Virus DNA Integration. *Genes (Basel)*. 2018;9(7):365. Published 2018 Jul 20. DOI: 10.3390/genes9070365
 76. Wang D., Cai H., Yu W.B., Yu L. Identification of hepatitis B virus X gene variants between hepatocellular carcinoma tissues and pericarcinoma liver tissues in Eastern China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):5988–96. Published 2014 Aug 15.
 77. Wang Y., Zeng L.I., Chen W. HBV X gene point mutations are associated with the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(6):1045–51. DOI: 10.3892/mco.2016.847
 78. Tu H., Bonura C., Giannini C., Mouly H., Sossan P., Kew M., et al. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res*. 2001;61(21):7803–10.
 79. Ng K.Y., Chai S., Tong M., Guan X.-Y., Lin C.-H., Ching Y.-P., et al. C-terminal truncated hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinogenesis through induction of cancer and stem cell-like properties. *Oncotarget*. 2016;7(17):24005–17. DOI: 10.18632/oncotarget.8209
 80. Levero M., Pollicino T., Petersen J., Belloni L., Raimondo G., Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2009;51(3):581–92. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022
 81. Pollicino T., Vegetti A., Saitta C., Ferrara F., Corradini E., Raffa G., et al. Hepatitis B virus DNA integration in tumour tissue of a non-cirrhotic HFE-haemochromatosis patient with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;58(1):190–3. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.005
 82. Hwang G.Y., Lin C.Y., Huang L.M., Wang Y.-H., Wang J.-C., Hsu C.-T., et al. Detection of the hepatitis B virus X protein (HBx) antigen and anti-HBx antibodies in cases of human hepatocellular carcinoma. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5598–603. DOI: 10.1128/jcm.41.12.5598-5603.2003
 83. Peng Z., Zhang Y., Gu W., Li D., Zhang F., Qiu G., et al. Integration of the hepatitis B virus X fragment in hepatocellular carcinoma and its effects on the expression of multiple molecules: a key to the cell cycle and apoptosis. *Int J Oncol*. 2005;26(2):467–73.
 84. Tarocchi M., Polvani S., Marroncin G., Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11630–40. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11630
 85. Dejean A., Lugassy C., Zafrani S., Tiollais P., Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J Gen Virol*. 1984;65(Pt 3):651–5. DOI: 10.1099/0022-1317-65-3-651
 86. Mason A., Wick M., White H., Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1993;18(4):781–9. DOI: 10.1002/hep.1840180406
 87. Umeda M., Marusawa H., Seno H., Katsurada A., Nabeshima M., Egawa H., et al. Hepatitis B virus infection in lymphatic tissues in inactive hepatitis B carriers. *J Hepatol*. 2005;42(6):806–12. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.016

88. Mason A., Theal J., Bain V., Adams E., Perrillo R. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):972–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41308.x
89. Iloeje U.H., Yang H.I., Jen C.L., Su J., Wang L.-Y., You S.-L., et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver Int.* 2010;30(3):423–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02147.x
90. Desai R., Patel U., Sharma S., Singh S., Doshi S., Shaheen S., et al. Association Between Hepatitis B Infection and Pancreatic Cancer: A Population-Based Analysis in the United States. *Pancreas.* 2018;47(7):849–55. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001095
91. Jung Y.S., Kim N.H., Park J.H., Park D.I., Sohn C.I. Correlation between Hepatitis B Virus Infection and Colorectal Neoplasia. *J Clin Med.* 2019;8(12):2085. DOI: 10.3390/jcm8122085
92. Su F.H., Le T.N., Muo C.H., Te S.A., Sung F.C., Yeh C.C. Chronic Hepatitis B Virus Infection Associated with Increased Colorectal Cancer Risk in Taiwanese Population. *Viruses.* 2020;12(1):97. Published 2020 Jan 14. DOI: 10.3390/v12010097
93. Song C., Lv J., Liu Y., Chen J.G., Ge Z., Zhu J., et al. Associations Between Hepatitis B Virus Infection and Risk of All Cancer Types. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e195718. Published 2019 Jun 5. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5718
94. Wang Y., Yang S., Song F., Cao S., Yin X., Xie J., et al. Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(4):328–34. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32835b6a21
95. Jin Y., Gao H., Chen H., Wang J., Chen M., Li G., et al. Identification and impact of hepatitis B virus DNA and antigens in pancreatic cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. *Cancer Lett.* 2013;335(2):447–54. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.001
96. zur Hausen H., de Villiers E.M. Cancer “causation” by infections-individual contributions and synergistic networks. *Semin Oncol.* 2014;41(6):860–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.10.003

Сведения об авторе

Бацких Сергей Николаевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: zdoc@mail.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Information about the author

Sergey N. Batskikh* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: zdoc@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Поступила: 14.09.2020 Принята: 31.10.2020 Опубликована: 28.02.2021
Submitted: 14.09.2020 Accepted: 31.10.2020 Published: 28.02.2021



Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы

А.А. Якупова^{1,*}, С.Р. Абдулхаков^{1,2}, Р.К. Залялов¹, А.Г. Сафин¹, Р.А. Абдулхаков²

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать данные по методам оценки кишечной проницаемости.

Основные положения. Кишечный барьер представляет собой функциональное образование, разделяющее просвет кишечника и внутреннюю среду организма, кишечная проницаемость позволяет оценивать функционирование кишечного барьера. Методы, используемые для оценки проницаемости и целостности кишечного барьера, различаются в зависимости от условий их применения (*in vivo* или *ex vivo*), объекта исследования (человек или животные), маркерных молекул, используемых для оценки проницаемости (ионы, углеводы различных размеров, макромолекулы и антигены, бактериальные продукты и бактерии), а также биоматериалов, используемых для измерения концентрации маркерных молекул (периферическая кровь, кровь из воротной вены, моча, кал). Несмотря на большое разнообразие методов оценки кишечной проницаемости, их применение в клинической практике требует дальнейшего изучения ввиду отсутствия их стандартизации, сложности проведения некоторых методик и порой недостаточно высокой достоверности результатов.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение и усовершенствование методов оценки кишечной проницаемости. Стандартизация методик и их результатов обеспечит возможность внедрения в практику при функциональных и органических заболеваниях кишечника, а также при аллергических заболеваниях, сахарном диабете, неалкогольной жировой болезни печени и ряде других заболеваний.

Ключевые слова: кишечная проницаемость, кишечный барьер, сахарный тест, липополисахарид, плотные контакты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания 0671-2020-0058 в сфере научной деятельности.

Для цитирования: Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Залялов Р.К., Сафин А.Г., Абдулхаков Р.А. Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):20–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30>

Intestinal Permeability Assays: a Review

Alina A. Yakupova^{1,*}, Sayar R. Abdulkhakov^{1,2}, Ramil K. Zalyalov¹, Ayrat G. Safin¹, Rustam A. Abdulkhakov²

¹ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Aim. A literature review of intestinal permeability assessment techniques.

Key points. The intestinal barrier is a functional entity separating the intestinal lumen and internal body, and intestinal permeability is a measure of the barrier functionality. The intestinal barrier integrity and permeability assays differ by the application setting (*in vivo* or *ex vivo*), subject (human or animal), marker molecules used to assess permeability (ions, various size carbohydrates, macromolecules, antigens, bacterial products and bacteria), biomaterial for the marker concentration assays (peripheral blood, portal venous blood, urine, stool). Despite a great variety of methods for assessing intestinal permeability, their clinical application requires further studies due to a lack of standardisation, the complexity of selected techniques and occasional limited reliability of results.

Conclusion. Further investigation and improvement of intestinal permeability assays is required. The assay and result standardisation will facilitate practice in functional and organic intestinal diseases, as well as allergies, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and some other illnesses.

Keywords: intestinal permeability, intestinal barrier, sugar test, lipopolysaccharide, tight junctions

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: Research was funded by the Kazan Federal University within State Assignment 0671-2020-0058 in the field of science.

For citation: Iakupova A.A., Abdulkhakov S.R., Zalyalov R.K., Safin A.G., Abdulkhakov R.A. Intestinal Permeability Assays: a Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):20–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30>

Сейчас в изучении патогенеза различных заболеваний большое внимание уделяется барьерной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Слизистая оболочка ЖКТ выполняет сложные функции, выступая в качестве полупроницаемого барьера, который позволяет всасывать питательные вещества и при этом ограничивать поступление пищевых антигенов и патогенных микроорганизмов. Выполнение этой задачи достигается путем взаимодействия структурных компонентов и молекулярных механизмов, обеспечивающих транспорт различных молекул в слизистой оболочке кишечника [1].

Барьерная функция ЖКТ может быть нарушена вследствие выраженного структурного повреждения любого из компонентов кишечного барьера [2]. Дефекты кишечного барьера связывают с патогенезом многих заболеваний, включая болезни ЖКТ (целиакию, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), колоректальный рак), а также аллергические заболевания, сахарный диабет, неалкогольную жировую болезнь печени, ожирение, сепсис, ревматологические заболевания [1, 3–11]. Выдвигается гипотеза о том, что нарушение барьерной функции кишечника, повышенная проницаемость и прохождение люминальных антигенов (бактерий, пищевых аллергенов) усиливают иммунный ответ, тем самым инициируя воспаление как в кишечнике, так и в других органах [12].

В настоящее время разрабатывается ряд методов лечения, нацеленных на устранение повышенной проницаемости кишечника, которые включают пробиотики (предполагается, что механизм их действия заключается в усилении экспрессии белков плотных контактов), препараты, содержащие короткоцепочечные жирные кислоты, в частности бутират, который также участвует в экспрессии белков плотных контактов, и модуляторы плотного соединения (используются белки, полученные из токсина *zonula occludens* или энтеротоксина *Clostridium perfringens*, которые могут обратимо регулировать парацеллюлярный барьер путем связывания с белками плотных контактов) [13–16]. Кроме того, параметры проницаемости все чаще используются в качестве конечных точек при оценке эффективности лечения в клинических исследованиях. В связи с этим необходимы надежные, воспроизводимые и осуществимые методы измерения проницаемости кишечника в клинических условиях. В настоящее время существуют различные тесты *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*, некоторые

из которых применимы только в фундаментальных исследованиях [17]. В данном обзоре проанализирована и систематизирована имеющаяся на сегодняшний день информация по методам оценки кишечной проницаемости.

Кишечный барьер и кишечная проницаемость: дефиниции

Прежде чем перейти к методам оценки кишечной проницаемости, следует остановиться на значении терминов «кишечный барьер», «кишечная проницаемость» и компонентах кишечного барьера.

По мнению S.C. Bischoff и др. (2014), термины «кишечный барьер» и «кишечная проницаемость» описывают два различных аспекта одной и той же анатомической структуры — кишечной стенки, состоящей из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек [18].

Кишечный барьер представляет собой функциональное образование, разделяющее просвет кишечника и внутреннюю среду организма, кишечная проницаемость позволяет оценивать функционирование кишечного барьера. Нормальная кишечная проницаемость у лиц без признаков интоксикации, воспаления, нарушения функции кишечника характеризуется стабильностью; нарушенная проницаемость периодически нестабильна и может приводить к потере кишечного гомеостаза и развитию функциональных расстройств и органических заболеваний [18].

Проницаемость кишечника опосредована трансклеточными и парацеллюлярными путями. Для более крупных антигенов, к которым относят микроорганизмы и пищевые антигены, характерен трансклеточный путь транспорта путем эндоцитоза при помощи различных клеток эпителиального пласта. Парацеллюлярный путь участвует в транспортировке мелких молекул, ионов и растворенных веществ между эпителиальными клетками [18–20]. Кишечный барьер — это сложная многокомпонентная система, состоящая преимущественно из трех крупных структурных элементов: слизи, слоя эпителиальных клеток и собственной пластинки слизистой оболочки. В структуру кишечного барьера также входят микробиота, ряд клеток и молекул, относящихся к иммунной, сосудистой и нервной системам, которые связаны с ЖКТ.

Самый первый, наружный слой кишечного барьера — слой слизи, представляющий собой сетчатую структуру, которая покрывает апикальную

поверхность эпителиальных клеток и препятствует их непосредственному контакту с крупными частицами и бактериями. Основной компонент слизистого слоя — муцины, продуцируемые бокаловидными клетками [21, 22]. Помимо муцина в состав слизи входят антимикробные пептиды (такие как лизоцим, дефензины- α и - β , секреторная фосфолипаза A2 II типа и др.), секреторный IgA, гликопротеины и липиды, бактерии [5, 21, 23, 25, 26]. Следует отметить, что тонкая кишка имеет только один слой слизи, в то время как толстая — два: внешний, рыхлый слой, который участвует в колонизации симбиотных бактерий, и внутренний, плотный слой, содержащий меньшее количество бактерий [27, 28]. Кроме муцина бокаловидные клетки также продуцируют трефойловые факторы, в частности TFF-3 (trefoil factor family-3), резистиноподобную молекулу- β и IgG Fc-связывающий белок [29, 30].

Основу кишечного барьера составляет слой цилиндрических эпителиальных клеток. Выделяют пять видов кишечных эпителиоцитов, каждый из которых участвует в образовании кишечного барьера и выполняет определенные функции: столбчатые эпителиоциты (энтероциты), их разновидность — микроскладчатые клетки (М-клетки), бокаловидные клетки, эндокриноциты, клетки Панета и недифференцированные эпителиоциты [24, 25]. Под базальной мембраной эпителиального слоя располагается собственная пластинка слизистой оболочки, содержащая большое количество Т-лимфоцитов, плазматических клеток, которые продуцируют IgA, макрофагов и дендритных клеток [21].

Клетки эпителиального слоя связаны между собой различными по строению и функциям соединениями, такими как плотные контакты, адгезивные контакты и десмосомы. Большой интерес для изучения кишечной проницаемости представляют плотные контакты, основной функцией которых является обеспечение пропускной способности межклеточного пространства. Адгезивные соединения и десмосомы, лежащие глубже плотных контактов, в основном играют роль «соединителей» клеток между собой [5, 22, 31].

Некоторые исследователи относят к кишечному барьеру не только эпителиальный слой кишечной стенки, но и сосудистый компонент, так называемый кишечно-сосудистый барьер (gut-vascular barrier), состоящий из тесно взаимодействующих эндотелиальных, глиальных клеток и перитцитов. Кишечно-сосудистый барьер представляет собой второй независимый барьер, который регулирует транслокацию люминальных бактерий и их лигандов, а также пищевых антигенов [32].

Микробиота кишечника, которая представлена двумя фракциями — мукозной и просветной, также является одним из основных компонентов интестинального барьера. Мукозная микробиота состоит преимущественно из бифидо- и лактобактерий,

которые обуславливают колонизационную резистентность кишки, препятствуя проникновению в слизистый слой патогенных и условно-патогенных бактерий [22, 23].

Методы оценки проницаемости

Методы, используемые для оценки проницаемости и целостности кишечного барьера, различны в зависимости от условий (*in vivo* или *ex vivo*), объекта исследования (человек или животные), маркерных молекул, используемых для оценки проницаемости (ионы, углеводы различных размеров, макромолекулы и антигены, бактериальные продукты и бактерии), а также биоматериалов, используемых для измерения концентрации маркерных молекул (периферическая кровь, кровь из воротной вены, моча, кал) [18].

1. Методы *ex vivo*

Камеры Уссинга применяются в электрофизиологических исследованиях для измерения трансэпителиальных электрических реакций в различных экспериментальных условиях. Современная камера состоит из двух половин, которые крепятся вместе и содержат образец ткани с изолированием апикальной и базолатеральной сторон. Две полукамеры заполнены равным количеством раствора Рингера. Активный перенос ионов создает разность потенциалов эпителия, для измерения которых используются электроды, и определяется ток короткого замыкания, который отражает активный перенос ионов через мембрану. Исходя из этого можно рассчитать электрическое сопротивление, которое отражает целостность ткани по отношению к парацеллюлярной проницаемости. К апикальной стороне камеры могут быть добавлены различные вещества: например, ^{51}Cr -этилендиаминтетрауксусная кислота (^{51}Cr -ЭДТА) или маннитол используют для измерения парацеллюлярной, а HRP (horseradish peroxidase) — трансцеллюлярной проницаемости [33].

Электрическое сопротивление и поток специфических веществ также могут быть измерены *in vitro* с использованием культур эпителиальных клеток. Клетки Сасо-2 служат наиболее часто используемой клеточной линией и культивируются в виде монослоя на проницаемых основах. Этот метод широко используется для скрининга поглощения *in vitro* новых лекарственных препаратов [18].

Возможность измерения проницаемости и переноса ионов в определенных областях ЖКТ является одним из основных преимуществ метода камеры Уссинга, но данный метод инвазивен, и проведение его *ex vivo*, а также использование культуры клеток может не отражать всей сложности процесса, происходящего *in vivo* [18].

2. Функциональные методы *in vivo*

Функциональные методы оценки кишечной проницаемости представляют собой измерение экскреции перорально введенных разнообразных

молекул. К таким веществам относят лактулозу, маннитол, сукралозу, сахарозу, полиэтиленгликоль-4000/400 (PEG-4000/400), ЭДТА, меченый декстран, овальбумин. Однако все вещества, кроме олигосахаридов, чаще всего используются для работы с животными [18].

Считается, что молекула большого размера проходит парацеллюлярный путь только в том случае, если нарушена барьерная функция кишечника. В случае потери барьерной функции данные молекулы пересекают кишечный барьер, попадают в кровоток и могут быть обнаружены в моче в результате почечной экскреции. Молекула малого размера свободно пересекает кишечный барьер независимо от барьерной функции, и на ее экскрецию с мочой так же, как и в случае крупных молекул, влияют такие факторы, как моторика ЖКТ, состояние микробиоты кишечника, функция почек. Таким образом, соотношение концентрации в моче обеих молекул, измеренное через 5–6 ч после их введения, будет более точно отражать парацеллюлярный транспорт через кишечный барьер, чем изолированное измерение мочевых олигосахаридов [34, 35].

«Золотым стандартом» оценки тонкокишечной проницаемости является «двойной сахарный тест», который измеряет экскрецию с мочой двух перорально введенных неметаболизируемых сахаров (лактолозы и маннитола) в течение 6-часового периода [35]. Содержание сахаров в моче определяется при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии или сочетания этого метода с масс-спектрометрией.

Существуют различные вариации данного метода оценки кишечной проницаемости. Ввиду того что лактулоза и маннитол расщепляется бактериями толстой кишки, целесообразно для оценки толстокишечной проницаемости или кишечника в целом использовать «тройной сахарный тест», включающий пероральное введение маннитола, лактулозы и сукралозы. Считается, что экскреция лактулозы в течение 24 ч (вероятно, отражающая только проницаемость тонкой кишки), вычитаемая из 24-часовой экскреции сукралозы, дает изолированную оценку проницаемости толстой кишки [36, 37].

Главным преимуществом данного метода является его неинвазивность, однако этот метод достаточно трудоемкий, а индивидуальные различия в образе жизни, функции ЖКТ и почек могут влиять на показатели проницаемости, кроме того, отсутствуют стандартизированные протоколы его проведения [38–40].

Инвазивный метод «кишечной петли» применяют в эксперименте на животных. Суть метода заключается во введении флуоресцентного препарата в определенный отдел кишечника, изолированный с двух сторон при помощи клипс или зажимов, и оценке через фиксированное время его концентрации в крови [41].

3. Бактериальные тесты

Липополисахарид (ЛПС) (эндотоксин) является структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий. По химической структуре эндотоксин представляет комплекс с молекулярной массой 2000–20 000 Da, который состоит из липида А и гидрофильного полисахарида [42]. Активация ЛПС иммунных клеток приводит к выбросу воспалительных медиаторов: цитокинов, хемокинов, ферментов, эйкозаноидов, адгезивных молекул и свободных радикалов, ответственных за развитие воспалительных реакций и способных вызывать различные патофизиологические процессы, включая септический шок [43].

Из числа методов, используемых для изучения динамики и кинетики ЛПС кишечных бактерий *in vivo*, следует назвать иммуноферментный анализ (ИФА), латекс-агглютинацию, коагглютинацию, LAL (*Limulus ameobocyte lysate*)-тест, полимеразную цепную реакцию [44, 45].

Концентрация ЛПС наиболее высока в просвете кишечника. В норме ЛПС не проникает из просвета кишечника через кишечный барьер, но при нарушении проницаемости кишечника, в частности при поражении плотных контактов, происходит парацеллюлярный перенос ЛПС и других антигенов из люминального пространства [46, 47]. Вместе с тем, в то время как ЛПС довольно легко измеряется в крови воротной вены у животных, измерение ЛПС в периферической крови у человека остается сложной задачей и требует тщательной стандартизации метода [48–50].

В качестве альтернативы определения ЛПС было предложено измерение циркулирующих антител к ядру эндотоксина (*Endotoxin core antibodies*, EndoCAb) в сыворотке крови — метода, позволяющего количественно определять иммуноглобулины (IgG, IgM и IgA) в острую фазу повреждения кишечного барьера. В литературе чаще встречается определение уровня циркулирующих антител у послеоперационных больных или пациентов с острой хирургической патологией (в частности, с острым панкреатитом), у которых наблюдалось снижение их уровня [51, 52]. Измерение EndoCAb в сыворотке крови проводилось и для изучения патогенеза нарушения кишечного барьера и проницаемости у пациентов с другими заболеваниями [53]. В частности, в работе Н. Kitabatake et al. (2017) была показана связь между уровнем ЛПС, EndoCAb и гистологическими признаками неалкогольной жировой болезни печени [54]; в исследовании S. Hawkesworth et al. (2013) повышение уровня EndoCAb описано у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [55].

Некоторые ученые предлагают определять уровень D-лактата в плазме крови, поскольку D-лактат является бактериальным метаболитом. Низкие уровни D-лактата обнаруживают у здоровых людей, но в случае потери барьерной функции кишечника этот показатель может увеличиваться

в результате повышенной бактериальной транслокации. Например, при болезни Крона отмечается статистически значимое повышение концентрации D-лактата по сравнению с группой контроля [56]. Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью в тех случаях, когда наблюдается избыточный рост бактерий, поскольку это может привести к усилению ферментации непереваренных углеводов до уровня D-лактата; поэтому вопрос о пользе D-лактата плазмы крови в качестве маркера барьерной функции толстой кишки у человека является предметом дальнейших исследований [57].

Образование короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират, зависит от состава и активности кишечной микробиоты, образа жизни, питания и ряда других факторов. Было показано, что бутират уменьшает бактериальную транслокацию в клеточных моделях и модифицирует экспрессию белков плотных контактов клаудина-1 и клаудина-2 в пользу сохранения барьерной функции кишечной стенки [58–60], поэтому дефицит бутирата можно рассматривать как косвенный показатель нарушения барьерной функции толстой кишки. Помимо этого, некоторые исследователи предлагают определять бактериальный гемолизин, однако определение его и бутирата на данный момент не нашло широкого распространения.

Было показано, что в условиях, характеризующихся нарушением кишечного барьера, внутрипросветные бактерии проникают во внутренний слой слизи толстой кишки, обычно непроницаемый для комменсалов [61, 62], поэтому содержание бактерий во внутреннем слое слизи толстой кишки может служить новым маркером нарушения барьерной функции и повышенной проницаемости толстой кишки. Однако этот метод достаточно инвазивен, и на сегодняшний день отсутствуют протоколы его стандартизации [18].

4. Определение биомаркеров для оценки кишечной проницаемости

Выделяют две большие группы биомаркеров, позволяющих оценить кишечную проницаемость. К первой группе относятся маркеры повреждения эпителиальных клеток, такие как цитруллин, белки, связывающие жирные кислоты (fatty acid-binding proteins, FABP), α -глутатион S-трансфераза (α -GST), клаудины. Вторая группа — маркеры кишечного и иммунного воспаления: фекальный кальпротектин, α 1-антитрипсин, секреторный IgA и др.

Цитруллин — это непротеиногенная аминокислота, продуцируемая энтероцитами тонкой кишки из глутамина, поступающего с пищей; является промежуточным продуктом метаболизма аминокислот, участвуя в аргининовом цикле. При воспалении слизистой оболочки кишечника масса энтероцитов уменьшается и уровень цитрулина также снижается, что позволяет считать его биомаркером массы энтероцитов и, следовательно, проницаемости

кишечника [63, 64]. Одно из первых клинических исследований, проведенное N.M. Blijlevens et al. (2004), показало, что низкий уровень цитрулина в сыворотке крови соответствуют тяжелому повреждению слизистой оболочки кишечника у пациентов, получавших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [65–67]. Следует отметить, что чувствительность и специфичность цитрулинового теста выше, чем функциональных тестов с сахарами [68].

Белки, связывающие жирные кислоты (fatty acid-binding proteins, FABP), — это семейство небольших цитозольных водорастворимых белков, которые присутствуют в энтероцитах, в результате повреждения энтероцитов могут быть обнаружены, вследствие чего могут выступать в качестве биомаркеров гибели энтероцитов и атрофии слизистой оболочки кишечника. Данные белки участвуют в транспорте жирных кислот с апикальной мембраны энтероцита в эндоплазматический ретикулум, где и происходит синтез сложных липидов [69]. Белки семейства FABP могут быть использованы в качестве маркеров повреждения ткани, поскольку представляют собой низкомолекулярные растворимые белки, расположенные в цитоплазме и обладающие высокой тканевой специфичностью. В кишечнике присутствует три вида FABP: кишечный тип (I-FABP, intestinal fatty acid-binding protein) — экспрессируется больше в тонкой кишке, нежели в толстой; печеночный тип (L-FABP, liver fatty acid-binding protein) — экспрессируется в печени, в кишечнике и почках; и I-BABP (ileal bile acid-binding protein) — кишечный белок, связывающий желчные кислоты, экспрессируется только в подвздошной кишке. Эти белки могут быть обнаружены как в плазме крови, так и в моче при помощи ИФА [70]. Статистически значимое повышение уровня этих белков выявлено у пациентов с ишемией кишечника, синдромом системного воспалительного ответа, некротизирующим энтероколитом, а также у пациентов с ВЗК, ожирением и целиакией [71–74].

Глутатион S-трансферазы (GST) — это группа ферментов, участвующих в клеточной защите, детоксикации токсичных и чужеродных соединений внутри клетки путем конъюгации их с глутатионом. Эти ферменты делятся на четыре большие подгруппы: α GST, μ GST, π GST и θ GST. Наиболее интересным с точки зрения кишечной проницаемости является α GST, который присутствует в кишечнике, печени и почках и может выступать в качестве потенциального маркера повреждения кишечного эпителия [34]. Однако повышенный уровень α GST в плазме или моче может свидетельствовать о повреждении не только кишечника, но также печени и почек, и его определение будет достоверным только при подозрении на изолированное поражение кишечника [75, 76].

О целостности кишечного барьера можно также судить по состоянию белков плотных контактов.

Основное внимание уделяется трансмембранным белкам семейства клаудинов, некоторые из них содержатся в эпителии кишечника. Установлено, что распределение представителей семейства клаудинов в эпителии различных сегментов кишечника совпадает с их барьерными свойствами [77]. В настоящее время семейство клаудинов у людей включает 26 элементов, однако у других видов млекопитающих количество белков может варьировать [78]. По своему строению клаудины представляют собой четырехдоменные трансмембранные белки с двумя внеклеточными петлями и С- и N-внутриклеточными концами [79].

Основной функцией белков этого семейства является формирование парацеллюлярного барьера. По своим функциям эти белки можно подразделить на две группы: порообразующие клаудины -2, -7, -12, -15, -16 формируют селективные ионные поры, а клаудины -1, -3, -4, -5, -8, -14, -18, -19, наоборот, способны снижать проницаемость эпителия [79]. Одним из первых была определена роль клаудина-1, отсутствие которого у мышей приводило к гибели животных в течение суток после рождения в результате обезвоживания [80]. Исследования показывают, что экспрессия белка клаудина-1 значительно снижается у пациентов с ВЗК и коррелирует с продолжительностью заболевания; позже было определено, что экспрессия данного белка снижена в эпителиальных клетках, плотно прилегающих к нейтрофилам в местах поражения [81, 82]. Помимо этого, экспрессия клаудина-1 была снижена у пациентов с СРК [83]. Экспрессия клаудинов -2, -3 и -4 также отличается у пациентов видов с ВЗК по сравнению с контрольной группой [84–86].

В одном из исследований была показана связь между поражением плотных контактов и уровнем клаудина-3 в моче у пациентов с некротизирующим энтероколитом, ВЗК или после обширных оперативных вмешательств, что позволяет предположить информативность его определения в моче в качестве неинвазивного маркера поражения плотных контактов [87].

Язвенный колит, болезнь Крона, СРК, различные инфекции, аутоиммунные и аллергические заболевания, прием некоторых лекарственных препаратов могут привести к развитию воспаления кишечной стенки. Структурные дефекты или повышенная проницаемость слизистой барьера, в свою очередь, поддерживают воспаление в ответ на прохождение огромного количества люминальных бактерий и других антигенов через нарушенный кишечный барьер. Активированные нейтрофилы инфильтрируют слизистую оболочку, а обнаружение в кале продуктов их метаболизма используется для оценки выраженности воспалительной реакции. Были изучены многочисленные белки нейтрофильного происхождения, присутствующие в кале, включая кальпротектин, лактоферрин и эластазу. Наиболее перспективным маркером

является кальпротектин, поскольку он обладает высокой устойчивостью к протеолитической деградации и стабильностью в образцах кала. Кальпротектин высвобождается при активации клеток или их гибели и обладает антипролиферативной, антимикробной и иммуномодулирующей функциями [88, 89]. Фекальный кальпротектин показал диагностическую точность для дифференциального диагноза ВЗК и СРК и был предложен для контроля эффективности терапии [90–92]. Предполагается, что кальпротектин может быть использован в качестве диагностического маркера нарушения проницаемости, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данной гипотезы. На сегодня кальпротектин рассматривается в первую очередь в качестве маркера воспаления кишечной стенки, а не ее повышенной проницаемости.

Помимо кальпротекина в качестве маркеров кишечной проницаемости были предложены секреторный IgA и дефензины. Выявлено повышение секреторного IgA у пациентов с целиакией, изменение уровня дефензинов — в основном у пациентов с ВЗК [93, 94].

Важным регулятором проницаемости является зонулин, пептид с молекулярной массой 47 кДа. Открытие токсина *zonula occludens* (Zot) — энтеротоксина, экспрессируемого *Vibrio cholerae*, обратимо открывающего плотные контакты, расширило понимание механизмов, регулирующих проницаемость кишечника. Действие токсина опосредовано через каскад внутриклеточных реакций, приводящих к полимеризации актиновых филаментов и последующей «разборке» плотных контактов [95]. Комбинация очищенных antiZot-антител позволила идентифицировать гомолог Zot кишечника человека, который обозначается как зонулин [95, 96]. Введение рекомбинантного зонулина привело к повышению проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной и тонкой кишки при тестировании *ex vivo* [97]. Физиологическая роль системы зонулина окончательно не установлена, однако известно, что он задействован в регуляции плотных контактов, и чрезмерная активация продукции зонулина как по длительности, так и по выраженности может приводить к избыточному и нерегулируемому повышению проницаемости эпителиального барьера. Имеющиеся на сегодня данные о роли зонулина в регуляции плотных контактов позволили использовать его определение в сыворотке крови или кале для оценки состояния кишечной проницаемости [98, 99].

Имеются данные, что уровень сывороточного зонулина статистически значимо отличается у пациентов с целиакией, ВЗК и СРК по сравнению с группой контроля [95, 100–103]. Кроме того, уровень не только сывороточного, но и фекального зонулина у пациентов с ВЗК был статистически выше по сравнению с группой контроля [104]. Некоторые исследователи отводят возможную

роль зонулину в патогенезе и таких заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, бронхиальная астма [95, 105, 106]. Однако, по результатам исследования М. Ajamian et al. (2019), было выявлено, что ни один из методов определения зонулина не является достоверным, и следует быть осторожными при использовании его в качестве маркера нарушенной кишечной проницаемости [107].

Трефойловые факторы представляют собой пептиды, содержащие структурный домен в виде листа клевера. Они синтезируются во многих органах, но в наибольшем количестве обнаруживаются в слизистой оболочке ЖКТ: TFF-1 — в желудке, TFF-2 — в желудке и двенадцатиперстной кишке, TFF-3 — в кишечнике, где синтезируются бокаловидными клетками [108, 109]. Трефойловые факторы принимают участие в клеточной адгезии, восстановлении обратимо поврежденного эпителия, регуляции экспрессии провоспалительных и защитных факторов (в том числе оксида азота, цитокинов, дефензинов) [110–112]. Экспрессия трефойловых факторов при ВЗК меняется: уровень TFF-1 повышается, а TFF-3 снижается [113, 114]. Помимо ВЗК, изменение экспрессии этих факторов наблюдается при эрозивных гастродуоденитах, язвенной болезни, раке желудка, колоректальном раке и раке молочной железы [115–119].

5. Морфологические методы

Изменение плотного соединения может привести к нарушению проницаемости эпителия. Изменения в белках плотного соединения могут быть

количественно оценены иммуногистохимически в образцах тканей путем конфокального анализа однородных Z-срезов, перпендикулярных клеточной поверхности эпителия. Иммуногистохимическое исследование позволяет изучать локализацию белков плотных контактов, таких как клаудины и окклюдин, и их распределение в ткани. Так, например, у пациентов с СРК было показано снижение экспрессии клаудина-3 и клаудина-5 в биоптатах различных отделов тонкой и толстой кишки по сравнению с группой контроля [120]. Данный метод имеет высокое диагностическое значение, однако процесс забора, подготовки и оценки препарата достаточно трудоемок и в основном используется в лабораторных условиях. Имеются данные, что гистологически оценить кишечную проницаемость можно также при помощи оценки плотности бокаловидных клеток [18].

Заключение

Несмотря на то что имеется большое разнообразие методов оценки кишечной проницаемости, не все они применимы в клинической практике ввиду отсутствия стандартизации большинства методов, длительности, сложности процедуры исследования и порой недостаточно высокой достоверности результатов. Необходимо дальнейшее изучение и усовершенствование имеющихся методов, их стандартизация и внедрение как в исследовательскую, так и в клиническую практику.

Литература / References

- Salvo R.E., Alonso C.C., Pardo C.C., Casado B.M., Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(11):686–96. DOI: 10.17235/reed.2015.3846/2015
- Nalle S.C., Turner J.R. Intestinal barrier loss as a critical pathogenic link between inflammatory bowel disease and graft-versus-host disease. *Mucosal Immunol.* 2015;8(4):720–30. DOI: 10.1038/mi.2015.40
- Cui Y., Wang Q., Chang R., Zhou X., Xu C. Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem.* 2019;67(10):2754–62. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00080
- Camilleri M., Madsen K., Spiller R., Van Meerveld B. G., Verne G.N. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):503–12. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
- Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):821–34. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143
- Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В., Степанова Т.Н., Грибакин С.Г. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(2):12–9. [Borovik T.E., Makarova S.G., Yatsyk G.V., Stepanova T.N., Gribakin S.G. The role of intestinal barrier function disorders in the development of food allergy in children. *Questions of Modern Pediatrics.* 2013;12(2):12–9 (In Russ.)].
- Chang J., Leong R.W., Wasinger V., Ip M., Yang M., Phan T.G. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology.* 2017;153:723–31.
- Antoni L., Nuding S., Wehkamp J., Stange E.F. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1165–79.
- Schultz I., Keita A.V. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells.* 2019;8(2):193. DOI: 10.3390/cells8020193
- Sikora M., Chrabaszcz M., Maciejewski C., Zaremba M., Waskiel A., Olszewska M. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *Dermatol.* 2018;45(12):1468–70. DOI: 10.1111/1346-8138.14647
- Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д., Абдракипов Р.З., Афанасьева М.А., Сухорукова Е.В. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита. *Практическая медицина.* 2014;4(80):25–56. [Kunst M.A., Yakupova S.P., Zinkevich O.D., Abdrakipov R.Z., Afanas'eva M.A., Suhorukova E.V. The role of microbial infection and intestinal permeability in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Practical medicine.* 2014;4(80):25–56 (In Russ.)].
- Linda C.Yu., Jin T.W., Shu-Chen W., Yen-Hsuan Ni. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2012;3(1):27–43. DOI: 10.4291/wjgp.v3.i1.27
- Zakostelska Z., Kverka M., Klimesova K., Rossmann P., Mrazek J., Kopecky J., et al. Lysate of Probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 Ameliorates Colitis by Strengthening the Gut Barrier Function and Changing the Gut Microenvironment. *PLoS ONE.* 2011; 6(11): e27961. DOI: 10.1371/journal.pone.0027961

14. Laval L., Martin R., Natividad J., Chain F., Mi-quel S., De Maredsous C.D., et al. Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 and the commensal bacterium Faecalibacterium prausnitzii A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyper-permeability in mice. Gut Microbes. 2015;6:1–9. DOI: 10.4161/19490976.2014.990784
15. Leffler D.A., Kelly C.P., Green P.H., Fedorak R.N., DiMarino A., Perrow W., et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2015;148:1311–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.008
16. McCarville J.L., Caminero A., Verdu E.F. Pharmacological approaches in celiac disease. Curr Opin Pharmacol. 2015;25:7–12. DOI: 10.1016/j.coph.2015.09.002
17. Galipeau J., Verdu E.F. The complex task of measuring intestinal permeability in basic and clinical science. Neurogastroenterol Motil. 2016;28:957–65. DOI: 10.1111/nmo.12871
18. Stephan C.B., Giovanni B., Wim B., Theo O., Jörg-Dieter S., Matteo Serino, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014;14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
19. De Santis S., Cavalcanti E., Mastronardi M., Jirillo E., Chieppa M. Nutritional keys for intestinal barrier modulation. Front Immunol. 2015;6:612.
20. Menard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. Mucosal Immunol. 2010;3:247–59.
21. Luciana R.M., Camille K., Garabet Y. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. Front Immunol. 2012;3:310. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00310
22. Assimakopoulos S.F., Triantos C., Maroulis I., Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. Gastroenterology Res. 2018;11(4):261–3. DOI: 10.14740/gr1053w
23. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nature reviews. Immunology. 2009;9(11):799–809. DOI: 10.1038/nri2653
24. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник РАМН. 2015; 70 (6): 640–50. [Podoprighora G.I., Kafarskaya L.I., Bainov N.A., Shkoporov A.N. Bacterial Translocation from Intestine: Microbiological, Immunological and Pathophysiological Aspects. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (6): 640–50. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn564
25. Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. World J Gastrointest Pathophysiol. 2017;8(4):150–60. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i4.150
26. Быков В.Л. Клетки Панета: история открытия, структурно-функциональные характеристики и роль в поддержании гомеостаза в тонкой кишке. Морфология. 2014;145(1):67–80. [Bykov V.L. Paneth cells: history of discovery, structural and functional characteristics and the role in the maintenance of homeostasis in the small intestine. Morphology. 2014;145(1):67–80 (In Russ.)].
27. McGuckin M.A., Lindén S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. Nat Rev Microbiol. 2011;9(4):265–78. DOI: 10.1038/nrmicro2538
28. Johansson M.E., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(6):352–61. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35
29. Hansson G.C. Role of mucus layers in gut infection and inflammation. Curr Opin Microbiol. 2012;15(1):57–62. DOI: 10.1016/j.mib.2011.11.002
30. Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. Curr Gastroenterol Rep. 2010;12(5):319–30. DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2
31. Rindi G., Leiter A.B., Kopin A.S., Bordi C., Solcia E. The “normal” endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. Ann N Y Acad Sci. 2004;1014:1–12. DOI: 10.1196/annals.1294.001
32. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A., et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. Science. 2015;350:830–4. DOI: 10.1126/science.aad0135
33. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. Biochim Biophys Acta. 2008;1778:660–9.
34. Clarke L.L. A guide to Ussing chamber studies of mouse intestine. Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2009;296:1151–66.
35. Grootjans J., Thuijls G., Verdam F., Derikx J.P., Lenaerts K., Buurman W.A. Noninvasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. World J Gastrointest Surg. 2010;2:61–9.
36. Anderson A.D., Jain P.K., Fleming S., Poon P., Mitchell C.J., MacFie J. Evaluation of a triple sugar test of colonic permeability in humans. Acta Physiol. Scand. 2004;182:171–7.
37. Camilleri M., Nadeau A., Lamsam J., Nord S.L., Ryks M., Burton D., et al. Understanding measurements of intestinal permeability in healthy humans with urine lactulose and mannitol excretion. Neurogastroenterol Motil. 2010;22(1):15–26. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01361.x
38. Sequeira I.R., Lentle R.G., Kruger M.C., Hurst R.D. The effect of aspirin and smoking on urinary excretion profiles of lactulose and mannitol in young women: toward a dynamic, aspirin augmented, test of gut mucosal permeability. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(9):401–11. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01969.x
39. Quigley E. Leaky gut – concept or clinical entity? Curr Opin. Gastroenterol. 2016;32:74–9.
40. Sequeira I.R., Lentle R.G., Kruger M.C., Hurst R.D. Differential trafficking of saccharidic probes following aspirin in clinical tests of intestinal permeability in young healthy women. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2014;41:107–17.
41. Sequeira I.R., Lentle R.G., Kruger M.C., Hurst R.D. Standardising the lactulose mannitol test of gut permeability to minimise error and promote comparability. PLoS One. 2014;5:9(6):99256. DOI: 10.1371/journal.pone.0099256
42. Wang L., Llorente C., Hartmann P., Yang A.M., Chen P., Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. J Immunol Methods. 2015;421:44–53. DOI: 10.1016/j.jim.2014.12.015
43. Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U. The chemical structure of bacterial endotoxin in relation to bioactivity. Immunobiology. 1993;187:169–90. DOI: 10.1016/S0171-2985(11)80338-4
44. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? Clin Infect Dis. 2005;41(7):470–80. DOI: 10.1086/432000
45. Gragg S.E., Loneragan G.H., Nightingale K.K. Substantial within-animal diversity of Salmonella isolates from lymph nodes, feces, and hides of cattle at slaughter. Appl Environ Microbiol. 2013;79(15):4744–50.
46. Rossignol D., Lynn M., Wittek A., Rose J. Elevated plasma levels of limulus amoebocyte lysate – reactive material. J Infect Dis. 2006;194:1340.
47. Benoit R., Rowe S., Watkins S.C., Boyle P., Garrett M., Alber S., et al. Pure endotoxin does not pass across the intestinalepithelium in vitro. Shock. 1998;10(1):43–8. DOI: 10.1097/00024382-199807000-00008
48. Ge Y., Ezzell R.M., Warren H.S. Localization of endotoxin in the rat intestinal epithelium. J. Infect Dis. 2000;182(3):873–981. DOI: 10.1086/315784
49. Bates D.W., Parsonnet J., Ketchum P.A., Miller E.B., Novitsky T.J., Sands K., et al. Limulus amoebocyte lysate assay for detection of endotoxin in patients with sepsis syndrome. AMCC Sepsis Project Working Group. Clin Infect Dis. 1998;27(3):582–91. DOI: 10.1086/514713

50. *Bergheim I., Weber S., Vos M., Krämer S., Voly-nets V., Kaserouni S., et al.* Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol.* 2008;48:983–92. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.035
51. *Thuy S., Ladurner R., Volynets V., Wagner S., Strahl S., Königsrainer A., et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr.* 2008;138:1452–5. DOI: 10.1093/jn/138.8.1452
52. *Strutz F., Heller G., Krasemann K., Krone B., Müller G.A.* Relationship of antibodies to endotoxin core to mortality in medical patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med.* 1999;25:435–44. DOI: 10.1007/s001340050877
53. *Munford R.S.* Endotoxemia-menace, marker, or mistake? *J Leukoc Biol.* 2016;100(4):687–98. DOI: 10.1189/jlb.3RU0316-151R
54. *Kitabatake H., Tanaka N., Fujimori N., Komatsu M., Okubo A., Kakegawa K., et al.* Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology.* 2017;23(4):712–22. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.712
55. *Hawkesworth S., Moore S.E., Fulford A.J., Barclay G.R., Darboe A.A., Mark H., et al.* Evidence for metabolic endotoxemia in obese and diabetic Gambian women. *Nutrition & diabetes.* 2013;3(8):83. DOI: 10.1038/nutd.2013.24
56. *Bennett-Guerrero E., Barclay G.R., Weng P.L., Bodian C.A., Feerman D.E., Vela-Cantos F., et al.* Endotoxin-neutralizing capacity of serum from cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15:451–4. DOI: 10.1053/jcan.2001.24980
57. *Cai J., Chen H., Weng M., Jiang S., Gao J.* Diagnostic and Clinical Significance of Serum Levels of D-Lactate and Diamine Oxidase in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;19:8536952. DOI: 10.1155/2019/8536952
58. *Grootjans J., Thuijls G., Verdam F., Derikx J.P., Lenaerts K., Buurman W.A.* Noninvasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2:61–9. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.61
59. *Ploger S., Stumpff F., Penner G.B., Schulzke J.D., Gäbel G., Martens H., et al.* Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258:52–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x
60. *Lewis K., Lutgendorff F., Phan V., Söderholm J.D., Sherman P.M., McKay D.M.* Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1138–48. DOI: 10.1002/ibd.21177
61. *Wang H.B., Wang P.Y., Wang X., Wan Y.L., Liu Y.C.* Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci.* 2012;57:3126–35. DOI: 10.1007/s10620-012-2259-4
62. *Johansson M.E., Gustafsson J.K., Holmén-Larsson J., Jabbar K.S., Xia L., Xu H.* Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014;63(2):281–91. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207
63. *Fukunishi S., Sujishi T., Takeshita A.* Lipopolysaccharides accelerate hepatic steatosis in the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker rats. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;54(1):39–44. DOI: 10.3164/jcbs.13-49
64. *Barzal J.A., Szczylik C., Rzepecki P., Jaworska M., Anuszevska E.* Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy-induced small bowel mucosal damage. *Acta Biochim.* 2014;61:615–31.
65. *Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B.* Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000;119:1496–505. DOI: 10.1053/gast.2000.20227
66. *Blijlevens N.M., Lutgens L.C., Schattenberg A.V., Donnelly J.P.* Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:193–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704563
67. *Derikx J.P., Blijlevens N.M., Donnelly J.P., Fujii H., Kanda T., van Bijnen A.A.* Loss of enterocyte mass is accompanied by diminished turnover of enterocytes after myeloablative therapy in haematopoietic stem-cell transplant recipients. *Ann Oncol.* 2009;20:337–42. DOI: 10.1093/annonc/mdn579
68. *Lutgens L.C., Deutz N., Granzier-Peters M., Beets-Tan R., DeRuyscher D., Gueulette J.* Plasma citrulline concentration: a surrogate end point for radiation-induced mucosal atrophy of the small bowel. A feasibility study in 23 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:275–85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.052
69. *Lutgens L.C., Blijlevens N.M., Deutz N.E., Donnelly J.P., Lambin P.* Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer.* 2005;103:191–9. DOI: 10.1002/cncr.20733
70. *Pelsters M.M., Namiot Z., Kisielewski W., Namiot A., Januszkiewicz M., Hermens W.T.* Intestinal type and liver fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem.* 2003;36:529–35. DOI: 10.1016/s0009-9120(03)00096-1
71. *Funaoka H., Kanda T., Fujii H.* Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Rinsho Byori.* 2010;58(2):162–8.
72. *Reisinger K.W., Derikx J.P., Thuijls G., van der Zee D.C., Brouwers H.A., van Bijnen A.A.* Noninvasive measurement of intestinal epithelial damage at time of refeeding can predict clinical outcome after necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2013;73:209–13. DOI: 10.1038/pr.2012.160
73. *Monbaliu D., de Vries B., Crabbé T., van Heurn E., Verwaest C., Roskams T., Fevery J.* Liver fatty acid-binding protein: an early and sensitive plasma marker of hepatocellular damage and a reliable predictor of graft viability after liver transplantation from non-heartbeating donors. *Transplant Proc.* 2005;37:413–6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.103
74. *Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M.P., Van den Neucker A.M., van Bijnen A.A., et al.* Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1435–41. DOI: 10.3109/00365521.2011.627447
75. *Adriaanse M.P., Tack G.J., Passos V.L., Damoiseaux J.G., Schreurs M.W., van Wijck K.* Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in celiac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2013;37:482–90. DOI: 10.1111/apt.12194
76. *Delaney C.P., O'Neill S., Manning F., Fitzpatrick J.M., Gorey T.F.* Plasma concentrations of glutathione S-transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischaemia. *Br J Surg.* 1999;86:1349–53. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01245.x
77. *Gearhart S.L., Delaney C.P., Senagore A.J., Banbury M.K., Remzi F.H., Kiran R.P.* Prospective assessment of the predictive value of alpha-glutathione S-transferase for intestinal ischemia. *Am Surg.* 2003;69:324–9.
78. *Markov A.G., Veshnyakova A., Fromm M., Amasheh M., Amasheh S.* Segmental expression of claudin proteins correlates with tight junction barrier properties in rat intestine. *J Comp Physiol B.* 2010;180(4):591–8. DOI: 10.1007/s00360-009-0440-7
79. *Günzel D., Yu A.S.* Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev.* 2013;93(2):525–69. DOI: 10.1152/physrev.00019.2012
80. *Furuse M., Fujita K., Hiiragi T., Fujimoto K., Tsukita S.* Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol.* 1998;141(7):1539–50. DOI: 10.1083/jcb.141.7.1539

81. Furuse M., Hata M., Furuse K. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol.* 2002;156(6):1099–111. DOI: 10.1083/jcb.200110122
82. Ivanov A.I., Nusrat A., Parkos C.A. The epithelium in inflammatory bowel disease: potential role of endocytosis of junctional proteins in barrier disruption. *Novartis Found Symp.* 2004;263:115–218.
83. Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J., Parkos C.A., Nusrat A. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol.* 2001;159(6):2001–9. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63051-9
84. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Lecleire S., Antonietti M., Gourcerol G. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257
85. Prasad S., Mingrino R., Kaukinen K. Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. *Lab Invest.* 2005;85(9):1139–62. DOI: 10.1038/labinvest.3700316
86. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375
87. Amasheh S., Dullat S., Fromm M., Schulzke J.D., Buhr H.J., Kroesen A.J. Inflamed pouch mucosa possesses altered tight junctions indicating recurrence of inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(10):1149–56. DOI: 10.1007/s00384-009-0737-8
88. Thuijls G., Derikx J.P., de Haan J.J. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):14–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819f5652
89. Fagerhol M.K. Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet.* 2000;356:1783–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03224-4
90. Lundberg J.O., Hellström P.M., Fagerhol M.K., Weitzberg E., Roseth A.G. Technology insight: calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as novel markers of inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;2:96–102. DOI: 10.1038/ncpgasthep0094
91. Damms A., Bischoff S.C. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:985–92. DOI: 10.1007/s00384-008-0506-0
92. Лазебник Л.Б., Гусейн-заде М.Г., Ефремов Л.И., Сагынбаева В.Э., Князев О.В. Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *ЭнКГ.* 2013;8:11–7. [Lazebnik L.B., Guseyn-zade M.G., Efremov L.I., Sagynbaeva V.E., Knyazev O.V. Fecal calprotectin as a biomarker of the effectiveness of various medical interventions in patients with inflammatory bowel diseases. *EiKG.* 2013;8:11–7 (In Russ.)].
93. Lebreton C., Ménard S., Abed J., Moura I.C., Coppo R., Dugave C. Interactions among secretory immunoglobulin A, CD71, and transglutaminase-2 affect permeability of intestinal epithelial cells to gliadin peptides. *Gastroenterology.* 2012;143:698–707. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.051
94. Wehkamp J., Koslowski M., Wang G., Stange E.F. Barrier dysfunction due to distinct defensin deficiencies in small intestinal and colonic Crohn's disease. *Mucosal Immunol.* 2008;1:67–74. DOI: 10.1038/mi.2008.48
95. Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehepato globin-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:16799–804. DOI: 10.1073/pnas.0906773106
96. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151–75. DOI: 10.1152/physrev.00003.2008
97. Lammers K.M., Lu R., Brownley J. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008;135:194–204. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.023
98. Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P.G. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weight-loss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):108. DOI: 10.1186/s12902-020-00594-5
99. Martinez E.E., Zurakowski D., Pereira L., Freire R., Emans J.B., Nurko S., et al. Interleukin-10 and Zonulin Are Associated With Postoperative Delayed Gastric Emptying in Critically Ill Surgical Pediatric Patients: A Prospective Pilot Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(8):1407–16. DOI: 10.1002/jpen.1874
100. Edelblum K.L., Turner J.R. The tight junction in inflammatory disease: Communication breakdown. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9:715–20. DOI: 10.1016/j.coph.2009.06.022
101. Fasano A., Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract. Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:416–22. DOI: 10.1038/ncpgasthep0259
102. Barbaro M.R., Cremon C., Caio G., Bellacosa L., De Giorgio R., Volta U., et al. The role of zonulin in non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *United Euro Gastroenterol J.* 2015;3:A87
103. Arrieta M.C., Madsen K., Doyle J., Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse. *Gut.* 2009;58(1):41–8. DOI: 10.1136/gut.2008.150888
104. Malíčková K., Francová I., Lukáš M., Kolář M., Králíková E., Bortlík M., et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Pract Lab Med.* 2017;23:39–44. DOI: 10.1016/j.plabm.2017.09.001
105. Singh P., Silvester J., Chen X. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):709–15. DOI: 10.1177/2050640619826419
106. Sapone A., de Magistris L., Pietzak M., Clemente M.G., Tripathi A., Cucca F., et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes.* 2006;55:1443–1449. DOI: 10.2337/db05-1593
107. Watts T., Berti I., Sapone A., Gerarduzzi T., Not T., Zielke R., et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102:2916–21. DOI: 10.1073/pnas.0500178102
108. Ajamian M., Steer D., Rosella G., Gibson P.R. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLoS One.* 2019;14(1):0210728. DOI: 10.1371/journal.pone.0210728
109. Ortiz-Masiá D., Hernández C., Quintana E., Velázquez M., Cebrián S., Riaño A., et al. iNOS-derived nitric oxide mediates the increase in TFF2 expression associated with gastric damage: role of HIF-1. *FASEB J.* 2010;24(1):136–45. DOI: 10.1096/fj.09-137489
110. Xue L., Aihara E., Wang T.C., Montrose M.H. Trefoil factor 2 requires Na/H exchanger 2 activity to enhance mouse gastric epithelial repair. *J Biol Chem.* 2011;286(44):38375–82. DOI: 10.1074/jbc.M111.268219
111. Fitzgerald A.J., Pu M., Marchbank T., Westley B.R., May F.E., Boyle J., et al. Synergistic effects of systemic trefoil factor family 1 (TFF1) peptide and epidermal growth factor in a rat model of colitis. *Peptides.* 2004;25:793–801. DOI: 10.1016/j.peptides.2003.12.022
112. Emami S., Le Floch M., Bruyneel E., Thim L., May F., Westley B., et al. Induction of scattering and cellular invasion by trefoil peptides in src- and RhoA-transformed

- kidney and colonic epithelial. *FASEB J.* 2001;15:351–61. DOI: 10.1096/fj.00-0355com
113. *Rodrigues S., Nguyen Q.D., Faivre S., Bruyneel E., Thim L., Westley B., et al.* Activation of cellular invasion by trefoil peptides and src is mediated by cyclooxygenase- and thromboxane A2 receptor-dependent signaling pathways. *FASEB J.* 2001;15:1517–28.
 114. *Hensel K.O., Boland V., Postberg J., Zilbauer M., Heuschkel R., Vogel S., et al.* Differential expression of mucosal trefoil factors and mucins in pediatric inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2014;4:7343. DOI: 10.1038/srep07343
 115. *Srivastava S., Kedia S., Kumar S., Pratap Mouli V., Dhingra R., Sachdev V., et al.* Serum trefoil factor 3 is a biomarker for mucosal healing in ulcerative colitis patients with minimal disease activity. *J Crohns Colitis.* 2015;9(7):575–9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv075
 116. *Шестопалов А.В., Трофименко О.В., Шестопалова М.А.* Уровень треоиловых пептидов (TFF-1 и TFF-2) у детей с хроническими гастроуденитами. Фундаментальные исследования. 2012;10(2):363–6. [*Shestopalov A.V., Trofimenko O.V., Shestopalova M.A.* The level of trefoil peptides (TFF-1 and TFF-2) in children with chronic gastroduodenitis. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012;10(2):363–6 (In Russ.)].
 117. *Aihara E., Engevik K.A., Montrose M.H.* Trefoil factor peptides and gastrointestinal function. *Ann Rev Phys.* 2017;79:357–80. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105447
 118. *Busch M., Dünker N.* Trefoil factor family peptides — friends or foes? *Biomol. Concepts.* 2015;6(5):343–59. DOI: 10.1515/bmc-2015-0020
 119. *Feng G., Zhang Y., Yuan H., Bai R., Zheng J., Zhang J., et al.* DNA methylation of trefoil factor 1 (TFF1) is associated with the tumorigenesis of gastric carcinoma. *Mol Med Rep.* 2014;9(1):109–17. DOI: 10.3892/mmr.2013.1772
 120. *Kurbatova A., Poluektova E., Demura T., Kuchumova S., Konkov M., Gorev M., Sheptulin A., Kogan E., Shifrin O., Ivashkin V.* Cytokines and tight junction proteins expression changes in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2012;142(5):807.

Сведения об авторах

***Якупова Алина Айратовна** — врач-ординатор кафедры фундаментальных основ клинической медицины ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: alinayakupova96@yandex.ru; 420012, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3347-5283>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальных основ клинической медицины ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru; 420012, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Залялов Рамиль Камилевич — врач-эндоскопист ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: romazzol@mail.ru; 420043, Казань, ул. Чехова, д. 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>

Сафин Айрат Габбасович — врач-эндоскопист, заведующий эндоскопическим отделением ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: tabibrkb2@gmail.com; 420043, Казань, Чехова, д. 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

Абдулхаков Рустам Аббасович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: rustemabdul@mail.ru; 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Information about the authors

***Alina A. Iakupova** — Resident Physician, Chair of Fundamentals of Clinical Medicine, Kazan Federal University. Contact information: alinayakupova96@yandex.ru; 420012, Kazan, Karla Marksa str., 76. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3347-5283>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Fundamentals of Clinical Medicine, Kazan Federal University, associate professor, Department (Chair) of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University. Contact information: sayarabdul@yandex.ru; 420012, Kazan, Karla Marksa str., 76. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Ramil K. Zalyalov — Physician (endoscopy), Kazan Federal University. Contact information: romazzol@mail.ru; 420043, Kazan, Chekhova str., 1A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>

Ayrat G. Safin — Physician (endoscopy), Head of the Department of Endoscopy, Kazan Federal University. Contact information: tabibrkb2@gmail.com; 420043, Kazan, Chekhova str., 1A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

Rustam A. Abdulkhakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy, Kazan State Medical University. Contact information: rustemabdul@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Поступила: 22.11.2020 Принята: 17.01.2021 Опубликовано: 28.02.2021
Submitted: 22.11.2020 Accepted: 17.01.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Частота выявления стеатоза и фиброза печени у жителей Санкт-Петербурга при применении методов транзIENTной эластографии и оценки контролируемого параметра затухания ультразвука

В.П. Ковязина*, К.Л. Райхельсон, М.К. Прашнова, Е.В. Пазенко, Л.К. Пальгова,
Э.А. Кондрашина

* ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: оценить частоту выявления стеатоза и фиброза печени методами транзIENTной эластометрии и оценки контролируемого параметра затухания ультразвука у жителей Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. В проспективном открытом одноцентровом популяционном исследовании амбулаторно обследованы 318 человек в возрасте от 24 до 89 лет (средний возраст — $52,6 \pm 14,6$ года). Проанализированы анамнестические данные, антропометрические и лабораторные показатели. Степень стеатоза на основании оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (количественный расчет снижения амплитуды ультразвуковых сигналов в печени) и стадия фиброза определены на аппарате «Фиброскан 502 Touch» (Echosens, Франция).

Результаты исследования. У 44,7% пациентов выявлены признаки стеатоза печени, при этом преобладал стеатоз высокой степени; сочетание фиброза и стеатоза выявлено в 28% случаев; изолированный фиброз различной степени выявлен у 2,5% пациентов; в 24,8% случаев структурных изменений не диагностировано. Отмечались статистически значимые взаимосвязи между повышением показателя индекса массы тела и окружностью талии у женщин с выраженными изменениями печени. Уровень сывороточной активности трансаминаз повышался с увеличением выраженности изменений печени, но статистически значимыми оказались изменения только аспаргиновой трансаминазы.

Выводы. Высокая частота впервые выявленного стеатоза и фиброза печени у жителей Санкт-Петербурга свидетельствует о необходимости совершенствования диагностических алгоритмов и введения профилактических мер. ТранзIENTная эластометрия с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука является удобным скрининговым неинвазивным методом для выявления фиброза и стеатоза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз, фиброз, транзIENTная эластометрия, контролируемый параметр затухания ультразвука

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ковязина В.П., Райхельсон К.Л., Прашнова М.К., Пазенко Е.В., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А. Частота выявления стеатоза и фиброза печени у жителей Санкт-Петербурга при применении методов транзIENTной эластографии и оценки контролируемого параметра затухания ультразвука. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):31–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-31-38>

Detectability of Liver Steatosis and Fibrosis with Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter in Residents of St. Petersburg

Veronika P. Kovyazina*, Karina L. Raikhelson, Maria K. Prashnova, Ekaterina V. Pazenko, Ludmila K. Palgova,
Elina A. Kondrashina

* Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Estimation of the liver steatosis and fibrosis incidence with transient elastography and the controlled attenuation parameter in residents of St. Petersburg.

Materials and methods. A prospective open single-centre population study included history, anthropometric and laboratory data on 318 outpatients aged 24–89 years (mean age 52.6 ± 14.6 years). The degrees of steatosis (assessed with the controlled attenuation parameter as ultrasound amplitude dropdown quantification in liver) and fibrosis were determined with a Fibroscan 502 Touch unit (Echosens, France).

Results. Hepatic steatosis of predominantly high degree was revealed in 44.7%, combined fibrosis and steatosis — in 28%; isolated fibrosis of various stage — in 2.5%, no structural changes — in 24.8% individuals. The growth of body mass index and waist circumference significantly correlated in women with pronounced liver changes. Serum transaminase activity increased with more severe liver changes, being statistically significant for aspartic transaminase only.

Conclusion. A high incidence of primary liver steatosis and fibrosis in residents of St. Petersburg warrants improved diagnostic algorithms and routine preventive measures. Transient elastography with the controlled attenuation parameter estimation provides a convenient non-invasive screening for hepatic fibrosis and steatosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, steatosis, fibrosis, transient elastography, controlled attenuation parameter

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kovyazina V.P., Raikhelson K.L., Prashnova M.K., Pazenko E.V., Palgova L.K., Kondrashina E.A. Detectability of Liver Steatosis and Fibrosis with Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter in Residents of St. Petersburg. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):31–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-31-38>

Известно, что хронические заболевания печени длительное время могут протекать малосимптомно и часто диагностируются уже на поздних стадиях [1], поэтому необходимо более широкое введение в рутинную клиническую практику скрининговых методов, направленных на своевременное выявление этих болезней. В последние годы особое внимание приковано к проблеме стеатоза печени и стеатогепатита.

В крупных эпидемиологических исследованиях показана высокая частота выявления структурных изменений печени. Так, в итальянском исследовании Dionysos (2003 г.), в котором изучена распространенность и факторы риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по результатам биопсии у 437 пациентов, изолированный стеатоз печени определен в 42% случаев, стеатогепатит — в 58%, в 27% из них — фиброз печени, в 15,4% — цирроз печени, а гепатоцеллюлярная карцинома — в 0,7% случаев [2]. В крупномасштабном российском эпидемиологическом исследовании DIREG 2 среди 50 145 пациентов амбулаторного звена доля лиц с установленным диагнозом НАЖБП составила 37,3%. При этом стеатоз печени был выявлен в 28,16% случаев, фиброз — в 9,1 %, цирроз — у 0,84% пациентов [3].

Независимо от этиологии процесс прогрессирования любого заболевания печени проходит через одни и те же этапы: в ответ на хроническое повреждение паренхимы вследствие воспалительных процессов происходит активация фиброгенеза печени, в дальнейшем развитие фиброза, и, как проявление терминальной стадии, формирование цирроза печени [4]. При этом именно определение степени и стадии повреждения печени представляет для практического врача особые диагностические сложности. «Золотым стандартом» диагностики диффузных заболеваний печени является пункционная биопсия. Однако инвазивность методики, а также оценка лишь малого объема

материала приводит к определенным ограничениям для рутинного использования данного метода.

Перспективными методами определения степени стеатоза и стадии фиброза печени представляются транзистентная эластометрия (ТЭ) и оценка контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ). Достоинствами этих методов являются простота исполнения, неинвазивность процедуры, низкая стоимость и в то же время высокая диагностическая значимость.

ТЭ и КПЗУ являются разработкой французской компании Echosens. Сама процедура заключается в проведении 10 измерений жесткости печени (оценивается в кПа) в VIII–IX межреберном промежутке путем измерения скорости распространения механической волны, что позволяет определить стадию фиброза (F0–4). Одновременно осуществляется определение КПЗУ: количественный расчет снижения амплитуды ультразвуковых сигналов в печени. Эти амплитуды зависят от выраженности накопления липидных везикул в исследуемом материале, что позволяет определить выраженность стеатоза (S0–S3) [5, 6], которая оценивается в дБ/м. Оценка стеатоза методом КПЗУ не требует предварительной подготовки и учета антропометрических данных пациентов. При наличии абдоминального ожирения во избежание ложных результатов был разработан XL-датчик, который позволяет проводить исследования у пациентов с толщиной подкожно-жировой клетчатки до 3,5 см. Французское исследование, проведенное J. Boursier и соавт. в 2015 г. с участием 452 пациентов с НАЖБП, продемонстрировало высокую диагностическую точность эластометрии и теста FibroMeter в оценке стадии фиброза [7]. ТЭ допущена к применению Европейской ассоциацией по изучению печени как неинвазивная процедура для выявления случаев низкого риска прогрессии заболевания у пациентов с НАЖБП [8] и является единственным методом эластографии,

рекомендуемым при НАЖБП Европейской федерацией обществ ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) для исключения цирроза при НАЖБП [9].

Оценка КПЗУ является относительно новым методом, позволяющим проводить популяционный скрининг стеатоза печени, выявить его у групп риска и определить выраженность стеатоза в динамике [10]. Согласно данным метаанализа 9 крупных исследований, в которых оценивалась диагностическая точность выявления стеатоза на аппарате «Фиброскан» с функцией КПЗУ (Controlled Attenuation Parameter — CAP) по сравнению с данными гистологического исследования, показано, что оценка КПЗУ обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для выявления стеатоза печени различной выраженности [11]. Другой недавний метаанализ, включавший 2735 пациентов, также подтвердил, что КПЗУ обеспечивает стандартизированное неинвазивное измерение стеатоза печени [12].

Преимуществом данных методик является то, что они позволяют проводить исследования в рамках посещения отделения первичной медико-санитарной помощи и в будущем могут послужить потенциально удобным скрининговым методом [13].

Цель исследования. Проанализировать частоту выявления стеатоза и фиброза печени методами ТЭ и оценки КПЗУ у амбулаторных пациентов г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы исследования

Проспективное открытое одноцентровое популяционное (обсервационное) исследование выполнено на базе клиники ВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ в период с ноября по декабрь 2019 года. Всего обследовано 318 жителей Санкт-Петербурга обоего пола в возрасте от 24 до 89 лет (средний возраст — $52,6 \pm 14,6$ года), добровольно обратившихся в рамках научно-социального проекта «Здоровье печени». Информация о проекте была размещена в социальных сетях, на сайте СПбГУ, а также на рекламных баннерах в клинике.

В исследование не включались пациенты с любыми заведомо известными заболеваниями печени. Все испытуемые отрицали злоупотребление алкоголем (для мужчин — 21 алкогольная единица и более в неделю, для женщин — 14 алкогольных единиц и более в неделю).

Пациенты были осмотрены врачом-гастроэнтерологом. Проведена оценка антропометрических данных: рост, вес, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ. Уточнены данные лекарственного (прием лекарственных средств и биологически активных добавок за последние 3 месяца) и алкогольного анамнеза. Оценивали

лабораторные показатели: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), билирубин, глюкоза, показатели липидного спектра), маркеры вирусных гепатитов (anti-HCV, HBsAg). Определение стадии фиброза и степени стеатоза проводили с помощью ТЭ на аппарате «Фиброскан 502 Touch» (Echosens, Франция) с КПЗУ. Для оценки выраженности фиброза использовали референсные значения, основанные на данных V. Wong (2010 г.) [14] и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа — фиброза нет (стадия F0), от 5,9 до 7,0 кПа — стадия F1, от 7,1 до 8,7 кПа — стадия F2, от 8,8 до 10,3 кПа — стадия F3, более 10,3 кПа — стадия F4. Оценка степени стеатоза основывалась на данных T. Karlas (2014 г.) [15], рекомендованных производителем: до 233 дБ/м — стеатоза нет (S0), от 234 до 268 дБ/м — S1, от 269 до 300 дБ/м — S2, 301 дБ/м и более — S3.

На основании инструментального обследования пациенты были разделены на 3 группы для дальнейшего анализа: пациенты со стеатозом различной степени без фиброза (группа 1); пациенты с сочетанием фиброза и стеатоза (группа 2); условно здоровые пациенты, у которых изменений печени не зарегистрировано (группа 3). Группа пациентов с изолированным фиброзом составила всего 8 человек (2,5%), ввиду малочисленности исследуемых данная группа исключена из статистического анализа. Для статистической обработки данных использовали критерии Манна — Уитни для ненормальных несвязанных величин и критерий Стьюдента для нормальных несвязанных величин. Для исследования взаимосвязи между переменными применяли коэффициент корреляции Пирсона (r). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования

В результате исследования печени методами транзитной эластометрии и КПЗУ у 142 пациентов (44,7%) обнаружены признаки стеатоза различной степени (группа 1); сочетание фиброза и стеатоза выявлено у 89 пациентов (28%) (группа 2); у 79 человек (24,8%) признаков изменений печени не зарегистрировано (группа 3). Преимущественно был выявлен стеатоз высокой степени (S3 — 33%), тогда как фиброзные изменения в большинстве случаев не выявлены (F0 — 69%). Распределение обследованных по степени стеатоза и выраженности фиброза представлено на рисунке 1.

Частота выявления фиброза в зависимости от стадии стеатоза представлена в таблице 1.

Поскольку важным предиктором развития стеатогепатита является наличие метаболического

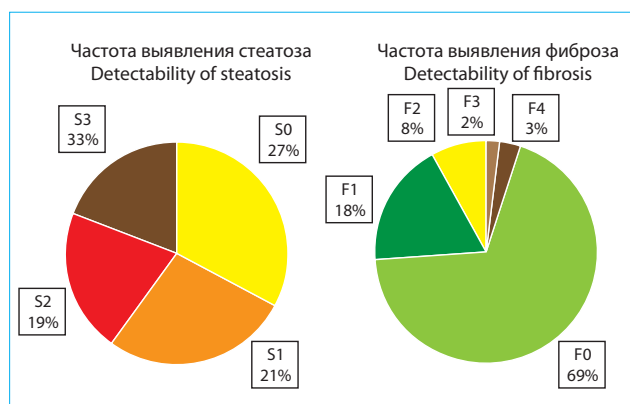


Рис. 1. Распределение обследованных по степени стеатоза и выраженности фиброза

Fig. 1. Shares of steatosis and fibrosis grades

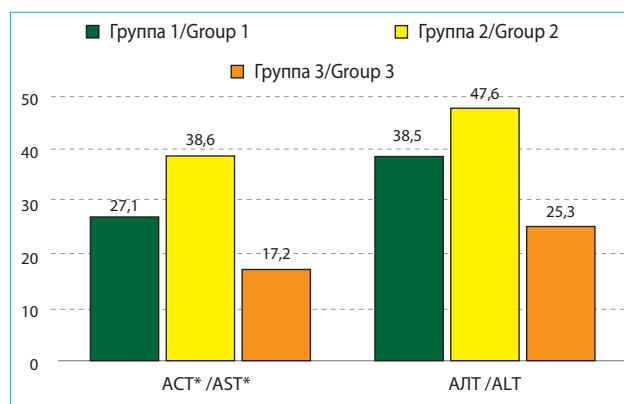


Рис. 2. Средние показатели активности АЛТ и АСТ

Примечание: достоверные различия ($p < 0,05$): * — между исследуемыми группами.

Fig. 2. Mean ALT and AST activity

Note: Statistical significance ($p < 0.05$): * — between cohorts.

синдрома, проведена оценка антропометрических показателей, уровня артериального давления, показателей углеводного и липидного обменов.

При анализе антропометрических данных установлено статистически значимое различие ИМТ в зависимости от выявляемых структурных изменений печени: так, средний ИМТ условно здоровых пациентов (группа 3) составил $24 \pm 3,6$ кг/м², пациенты со стеатозом различной степени (группа 1) имели ИМТ $29,7 \pm 5,4$ кг/м², тогда как у пациентов с сочетанием стеатоза и фиброза (группа 2) средний ИМТ составлял $30,6 \pm 5,5$ кг/м². При этом не прослежена взаимосвязь между ИМТ и выраженностью стеатоза и фиброза печени ($p > 0,05$).

Выявлена статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,05$) структурных изменений печени и ОТ у женщин: средняя окружность талии увеличивалась в следующей последовательности: здоровые

женщины (ОТ — $72,4 \pm 11,6$ см) → женщины со стеатозом (ОТ — $93,2 \pm 16,5$ см) → женщины с сочетанием стеатоза и фиброза (ОТ — $101,7 \pm 11,7$ см). У мужчин отмечалась та же закономерность, но статистически значимые различия достигнуты только при сравнении мужчин из группы условно здоровых с пациентами, имеющими структурные изменения печени (стеатоз и фиброз). При оценке остальных критериев метаболического синдрома достоверных различий между исследуемыми группами не получено (табл. 2).

При этом содержание жирового компонента в печени статистически значимо отличалось во всех исследуемых группах: условно здоровые пациенты имели наименьшие показатели САР — $190 \pm 36,8$ дБ/м, пациенты только со стеатозом — $289 \pm 46,5$ дБ/м, а пациенты с фибротическими изменениями имели наибольшее содержание жира в печени — $314 \pm 42,7$ дБ/м ($p < 0,05$).

Таблица 1. Частота выявления фиброза в зависимости от степени стеатоза

Table 1. Fibrosis rate in different steatosis grades

Степень стеатоза по данным оценки КПЗУ, n (чел.) / % Steatosis grade (controlled attenuation parameter data, persons), n (%)		Стадия фиброза по данным ТЭ, n (чел.) / %* Fibrosis stage (transient elastography, persons), n (%)*				
		F0	F1	F2	F3	F4
S0	87 (27,3%)	79 (90,8%)	8 (9,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
S1	68 (21,4%)	52 (76,5%)	11 (16,2%)	5 (7,3%)	0 (0%)	0 (0%)
S2	60 (18,9%)	39 (65%)	12 (20%)	6 (10%)	1 (1,7%)	2 (3,3%)
S3	103 (32,4%)	51 (49,5%)	25 (24,4%)	15 (14,5%)	6 (5,8%)	6 (5,8%)

Примечание: % — доля от пациентов с данной стадией стеатоза.

Note: % — percentage per steatosis grade.

Уровень лабораторных маркеров цитолитического синдрома увеличивался с выраженностью структурных изменений печени, при этом степень корреляции между активностью трансаминаз и выраженностью структурных изменений печени оказалась очень слабой ($r < 0,5$). Различия в активности АСТ в исследуемых группах были статистически значимы, в отличие от уровня АЛТ (рис. 2).

Отношение активности АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) в исследуемых группах не превышало 1,3, статистических различий по данному показателю между группами также не обнаружено. Значимые отклонения от референтных значений не зарегистрированы для показателей холестаза (ЩФ и ГГТ) и уровня билирубина и не отличались между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

Таблица 2. Основные характеристики исследуемых групп

Table 2. Main profile of study cohorts

Показатель Parameter		Группа 1 ($n = 142$) Cohort 1 ($n = 142$)	Группа 2 ($n = 89$) Cohort 2 ($n = 89$)	Группа 3 ($n = 79$) Cohort 3 ($n = 79$)
Пол Gender	Женщины, чел. (%) Females, n (%)	91 (64,1)	50 (56,2)	65 (73,9)
	Мужчины, чел. (%) Males, n (%)	51 (35,9)	39 (43,8)	23 (26,1)
Возраст, годы Age, years		54,1 $\pm$ 13,8	55,7 $\pm$ 14,7	46,2 $\pm$ 15,6
ИМТ, кг/м ² , М $\pm$ SD* BMI, kg/m ² , M $\pm$ SD*		29,7 $\pm$ 5,4	30,6 $\pm$ 5,5	24 $\pm$ 3,6
ОТ (ж), см, М $\pm$ SD* WC (f), cm, M $\pm$ SD*		93,2 $\pm$ 16,5	101,7 $\pm$ 11,7	72,4 $\pm$ 11,6
ОТ (м), см, М $\pm$ SD WC (m), cm, M $\pm$ SD		97,6 $\pm$ 11,6†	98,3 $\pm$ 11,6†	77,8 $\pm$ 13,6
САД, мм рт. ст., Ме (25; 75) SBP, mmHg, Me (25;75)		124 (110; 140)	128 (110; 140)	125 (120; 140)
ДАД, мм рт. ст., Ме (25; 75) DBP, mmHg, Me (25;75)		79 (70; 90)	81 (70; 90)	83 (70; 90)
Глюкоза, ммоль/л, М $\pm$ SD Glucose, mmol/L, M $\pm$ SD		5,6 $\pm$ 1,6	5,6 $\pm$ 1,5	5,3 $\pm$ 0,7
Общий холестерин, ммоль/л, М $\pm$ SD Total cholesterol, mmol/L, M $\pm$ SD		5,5 $\pm$ 1,5	5,7 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 1,2
ЛПВП, ммоль/л, М $\pm$ SD HDL, mmol/L, M $\pm$ SD		1,6 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,2
ЛПНП, ммоль/л, М $\pm$ SD LDL, mmol/L, M $\pm$ SD		3,4 $\pm$ 1,4	3,6 $\pm$ 1,1	3,1 $\pm$ 1,1
ЛПОНП, ммоль/л, М $\pm$ SD VLDL, mmol/L, M $\pm$ SD		1,1 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,4
ТАГ, ммоль/л, М $\pm$ SD TAG, mmol/L, M $\pm$ SD		1,6 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,4
Коэффициент атерогенности, М $\pm$ SD Atherogenic coefficient, M $\pm$ SD		3,4 $\pm$ 1,3	3,5 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 0,7

Примечания: 1. n — число исследуемых пациентов, ж — женщины, м — мужчины, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ТАГ — триацилглицериды, М — медиана, SD — стандартное отклонение. 2. Достоверные различия ($p < 0,05$): * — между исследуемыми группами; † — с группой 3 (условно здоровые пациенты).

Notes: 1. n — number of persons, f — females, m — males, BMI — body mass index, WC — waist circumference, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins, VLDL — very low density lipoproteins, TAG — triacylglycerides, M — median, SD — standard deviation. 2. Statistical significance ($p < 0.05$): * — between cohorts; † — vs. cohort 3 (conditionally healthy persons).

Обсуждение

Хронические заболевания печени являются одной из главных причин смертности во всем мире. Ежегодно от них умирает около 2 миллионов человек. Помимо высокой смертности существенное значение имеет снижение качества жизни и, как следствие, экономические потери. Данные американского исследования, проанализировавшего динамику мировой заболеваемости и смертности, связанных с заболеваниями печени, продемонстрировали, что в период с 2012 по 2017 год отмечается значительное повышение коэффициента смертности от НАЖБП по сравнению с ранее лидировавшими вирусными заболеваниями печени (вирусные гепатиты В и С) [16].

Известно, что распространенность НАЖБП различается в различных регионах [17]. Важно отметить, что ранее, в 2013–2014 гг., в проведенном крупном эпидемиологическом исследовании DIREG-2 по результатам ультразвукографии в Санкт-Петербурге выявлена достоверно более высокая по сравнению с результатами по России доля амбулаторных пациентов со стеатозом печени — 57,2% [18].

В выполненном нами скрининговом обследовании жителей Санкт-Петербурга также выявлена высокая частота пациентов, имеющих структурные изменения печени, характерные для НАЖБП различной выраженности. Небольшие различия с вышеупомянутой работой в доле пациентов, имеющих стеатоз, могут быть обусловлены не только статистической погрешностью, но и изменением частоты заболеваемости за 6 прошедших лет, а также отличающимися критериями набора пациентов (в исследовании DIREG включались пациенты, исходно обратившиеся за медицинской амбулаторной помощью, то есть имеющие какие-либо заболевания).

Сравнивая наши результаты с данными популяционного исследования «Проверь свою печень», посвященного скрининговому выявлению диффузных заболеваний печени в крупном промышленном городе на примере Москвы со сходной методикой набора пациентов, заметим, что в работе коллег, использовавших сочетание ультразвукографии и лабораторных тестов, НАЖБП выявлена лишь у 7,4% пациентов [19]. Эти результаты существенно ниже, чем частота выявления НАЖБП в различных регионах мира [17], и подчеркивают несовершенство рутинных скрининговых методов в раннем выявлении НАЖБП. Мы полагаем, что использованные нами в качестве скрининговых методов ТЭ с КПЗУ позволят существенно улучшить своевременную диагностику стеатоза печени и стеатогепатита.

При анализе полученных нами данных обращает на себя внимание преобладание выраженного стеатоза и высокая доля впервые диагностированного фиброза печени, требующая углубленного дообследования данной категории пациентов.

Известна тесная взаимосвязь между НАЖБП и избыточной массой тела, а также окружностью талии как одного из главных критериев метаболического синдрома [8]. По результатам крупного метаанализа, включавшего 21 когортное исследование, показано, что ожирение является независимым фактором риска развития жировой болезни печени, помимо этого, отмечается взаимосвязь между показателями ИМТ и выраженностью стеатоза [20]. Ретроспективное исследование, в котором проанализирована распространенность заболеваний органов пищеварения у 1504 пациентов амбулаторного звена г. Москвы, выявило, что стеатоз печени при ожирении встречается в 2,7 раза чаще, а стеатогепатит — в 8 раз чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ [21]. В нашем исследовании также подтвердились эти данные.

Ряд крупных клинических исследований показал, что уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не всегда коррелирует с выраженностью структурных изменений печени, это было подтверждено и в нашем исследовании. Для НАЖБП характерно преобладание активности АЛТ над АСТ и соотношение активности АСТ/АЛТ, как правило, не более 1,3 [22], что наблюдалось и в исследуемых группах. Данная информация помогает в дифференциальном диагнозе между алкогольной и неалкогольной болезнью печени [23].

Выводы

1. При скрининговом обследовании, выполненном у жителей Санкт-Петербурга с помощью аппарата «Фиброскан 502 Touch» (Echosens, Франция), частота выявления признаков стеатоза печени составляет 73%, а фиброза печени — 31%.

2. Высокая частота впервые выявленного стеатоза и фиброза печени свидетельствуют о необходимости совершенствования диагностических алгоритмов и усиления профилактических мер в популяции. При наличии факторов риска требуется проведение дополнительного лабораторно-инструментального исследования с целью уточнения диагноза и выраженности структурных изменений печени.

3. ТЭ с КПЗУ служит удобным неинвазивным скрининговым методом для выявления стеатоза и фиброза печени.

Литература / References

1. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени. Арх внутр мед. 2013;3(5):48–57. [Vyalov S.S. Screening methods for existing liver fibrosis. Rus Arch Intern Med. 2013;3(5):48–57 (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-3-48-57
2. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos Nutrition and Liver Study. Hepatol. 2005;42:44–52. DOI: 10.1002/hep.20734
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2015;6:31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;6:31–41 (In Russ.)].
4. Parola M., Pinzan M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Mol Aspects Med. 2019;65(2):37–41. DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002
5. Диденко В.И. Современные достижения в оценке стеатоза печени. Гастроэнтерология. 2015;3(57):94–99. [Didenko V.I. Modern advances in the assessment of liver steatosis. Gastroenterol. 2015;3(57):94–99 (In Russ.)].
6. Кляритская И.Л., Шелихова Е.О., Мошко Ю.А., Семенikhина Е.В., Кривой В.В., Цаняк Т.А. Эластометрия в диагностике заболеваний печени. Крымский тер журн. 2017;2(33):28–35. [Klyaritskaya I.L., Shelikhova E.O., Moshko Yu.A., Semenikhina E.V., Krivoy V.V., Tsapyak T.A. Elastometry in the diagnosis of liver diseases. Crim Ther J. 2017;2(33):28–35 (In Russ.)].
7. Boursier J., Vergniol J., Guillet A., Hiriart J.B., Lannes A. Диагностическая точность и прогностическое значение эластометрии с помощью аппарата Fibrosan и тестов на основе анализов крови для выявления фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. J Hepatol. 2016;65:570–8. [Boursier J., Vergniol J., Guillet A., Hiriart J.B., Lannes A. Diagnostic accuracy and predictive value of elastometry with Fibrosan and blood tests to detect fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;65: 570–8 (In Russ.)].
8. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
9. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Ultrascall Med. 2017;38(4):16–47. DOI: 10.1055/s-0043-103952
10. Zhang X., Wong G.L.H., Wong V.W.S. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol. 2020;26(2):128–41. DOI: 10.3350/cmh.2019.0001n
11. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2014;6:36–41. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2014;6:36–41 (In Russ.)].
12. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J.G., Mi Y.Q. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. Hepatol. 2017;66(5):1022–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022
13. Pandeyarajan V., Gish R.G., Alkhouri N., Nouredin M. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care. Clinic Gastroenterol Hepatol. 2019;15(7):357–65.
14. Wong V., Vergniol J., Wong G. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2010;51(2):454–62. DOI: 10.1002/hep.23312
15. Karlas T., Petroff D., Garnov N. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. PLoS ONE. 2014;9(3):e91987. DOI: 10.1371/journal.pone.0091987
16. Paik J., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatol. 2020; 72(5):1605–16. DOI: 10.1002/hep.31173
17. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatol. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
18. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., Юркина А.С., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в северо-западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). Вестник Санкт-Петербургского университета. Мед. 2017;12(2):118–35. [Palgova L.K., Baranovsky A.Yu., Ushakova T.I., Yurkina A.S., Blinov D.V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the northwestern region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG 2). Bulletin of St. Petersburg University. Med. 2017; 12(2):118–35 (In Russ.)]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
19. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2014;6:36–41. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2014;6:36–41 (In Russ.)].
20. Li L., Liu D.-W., Yan H.-Y., Wang Z.-Y., Zhao S.-H. Obesity is an independent risk factor for non alcoholic fatty liver disease: evidence from a metaanalysis of 21 cohort studies. Obesity reviews. 2016;17(6):510–9. DOI: 10.1111/obr.12407
21. Попова И.Р. Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2012;22(5):24–30. [Popova I.R. Prevalence of diseases of the digestive system in patients with overweight and obesity. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2012;22(5):24–30 (In Russ.)].
22. Sorbi D., Boynton J., Lindor K.D. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. American J of Gastroenterol. 1999;94:1018. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006
23. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2016;2:24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;2:24–42 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

Сведения об авторах

Ковязина Вероника Павловна* — ассистент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ.

Контактная информация: veronikakovyzina@yandex.ru; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-9754>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ.

Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, ассистент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ.

Контактная информация: prashnova@mail.ru; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Пазенко Екатерина Владимировна — младший научный сотрудник научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ.

Контактная информация: boltova.md@gmail.com; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Пальгова Людмила Константиновна — доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ.

Контактная информация: l_palgova@mail.ru; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-1312>

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ.

Контактная информация: elalkon@rambler.ru; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

Information about the authors

Veronika P. Kovyazina* — Research Assistant, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.

Contact information: veronikakovyzina@yandex.ru; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9.

ORCID: 0000-0001-8159-9754

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.

Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9.

ORCID: 0000-0002-8821-6142

Maria K. Prashnova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.

Contact information: prashnova@mail.ru; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9.

ORCID: 0000-0002-5402-8266

Ekaterina V. Pazenko — Junior Researcher, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.

Contact information: boltova.md@gmail.com; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9.

ORCID: 0000-0002-7590-8932

Ludmila K. Palgova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.

Contact information: l_palgova@mail.ru; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9.

ORCID: 0000-0003-0973-1312

Elina A. Kondrashina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.

Contact information: elalkon@rambler.ru; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9.

ORCID: 0000-0002-0142-0264

Поступила: 24.11.2020 Принята: 19.01.2021 Опубликовано: 28.02.2021
Submitted: 24.11.2020 Accepted: 19.01.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в схеме лечения пациентов с рефрактерным асцитом цирротического генеза

Ю.В. Хоронько, М.А. Козыревский, А.В. Дмитриев, А.А. Волохова*, Г.Ю. Спириденко, К.Р. Богомолова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с рефрактерным асцитом (РА), развившимся на фоне портальной гипертензии (ПГ) цирротического генеза, путем оптимизации применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) в комплексе лечебных мероприятий.

Материалы и методы. В исследование включены 107 пациентов с РА. Все пациенты находились на лечении в отделениях портальной гипертензии хирургической клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в 2007–2020 гг. Пациенты случайным образом разделены на 2 сопоставимые по полу, возрасту, этиологии цирроза печени и тяжести состояния клинические группы. В контрольной группе использована общепринятая терапия с применением парацетеза и инфузий альбумина. В свою очередь, 57 пациентам второй группы на фоне рекомендованной терапии для РА применено эндоваскулярное мини-инвазивное хирургическое вмешательство TIPS.

Результаты. Операция TIPS привела к устранению ПГ у всех больных II клинической группы (57 пациентов). В I группе было выявлено прогрессирование варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ), у 37 пациентов наблюдалось их увеличение в размерах, у 11 — разрывы в первые 12 месяцев. Во II группе зарегистрирована редукция ВРВПЖ от 3-й до 2-й и от 2-й до 1-й степени через полгода у 24 (41,1%) пациентов, подвергшихся шунтирующей операции, и у 39 (68,4%) — через год. У 9 больных I группы развилось венозное пищеводно-желудочное кровотечение (ВПЖК), ставшее причиной смерти 7 из них. Во II группе кровотечения из ВРВ отмечено не было. У 7 больных II группы наблюдалась дисфункция сформированного портосистемного шунта.

Заключение. Операцию TIPS целесообразно проводить у пациентов с РА на фоне ПГ цирротического генеза, так как она обеспечивает снижение летальности в течение года наблюдения.

Ключевые слова: портальная гипертензия, TIPS, рефрактерный асцит, цирроз печени, варикозно расширенные вены пищевода и желудка, кровотечение, гепаторенальный синдром

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хоронько Ю.В., Козыревский М.А., Дмитриев А.В., Волохова А.А., Спириденко Г.Ю., Богомолова К.Р. Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в схеме лечения пациентов с рефрактерным асцитом цирротического генеза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(1):39–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-39-46>

Transjugular Portosystemic Shunting in Refractory Cirrhotic Ascites

Yuriy V. Khoronko, Michail A. Kozhyrevskiy, Andrey V. Dmitriev, Anna A. Volokhova*, Galina Yu. Spiridenko, Kristina R. Bogomolova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim. Improvement of refractory ascites (RA) outcomes in underlying cirrhotic portal hypertension (PH) through optimising the transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS) procedure among therapy measures.

Materials and methods. The survey included 107 patients with RA admitted to portal hypertension units of the Rostov State Medical University Surgical Clinic during 2007–2020. The patients were randomly assigned to two cohorts

similar by gender, age, cirrhosis aetiology and condition severity. The control cohort had conventional paracentesis and albumin infusion. In cohort 2, 57 patients had minimally invasive endovascular TIPS surgery in a recommended setting.

Results. TIPS eliminated PH in all 57 patients of cohort 2. Cohort 1 was reported with progressive esophagogastric varices (EGV), their enlargement in 37 and rupture in 11 patients during the first 12 months. Cohort 2 revealed the grade 3—2 and 2—1 EGV reduction in 24 (41.1%) patients with shunt surgery and in 39 (68.4%) patients in one year. Esophagogastric variceal bleeding (EGVB) developed in 9 patients in cohort 1, with 7 lethal outcomes. No variceal bleeding was observed in cohort 2, with 7 patients having the portosystemic shunt dysfunction.

Conclusion. The TIPS procedure is justified in cirrhotic PH patients with RA for reducing the mortality rate in a one year follow-up.

Keywords: portal hypertension, TIPS, refractory ascites, liver cirrhosis, esophagogastric varices, bleeding, hepatorenal syndrome

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Khoronko Y.V., Kozyrevskiy M.A., Dmitriev A.V., Volokhova A.A., Spiridenko G.Y., Bogomolova K.R. Transjugular Portosystemic Shunting in Refractory Cirrhotic Ascites. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(1):39–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-39-46>

Портальная гипертензия (ПГ) — один из ведущих синдромов цирроза печени (ЦП), сопровождающийся развитием угрожающих жизни осложнений. Одной из актуальных задач хирургии на современном этапе является совершенствование результатов лечения пациентов с осложненной ПГ [1]. При ПГ в круг патологических расстройств вовлекается сосудистое русло всех органов брюшной полости, наиболее значимые изменения регистрируются в системе воротной вены (ВВ) [2]. Для данного состояния характерны такие жизнеугрожающие осложнения, как кровотечения из ВРВПЖ, рефрактерный асцит (РА), гепаторенальный синдром (ГРС), печеночная энцефалопатия (ПЭ), спонтанный бактериальный перитонит (СБП) [3, 4].

Результативность лечебных мероприятий при данных патологических состояниях напрямую зависит от степени снижения давления в системе ВВ [7]. Операция TIPS, приводящая к достоверному снижению портосистемного градиента давления (ПСГД) [5, 6], позволяет добиться эффективной портальной декомпрессии мини-инвазивным способом, что особенно актуально у пациентов с суб- и декомпенсированными стадиями хронической печеночной недостаточности (ПечН) [8]. ЦП протекает, как правило, полисиндромно. РА зачастую сопровождается появлением ВРВПЖ, спленомегалией с явлениями гиперспленизма [9]. При этом кровотечение из ВРВПЖ усугубляет ПечН и провоцирует прогрессирование ГРС. Из-за тромбоцитопении осуществить надежный компрессионно-медикаментозный гемостаз затруднительно. Устранению этих проблем способствует операция TIPS [7].

Операция TIPS нашла широкое применение в клинической практике в лечении ПГ с целью остановки и профилактики рецидивов кровотечений из ВРВПЖ ввиду мини-инвазивности, отсутствия трансабдоминального (лапаротомного) хирургического доступа и длительного анестезиологического пособия, которые могут усугубить

течение фонового заболевания и привести пациента к утяжелению ПечН. В свою очередь, у больных с РА консолидированной лечебной тактики нет. Спорным остается вопрос эффективности медикаментозной терапии асцита и применения лечебного парацентеза с эвакуацией значительных объемов асцитической жидкости. В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению асцита пациентам с 1-й степенью его выраженности назначается только диета с ограничением соли до 1,5 г/сут. При 2-й степени асцита в дополнение к диете назначается спиронолактон или амилорид. Пациентам с 3-й степенью асцита проводят парацентез с назначением инфузий раствора альбумина. Необходимо помнить, что при приеме диуретических препаратов часто развиваются портосистемная ПЭ в отсутствие других провоцирующих факторов, а также почечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо- или гиперкалиемия). У мужчин применение высоких доз спиронолактона приводит к развитию гинекомастии и эректильной дисфункции. Из-за наличия побочных эффектов остро встает вопрос о поиске новых направлений лечения асцита. Именно поэтому в последние годы поднимается вопрос о необходимости проведения операции TIPS и при РА и ГРС 2-го типа.

Для оптимизации применения TIPS в комплексе с медикаментозными мероприятиями при лечении РА требуется более подробное изучение таких аспектов, как периоперационное обеспечение портосистемного шунтирующего пособия, уточнение показаний для проведения операции TIPS у пациентов с РА и ГРС, поиск методов снижения риска развития осложнений в послеоперационном периоде.

Решение этих актуальных вопросов позволит улучшить результаты лечения, эффективно корректировать клинические проявления ПГ, увеличить продолжительность жизни пациентов с РА, позволит продлить бестрансплантационный период, так как даже в ожидании трансплантации РА

и гидроторакс, рецидивирующее кровотечение из ВРВПЖ и ГРС ограничивают выживаемость этой категории больных. Решению этих вопросов и посвящено данное исследование.

Цель настоящего исследования — улучшить результаты лечения больных с рефрактерным асцитом (РА), развившимся на фоне портальной гипертензии (ПГ) цирротического генеза, путем оптимизации применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) в комплексе лечебных мероприятий.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 107 пациентов с РА. Все пациенты находились на лечении в отделениях портальной гипертензии и хирургической клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в 2007–2020 гг. О характере предстоящих исследований и методиках лечения пациенты информированы в доступной форме, получены согласия

на диагностические и лечебные процедуры в принятой в лечебном учреждении форме.

Асцитический синдром у 104 пациентов (97,2%) сопровождался формированием ВРВПЖ. У 98,1% (105) пациентов наблюдалась спленомегалия с явлениями гиперспленизма, которая негативно сказывалась на общей клинической картине пациента и результатах лечения. Хроническая ПечН при ПГ цирротического генеза установлена в 100% наблюдений. У 58 пациентов (54,2%) была выявлена латентная ПЭ с нарушением точности движений и ослаблением реакции и внимания. Еще у 22 пациентов (20,6%) диагностирована ПЭ 1-й стадии, для которой характерно незначительное нарушение сознания, эйфория и боязливость, ослабление способности к счету. Для объективизации психоневрологических изменений и диагностики латентной ПЭ использованы психометрические тесты [12]. 107 пациентов были разделены на 2 группы (см. табл. 1) с учетом возраста, пола, тяжести состояния, этиологии заболевания для достижения

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов

Table 1. Patient cohort profile

Критерий Criteria	I группа, n = 50 (без операции TIPS) Cohort 1, n = 50 (no TIPS)	II группа, n = 57 (TIPS) Cohort 2, n = 57 (TIPS)
Пол Gender	Мужчин / Men 32 (64%) Женщин / Women 18 (36%)	Мужчин / Men 38 (66,7%) Женщин / Women 19 (33,3%)
Средний возраст Middle age	48,7 ± 5,1 года / years (27–65 лет / years)	50,4 ± 5,3 года / years (24–74 года / years)
Этиология Aetiology	Вирус / Viral — 56% Алкоголь / Ethanol — 31% Вирус + алкоголь / Viral + Ethanol — 11% Билиарный / Biliary — 2%	Вирус / Viral 54% Алкоголь / Ethanol — 33% Вирус + алкоголь / Viral + Ethanol — 7% Билиарный / Biliary — 4% Не установлено / Not installed — 2%
Осложнения ПГ Portal hypertension complications	ПечН Класс А / Liver failure class A, 2 (4,0%) ПечН Класс В / Liver failure class B, 29 (58,0%) ПечН Класс С / Liver failure class C, 19 (38,0%) Среднее значение показателя Child-Pugh / Mean Child-Pugh score, — 7,88 ± 0,92 Распределение больных по шкале MELD / MELD score structure <11 баллов / points — 1 (2%) 11–17 баллов / points — 18 (36%) 18–24 балла / points — 16 (32%) >24 баллов / points — 15 (30%) Спленомегалия, гиперспленизм / Splenomegaly, hypersplenism — 49 (98%) ПЭ латентная / Latent hepatic encephalopathy — 16 (32%) ПЭ I стадии / Hepatic encephalopathy grade 1 — 11 (22%) ГРС II типа / Hepatorenal syndrome II type — 10 (20%)	ПечН Класс А / Liver failure class A, 1 (1,8%) ПечН Класс В / Liver failure class B, 29 (50,9%) ПечН Класс С / Liver failure class C, 27 (47,4%) Среднее значение показателя Child- Pugh / Mean Child-Pugh score, — 8,69 ± 0,89 Распределение больных по шкале MELD / MELD score structure <11 баллов / points — 0 11–17 баллов / points — 17 (29,82%) 18–24 балла / points — 24 (42,11%) >24 баллов / points — 16 (28,07%) Спленомегалия, гиперспленизм / Splenomegaly, hypersplenism — 56 (98,2%) ПЭ латентная / Latent hepatic encephalopathy — 20 (35,1%) ПЭ I стадии / Hepatic encephalopathy grade 1 — 11 (19,3%) ГРС II типа / Hepatorenal syndrome II type — 14 (24,6%)

сопоставимости показателей. В I (контрольную) группу включены 50 пациентов, которые на протяжении не менее 6 месяцев принимали диуретики в сочетании со специальной диетой с ограничением соли до 4,6–6,9 г в день. При лечении данной группы использовали общепринятую медикаментозную терапию с проведением лечебного парацентеза и последующими неоднократными внутривенными инфузиями раствора альбумина. В состав II группы вошли 57 пациентов, у которых помимо рекомендованной терапии для РА использовали эндоваскулярное мини-инвазивное хирургическое вмешательство TIPS. Анализ пациентов по гендерному признаку выявил двукратное преобладание мужского пола над женским в каждой из двух групп.

По этиологическому признаку преобладал ЦП, ассоциированный с вирусом гепатита В, С и/или их сочетанием. Вирусный фактор стал причиной ЦП у 56% в первой (контрольной) группе и в 54,4% во второй группе. На втором месте — алиментарно-токсическая причина, которая установлена у 32 и 33,3% больных соответственно. У 3,5% пациентов наблюдался вторичный билиарный ЦП вследствие длительной билиарной обструкции.

Почечная недостаточность, которая наблюдается у 22,4% пациентов с прогрессирующим ЦП, является проявлением ГРС. Он возникает за счет повышения давления в системе ВВ, также факторами риска служат гипонатриемия (<134 ммоль/л), повышение ренина ($>3,5$ нг/мл/ч), индекс резистентности кровотоку во внутريدольковых артериях почек более 0,7 по данным УЗИ. Таким пациентам помимо лечебной терапии РА целесообразно назначать препараты из группы селективных вазоконстрикторов и проводить инфузии альбумина с обязательной отменой диуретиков. В связи с неблагоприятным прогнозом выживаемости пациентов с ГРС важную роль играет разработанный в ходе исследований в РостГМУ способ прогнозирования риска развития ГРС у больных с ПГ цирротического генеза (Патент РФ № 2675826), который позволяет не только диагностировать ГРС в скрытой (доклинической) фазе, но и оценить эффективность проводимой медикаментозной терапии еще до развития клинического улучшения. Способ заключается в регистрации изменений значений креатинина, клиренса креатинина, скорости клубочковой фильтрации, значений калия и натрия плазмы после введения селективного констриктора терлипрессина.

Благодаря разработанной в клинике РостГМУ системе мониторинга пациентов, заключающейся в запрограммированных консультациях и дистанционном сопровождении лечения в областных медицинских учреждениях после проведения операции TIPS, удалось исследовать особенности течения раннего послеоперационного периода у всех 107 пациентов. Исследована динамика асцита, снижение давления в воротной вене по косвенным

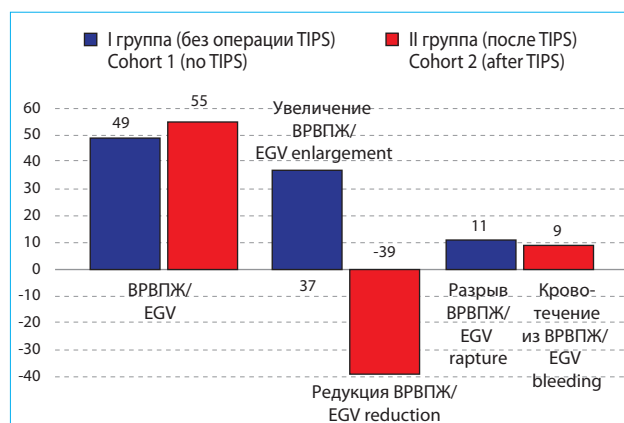


Рис. 1. Эндоскопическая оценка динамики ВРВПЖ
Fig. 1. Endoscopic EGJ profile

признакам УЗ характеристик и данных эндоскопической картины при ЭГДС.

Для статистической обработки использовали методы вариационной статистики. Для проверки достоверности различий между группами использовался критерий χ^2 (хи-квадрат) по Брандту — Снедекору. Проведена проверка равенства средних значений и величин стандартной средней ошибки. Анализ выживаемости оперированных пациентов проводили с помощью метода множительной оценки Каплана — Майера.

Результаты исследования

Операция TIPS привела к устранению ПГ у всех больных II клинической группы (57 пациентов). Наблюдалось снижение ПСГД с $19,08 \pm 3,11$ до $8,44 \pm 1,03$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что говорит о достижении эффективной портальной декомпрессии. Средние показатели давления в ВВ с $24,18 \pm 3,11$ мм рт. ст. снижены до $15,31 \pm 1,77$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

В период годичного срока наблюдения потребность в выполнении парацентеза с эвакуацией более 5 л асцитической жидкости возникла у 18 больных I группы: у 12 с первично диагностированным асцитом 3-й степени и у 6 в результате прогрессии со 2-й до 3-й степени, тогда как во II группе у 9 пациентов из 16 с напряженным РА не возникло необходимости в парацентезе (в результате портальной декомпрессии наблюдалась постепенная резорбция асцитической жидкости). Общее количество манипуляций парацентеза с последующей инфузией раствора альбумина для пациентов I группы составило 167 (в среднем $9,27 \pm 2,31$ на 1 больного), тогда как 16 пациентам II группы было проведено 17 процедур объемного парацентеза ($1,06 \pm 1,39$ на одного больного, $p < 0,001$). Суммарный объем эвакуированной асцитической жидкости на 1 пациента составил в I группе 78 л и во II группе — 6 л.

При эндоскопической оценке динамики ВРВПЖ в I группе было выявлено прогрессирование:

Таблица 2. Динамика среднего балла по Child-Pugh и шкале MELD

Table 2. Dynamics of mean Child-Pugh and MELD values

Группы наблюдения Study cohorts	I группа Cohort I	II группа Cohort II
Child-Pugh		
Исходно / Baseline	8,96 ± 1,48	9,16 ± 1,41
6 мес. / month 6	9,17 ± 1,25	7,02 ± 1,51*
1 год / year 1	9,30 ± 1,19	7,56 ± 1,72*
MELD		
Исходно / Baseline	15,26 ± 3,74	16,14 ± 4,36
6 мес. / month 6	15,03 ± 4,26	14,88 ± 4,28
1 год / year 1	17,68 ± 5,44	15,94 ± 3,69

Примечание. * $p < 0,05$ Note. * $p < 0.05$

у 37 пациентов наблюдалось увеличение ВРВПЖ в размерах, у 11 больных — разрывы (кровотечение струйное или в виде просачивания; после достижения гемостаза — тромб, белый тромб) в первые 12 месяцев. Во II группе зарегистрирована редукция ВРВПЖ от 3-й до 2-й и от 2-й до 1-й степени у 24 (41,1%) человек, подвергшихся шунтирующей операции, через полгода и у 39 (68,4%) — через год (рис. 1). У 9 больных I группы было ВПЖК, ставшее причиной смерти 7 из них, во II группе варикозных геморрагий отмечено не было, учитывая тот факт, что у 7 больных II группы наблюдалась дисфункция сформированного портосистемного шунта.

В период наблюдения 12 месяцев ГРС в I группе развился у 5 (10%) больных, в 2 случаях наблюдался летальный исход, обусловленный ВПЖК, еще у 3 больных отмечалось постепенное развитие ГРС 2-го типа. Во II клинической группе наблюдалось 2 случая развития ГРС.

СПБ за 1 год наблюдения осложнил течение заболевания у 3 пациентов контрольной группы и отсутствовал у пациентов II группы.

У большинства исследуемых была выявлена ПЭ. В I группе у 27 больных — латентная стадия,

у 11 — I стадия, а во II группе — у 31 и 11 больных соответственно. Спустя год в I группе отмечено умеренное прогрессирование проявлений ПЭ. Во II группе в течение года после процедуры наблюдалось уменьшение больных без ПЭ и с латентной энцефалопатией — до 60,9%, больных с I стадией — до 30,4% и усугубление ПЭ у одного пациента до II стадии. Благодаря оригинальной схеме профилактики постшунтовая энцефалопатия являлась медикаментозно управляемой и составила 13,2% при среднем значении литературных данных 34% [9].

Результаты проведенного лечения в группах сравнения отражены в динамике среднего балла по Child-Pugh и шкале MELD (табл. 2).

Существенные изменения выявлены в таких показателях анализов крови, как уровень альбумина и концентрация натрия. Из-за угнетения способности гепатоцитов к синтезу альбумина при ЦП (что является одним из механизмов развития РА) у пациентов исходные показатели альбумина, равные $32,4 \pm 4,4$ и $31,2 \pm 3,9$ г/л, свидетельствовали о выраженной гипоальбуминемии. Установлено, что изменения первоначальных величин в I и II группах имели разноплановый характер. В I (контрольной)

Таблица 3. Динамика концентрации натрия в плазме крови у пациентов I и II групп

Table 3. Plasma sodium concentration dynamics in cohorts 1 and 2

	Исходно, мэкв/л Initially, mEq/l	1 месяц, мэкв/л month 1, mEq/l	6 месяцев, мэкв/л month 6, mEq/l	1 год, мэкв/л year 1, mEq/l
I группа Cohort 1	135,7 ± 12,4	142,4 ± 13,8	138,9 ± 11,2	136,1 ± 12,7
II группа Cohort 2	123,2 ± 21,0	138,2 ± 25,3	138,6 ± 21,9	132,4 ± 22,5

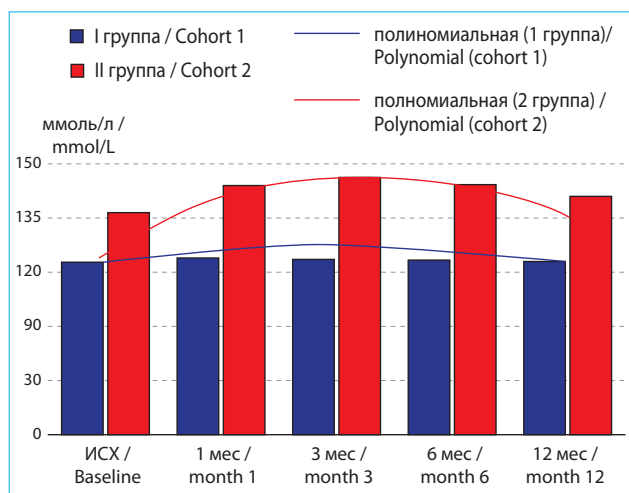


Рис. 2. Показатели уровня натрия

Fig. 2. Sodium level dynamics

группе было установлено их снижение до 31,0 г/л через 6 месяцев, а через год — до 29,4 г/л. Это может свидетельствовать о еще большем угнетении синтетической функции печени с одновременной потерей белка с асцитической жидкостью при проведении лечебного парацентеза, несмотря на последующие трансфузии альбумина.

Во II группе наблюдалась совершенно противоположная картина. Постепенное повышение уровня альбумина в течение первого года подтверждало достижение портальной декомпрессии после операции TIPS. Но, вероятно, на фоне прогрессирующего ЦП через 1,5 года положительная динамика замедлялась, а к концу 2-го года и вовсе снижалась.

Гипонатриемия, которая также характерна для РА на фоне ЦП, сохранялась у больных I группы на протяжении первого года, а далее приобретала тенденцию к усугублению. Динамика показателей уровня натрия представлена на рисунке 2 и в таблице 3.

Напротив, у пациентов II группы в раннем послеоперационном периоде концентрация натрия постепенно возрастает и даже сохраняет свои значения в течение 1-го года, после чего незначительно снижается. Это дает возможность отказаться от проведения лечебного парацентеза

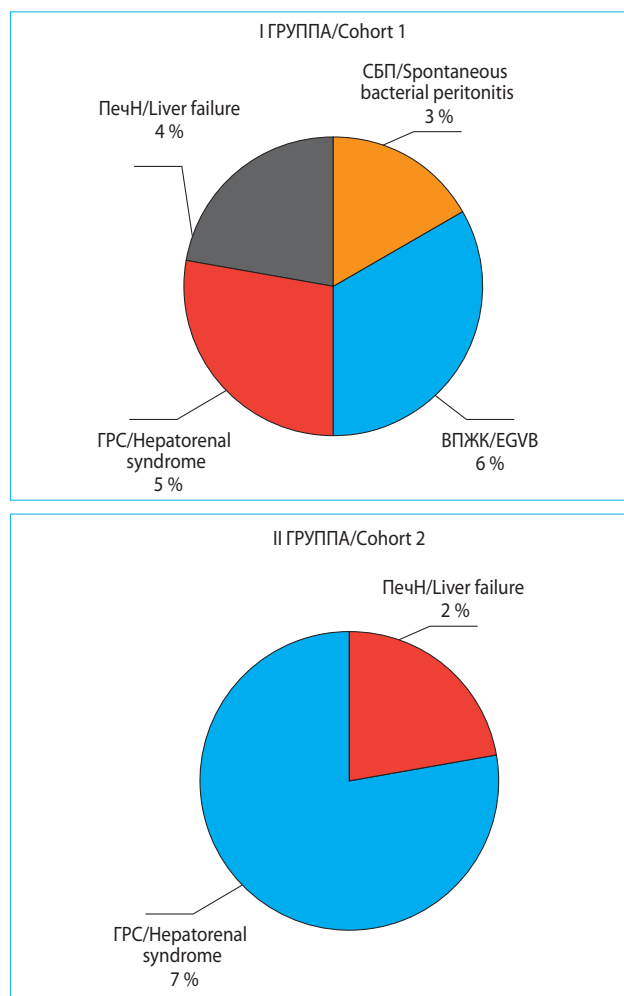


Рис. 3. Причины летальных исходов в период годичного наблюдения

Fig. 3. Causes of death in follow-up year

у большинства пациентов. Несмотря на относительно простое техническое исполнение, парацентез как лечебная манипуляция ограничен кратковременным эффектом и возможностью рецидива асцита [10]. Парацентез не оказывает влияние на главное звено патогенеза РА — ПГ. Портосистемный шунт, установленный во время операции TIPS, позволяет нормализовать работу почек и повысить качество терапии ГРС (усиление

Таблица 4. Показатели летальности первого года наблюдения

Table 4. Mortality rates in first follow-up year

Период наблюдения Follow-up period	1 мес. Month 1	3 мес. Month 3	6 мес. Month 6	1 год year 1 ($p < 0,05$)
I группа Cohort 1	1 1 (2,0%)	+2 3 (6,0%)	+5 8 (16,0%)	+9 17 (34,0%)
II группа Cohort 2	2 2 (3,5%)	+1 3 (5,3%)	+2 5 (8,8%)	+4 9 (15,8%)

секреции натрия, увеличение количества мочи, улучшение показателей креатинина плазмы) [11].

TIPS у пациентов с манифестированной формой ГРС 2-го типа также дало положительные результаты. Улучшение клинической картины наблюдалось у 12 из 14 пациентов II группы, в то время как комплекс лечебных мероприятий для I группы позволил добиться положительных результатов только в половине случаев. Показатели годовой летальности и их структура представлены в таблице 4 и на рисунке 3.

Обсуждение

Представленное нами клиническое исследование свидетельствует о том, что хирургическое шунтирующее пособие TIPS позволяет уменьшить выраженность осложнений ПГ цирротического генеза, а в некоторых наблюдениях совсем устранить их. Малая инвазивность операции TIPS благоприятно сказывается на реабилитации пациентов и уменьшает риск летальных исходов. Но следует обратить внимание на то, что принятие решения о возможности проведения операции осуществляется индивидуально у каждого конкретного пациента, так как существуют относительные и абсолютные противопоказания для проведения TIPS.

Путем сравнительного анализа установлено, что летальность в I (контрольной) группе

обусловлена прогрессированием жизнеугрожающих состояний при ПГ цирротического генеза, таких как ВПЖК, ПечН, ГРС.

У пациентов II группы благодаря операции TIPS и снижению ПСГД удалось обеспечить редукцию ВРВПЖ и избежать эпизодов кровотечения. Кроме этого, вследствие достижения эффективной портальной декомпрессии удалось предотвратить прогрессирование периферической вазодилатации как одного из ведущих патогенетических звеньев ГРС. Но наряду с такими результатами TIPS не предотвращает, а иногда и усугубляет прогрессирование хронической ПечН, возникающее на фоне ЦП. Данное осложнение стало причиной смерти у 7 больных из II группы.

Заключение

Таким образом, результаты исследования подтверждают целесообразность проведения операции TIPS у пациентов с РА на фоне ПГ цирротического генеза, так как портальная декомпрессия, достигнутая хирургическим путем, обеспечивает снижение летальности в течение первого года наблюдения. Но в то же время следует понимать, что это лишь временная мера, обеспечивающая удлинение бестрансплантационного периода при удовлетворительном качестве жизни пациента.

Литература / References

1. Гадиев С.И., Сариева К.Г., Абдинов Э.А. О некоторых проблемах абдоминальной хирургии при циррозе печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(4):63–9. [Gadiyev S.I., Sariyeva K.G., Abdinov E.A. About Some Problems of Abdominal Surgery in Liver Cirrhosis. *Annals of HPB Surgery*. 2016;21(4):63–9 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2016463-69
2. Закарян Н.В., Панков А.С., Шелеско А.А., Давтян А.Г., Молохов Е.Б., Киракосян В.Р. Наш опыт эндоваскулярных вмешательств при портальной гипертензии. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;5(4):420–4. [Zakaryan N.V., Pankov A.S., Shelesko A.A., Davtyan A.G., Malakhov E.B., Kirakosyan V.R. Our experience of endovascular interventions in portal hypertension. *Endovascular surgery*. 2018;5(4):420–4 (In Russ.)].
3. Зубрицкий В.Ф. Хирургическое лечение портальной гипертензии. *Медицинский вестник МВД*. 2017;86(1):3–6. [Zubritsky V.F. Surgical treatment of portal hypertension. *Medical Bulletin of the Ministry of internal Affairs*. 2017;86(1):3–6 (In Russ.)].
4. Ивануса С.Я., Онницев И.Е., Хохлов А.В., Янковский А.В. Новые эндовидеохирургические подходы в лечении синдрома портальной гипертензии. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017;176(3):46–52. [Ivanusa S.Ya., Onnitsev I.E., Khokhlov A.V., Yankovskiy A.V. New endovideosurgical approaches in the treatment of portal hypertension syndrome. *Health. Medical ecology. The science*. 2017;176(3):46–52 (In Russ.)]. DOI: 10.5281/zenodo.842080
5. Могилицев Э.В., Васильчук Л.Ф. Внедрение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;3(55):152–6. [Mogilevets E.V., Vasilchuk L.F. Introduction of transjugular intrahepatic portosystem shunting. *Journal of the Grodno state medical University*. 2016;3(55):152–6 (In Russ.)].
6. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х. Результаты и перспективы портосистемного шунтирования у больных циррозом печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(2):31–9. [Nazyrov F.G., Devyatkov A.V., Babadzhanov A.K. Results and Prospects of Portosystemic Shunting in Patients with Liver Cirrhosis. *Annals of HPB Surgery*. 2015;20(2):31–9 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015231-39
7. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х., Джуманиязов Д.А., Байбеков Р.Р. Эффективность эндоскопических вмешательств у больных с циррозом печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;22(2):45–53. [Nazyrov F.G., Devyatkov A.V., Babadzhanov A.K., Dzhumaniyazov D.A., Baybekov R.R. The effectiveness of endoscopic interventions in liver cirrhosis patients. *Annals of HPB Surgery*. 2017;22(2):45–53 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2017245-53
8. Хоронько Ю.В., Козыревский М.А., Косовцев Е.В., Куликовских Я.В. Современные возможности мининвазивной хирургии при лечении портальной гипертензии цирротического генеза (клинический случай). *Современные проблемы науки и образования*. 2018;1:55. [Khoronko Yu.V., Kozyreveskiy M.A., Kosovtsev E.V., Kulikovskikh Ya.V. Modern possibilities of minimally invasive surgery in the treatment of portal hypertension of cirrhotic Genesis (clinical case). *Modern problems of science and education*. 2018;1:55 (In Russ.)].
9. Ефанов М.Г., Бакулин И.Г., Алиханов Р.Б., Мелехина О.В. ТИПС. Когда? Кому? Зачем? *Гастроэнтерология. Спецвыпуск*. 2014;3(52):78–91. [Efanov M.G., Bakulin I.G., Alikhanov R.B., Milekhina O.V. TIPS. When? To whom? What for? *Gastroenterology. Special issue*. 2014;3(52):78–91 (In Russ.)].
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024

11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172–93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024 8.

12. *Tripathi D., Stanley A.J., Hayes P.C., Travis S., Armstrong M.J., Tsochatzis E.A., et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut.* 2020; 69:1173–92. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320221.

Сведения об авторах

Хоронько Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: khoronko507@gmail.com;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Козыревский Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kozyrevskiy@mail.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-1710>

Дмитриев Андрей Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: admirtiev84@inbox.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-1672>

Волохова Анна Алексеевна* — студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a.volokhova2018@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3755-626X>

Спириденко Галина Юрьевна — студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Galina.Spiridenko2015@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6585-0784>

Богомолова Кристина Романовна — студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: bowsaw@mail.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6054-3504>

Information about the authors

Yuriy V. Khoronko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy Rostov State Medical University.
Contact information: khoronko507@gmail.com;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy per., 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Michail A. Kozyrevskiy — Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy Rostov State Medical University.
Contact information: kozyrevskiy@mail.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy per., 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-1710>

Andrey V. Dmitriev — Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Surgical Diseases No 2, Rostov State Medical University.
Contact information: admirtiev84@inbox.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy per., 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-1672>

Anna A. Volokhova* — student, Rostov State Medical University.
Contact information: a.volokhova2018@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy per., 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3755-626X>

Galina Yu. Spiridenko — student, Rostov State Medical University.
Contact information: Galina.Spiridenko2015@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy per., 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6585-0784>

Kristina R. Bogomolova — student, Rostov State Medical University.
Contact information: bowsaw@mail.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy per., 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6054-3504>

Поступила: 23.01.2021 Принята: 24.02.2021 Опубликовано: 28.02.2021
Submitted: 23.01.2021 Accepted: 24.02.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ФЛОРАСАН®D

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА
ДЛЯ ДОЛГОЙ АКТИВНОЙ ЖИЗНИ



RU.7799.11.003E.000392.02.19
от 01.02.2019

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

АО «Валента Фарм», 121471, Россия, Москва, ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10
Телефон: +7 (495) 933 60 80, Факс: +7 (495) 933 60 81

VALENTA

* Состав бактерий входит в рекомендации РГА. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – №. 5. – С. 76-93

Нольпаза®

таблетки
20 мг, 40 мг

пантопразол

СРОК ГОДНОСТИ



лет¹

УНИКАЛЬНАЯ УПАКОВКА



таблеток²

САМОЕ НИЗКОЕ СРОДСТВО
К СИСТЕМЕ P450



минимальный риск
взаимодействий³

БЕЗГРАНИЧНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ!*

* Нольпаза – единственный ингибитор протонной помпы в РФ со сроком годности 5 лет, а также с наличием упаковки №56.

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нольпаза® 2. Среди препаратов с МНН Пантопразол по данным IOVia по состоянию на 01.02.2021. 3. Исаков ВА Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы: обновленные данные. Best clinical practice. 12.2014 - №2.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы: ООО "КРКА ФАРМА"

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru





Современные возможности применения пантопразола для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова

* ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: показать современные возможности применения пантопразола для лечения и профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Пантопразол широко применяется для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни, синдрома Золлингера — Эллисона, эрадикации *Helicobacter pylori*. Пантопразол в наименьшей степени блокирует изофермент CYP2C19, участвующий в метаболизме многих лекарственных препаратов. Особенности фармакокинетики пантопразола определяют меньшую выраженность лекарственного взаимодействия по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы, что делает возможным его назначение для профилактики желудочно-кишечных кровотечений пациентам, получающим двойную антитромбоцитарную терапию. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) для терапии и профилактики кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ необходимо использование ИПП, имеющих минимальный риск лекарственных взаимодействий, например пантопразол. Пантопразол хорошо переносится больными и отличается низкой частотой побочных эффектов.

Заключение. Пантопразол представляется одним из оптимальных ИПП по соотношению эффективности, безопасности и приверженности к лечению на основании клинических исследований лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний, систематических обзоров и метаанализов.

Ключевые слова: пантопразол, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечные кровотечения

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке компании «КРКА».

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные возможности применения пантопразола для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):47–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-47-53>

Current Potential of Pantoprazole in Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova

* Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. An outline of the current potential of pantoprazole in treatment and prevention of upper gastrointestinal diseases.

Key points. Pantoprazole is widely applied in gastroesophageal reflux, peptic ulcer disease, Zollinger—Ellison syndrome and for *Helicobacter pylori* eradication. It minimally inhibits the CYP2C19 isoenzyme involved in the metabolism of many drugs. Pharmacokinetics of pantoprazole conditions a weaker drug interaction compared to other proton pump inhibitors (PPIs), which enables its use for gastrointestinal bleeding prevention in patients receiving dual antiplatelet therapy. The new coronaviral pandemic of COVID-19 urges the selection of PPIs that minimise the drug interference, such as pantoprazole, in therapy and prevention of acid-related upper gastrointestinal diseases. Pantoprazole has a good tolerance and low side effect rate.

Conclusion. Pantoprazole is considered among optimal PPIs for efficacy, safety and adherence on the basis of clinical trials for treatment and prevention of gastrointestinal diseases, systematic reviews and meta-analyses.

Keywords: pantoprazole, peptic ulcer, gastroesophageal reflux, gastrointestinal bleeding

Conflict of interest: the publication was supported by the KRKA company.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Current Potential of Pantoprazole in Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):47–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-47-53>

В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) находят широкое применение для лечения кислотозависимых заболеваний: язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии (ФД), терапии и профилактики поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов. Среди различных представителей этого класса лекарственных препаратов (омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) особое место занимает пантопразол благодаря особенностям его фармакокинетики и фармакодинамики.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики

Пантопразол представляет собой производное бензимидазола, которое подавляет секрецию соляной кислоты за счет необратимого ингибирования H^+/K^+ -АТФазы париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Будучи пролекарством, пантопразол, как и другие ИПП, активируется в кислой среде в катионный сульфенамид. Протонированная форма пантопразола ковалентно связывается со специфическими цистеиновыми остатками H^+/K^+ -АТФазы и необратимо инактивирует протонную помпу. Пантопразол оказывает более длительный антисекреторный эффект, поскольку он единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813, так и с цистеином 822 [1].

Биодоступность пантопразола составляет 77% после приема первой дозы и не меняется после приема последующих доз, тогда как, например, биодоступность омепразола при первом приеме составляет 35% и возрастает в последующем до 60%. Максимальная концентрация пантопразола в крови достигается через 2–3 часа после приема. Площадь под кривой (area under the curve, AUC), коррелирующая с выраженностью кислотосупрессивного эффекта, оказывается у пантопразола существенно выше (9,93 $\mu\text{моль}\cdot\text{х}/\text{л}$), чем у омепразола (1,1 $\mu\text{моль}\cdot\text{х}/\text{л}$), лансопразола (5,01 $\mu\text{моль}\cdot\text{х}/\text{л}$), рабепразола (0,86 $\mu\text{моль}\cdot\text{х}/\text{л}$) и эзомепразола (4,32 $\mu\text{моль}\cdot\text{х}/\text{л}$) [2]. Период полувыведения пантопразола составляет 1,2 часа. 80% неактивных метаболитов препарата выделяется через почки.

Как и другие ИПП, пантопразол метаболизируется в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450, среди которых главную роль играют CYP2C19 и CYP3A4. Метаболизм пантопразола зависит от генетического полиморфизма ферментной системы CYP450. При этом у медленных метаболизаторов отмечается лучший эффект

эрадикации *H. pylori* при включении в ее схемы пантопразола [3].

Из всех ИПП пантопразол в наименьшей степени блокирует изофермент CYP2C19, участвующий в метаболизме многих лекарственных препаратов, что делает лекарственное взаимодействие с ними менее выраженным.

Показано отсутствие значимого взаимодействия пантопразола с антацидами, антипиринном, кофеином, карбамазепином, циклоспорином, диазепамом, диклофенаком, кларитромицином, глибенкламидом, метопрололом, напроксеном, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, такролимусом, теофиллином, варфарином и рядом других препаратов [4].

С учетом широкого применения клопидогрела в виде монотерапии, а также в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (двойная антитромбоцитарная терапия) у пациентов, перенесших различные вмешательства на коронарных артериях, и возрастания в связи с этим риска желудочно-кишечных кровотечений высокую актуальность приобрел вопрос о возможном взаимодействии клопидогрела и ИПП.

Как известно, эффект клопидогрела предполагает образование его активных метаболитов под действием CYP2C19. Конкурентное ингибирование этого фермента может привести к снижению выраженности антиагрегационного действия данного препарата. Четыре рандомизированных плацебо-контролируемых исследования показали, что применение клопидогрела совместно с омепразолом приводило к уменьшению площади под кривой метаболитов клопидогрела и повышению максимальной агрегации тромбоцитов. При совместном применении клопидогрела и пантопразола этот нежелательный эффект отсутствовал [5]. Пантопразол не оказывал также отрицательного влияния на агрегационную способность тромбоцитов и у пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию [6].

Применение пантопразола при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Пантопразол был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для лечения эрозивного эзофагита как формы ГЭРБ в 2000 г. [7]. За прошедшие годы были проведены исследования, подтвердившие высокую эффективность пантопразола при лечении ГЭРБ.

Так, J.M. Remes-Troche и соавт. [8] оценивали эффективность и переносимость пантопразола,

применявшегося в дозе 40 мг в сутки в течение 4 недель у пациентов, у которых не менее 3 месяцев наблюдались изжога и срыгивание кислым. Положительный эффект (уменьшение выраженности упомянутых клинических симптомов по 4-уровневой шкале Likert более чем на 80%) был отмечен у 73% пациентов, побочные эффекты — в 3,48% случаев.

J.P. Morales-Filho и соавт. [9] провели рандомизированное двойное слепое многоцентровое сравнительное исследование эффективности применения пантопразола в дозе 40 мг (у 290 пациентов) и эзомепразола в дозе 40 мг (у 288 пациентов) в течение 4 и 8 недель. Полная ремиссия (уменьшение показателей по шкале Re-Quest-GI < 1,73 и заживление эрозий) через 4 недели лечения была отмечена у 61% пациентов обеих групп, через 8 недель частота достижения полной ремиссии составила в этих группах соответственно 81 и 79%. При этом полное отсутствие клинических симптомов наблюдалось у пациентов, получавших пантопразол, достоверно чаще, чем у больных, принимавших эзомепразол (соответственно 91,6 и 86,0%, $p = 0,037$).

Метаанализ трех многоцентровых проспективных открытых исследований, проведенных в Словении, Польше и России и включавших в общей сложности 252 больных ГЭРБ, леченных пантопразолом в дозе 40 мг в течение 4 и 8 недель, показал, что через 4 недели симптомы ГЭРБ (изжога, срыгивание) исчезли у 45% пациентов, к исходу 8-й недели лечения — у 70% пациентов. При этом частота исчезновения клинических симптомов при эрозивной форме ГЭРБ (76%) была выше, чем при неэрозивной (64%). Через 8 недель лечения больные отмечали также улучшение качества жизни. Лечение пантопразолом переносилось хорошо, более чем у 90% пациентов побочные эффекты отсутствовали [10].

Следует отметить, что пантопразол, назначавшийся в дозе 40 мг в сутки, хорошо купировал ночные симптомы ГЭРБ и связанные с ним внепищеводные проявления заболевания [11]. S. Kindt и соавт. [12], обследовав с помощью специального опросника 9322 пациентов с симптомами ГЭРБ, обнаружили, что у 84% из них имелись расстройства сна (трудности засыпания, ночное пробуждение, утренняя слабость), обусловленные эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса в ночное время. После лечения пантопразолом (в среднем в течение 1,4 месяца) качество сна улучшилось более чем у 75% пациентов. При этом ночная изжога и срыгивание исчезли соответственно у 75 и 83% больных.

Метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований, оценивавших эффективность и переносимость различных ИПП при лечении больных с эрозивным эзофагитом, позволил сделать заключение, что эзомепразол в дозе 40 мг, пантопразол в дозе 40 мг, эзомепразол в дозе 20 мг

и лансопразол в дозе 30 мг продемонстрировали большие преимущества в отношении эффективности и переносимости по сравнению с другими ИПП (рабепразол, омепразол, декслансопразол), образуя кластер «наиболее эффективных препаратов». При этом пантопразол в дозе 40 мг имел наилучший показатель приверженности к терапии среди всех ИПП [13].

Пантопразол оказывал хороший эффект и в лечении больных с ларингофарингеальным рефлюксом, ассоциированным с ГЭРБ, протекающей с проксимальными кислыми гастроэзофагеальными рефлюксами. Комбинированная терапия, включавшая в себя пантопразол, альгинаты и магалдрат и проводившаяся в течение 6 месяцев, была успешной в 79,6% случаев [14]. Наконец, оценка эффективности применения пантопразола в течение 8 и 12 недель у 626 больных с эрозивной формой ГЭРБ и сопутствующими симптомами ФД и синдрома раздраженного кишечника (СРК) показала, что у таких больных уменьшалась выраженность как симптомов ГЭРБ, так и симптомов ФД и СРК и, кроме того, улучшалось качество жизни.

Пантопразол в лечении язвенной болезни, а также профилактики желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом лекарственных препаратов и эндоскопическими вмешательствами

В настоящее время опубликовано несколько метаанализов, оценивающих сравнительную эффективность пантопразола и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. Так, метаанализ 24 РКИ показал, что частота рубцевания дуоденальных язв на фоне терапии пантопразолом в дозе 40 мг в сутки была достоверно выше, чем при применении H_2 -блокаторов (отношение шансов (ОШ) = 2,96; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,78–5,14) [15].

Систематический обзор и метаанализ 62 РКИ, включавших сравнительную оценку частоты заживления дуоденальных язв за 4 недели лечения, а также частоту побочных эффектов при применении различных ИПП и H_2 -блокаторов, продемонстрировал, что частота заживления язв при приеме ИПП была выше, чем при приеме H_2 -блокаторов. Что же касается частоты заживления дуоденальных язв, а также частоты побочных эффектов при применении отдельных ИПП (омепразола, рабепразола, лансопразола, пантопразола, илапразола), то эти показатели существенно не отличались друг от друга, тогда как соотношение эффективность/стоимость было наиболее благоприятным при применении пантопразола [16].

При проведении эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* пантопразол применяется реже по

сравнению с другими ИПП. Анализ Европейского Регистра ведения больных с инфекцией *H. pylori*, включавшего в себя 1141 больного из 27 стран, показал, что при проведении эрадикации по схеме первой линии с включением препаратов висмута предпочтение отдается эзомепразолу (в 57% случаев), омепразол получают 18% больных, рабепразол — 14%, пантопразол — 11% [17].

Однако есть работы, свидетельствующие о целесообразности включения пантопразола в схемы эрадикации. Так, у 1410 *H. pylori*-позитивных больных сравнивали эффективность, а также экономичность 4 схем, включавших в себя квадротерапию с препаратами висмута и различные ИПП: пантопразол в капсулах с кишечнорастворимой оболочкой (группа А, 352 пациента), эзомепразол в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой (группа В, 462 пациента), пантопразол в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой (группа С, 392 пациента) и рабепразол в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой (группа D, 204 пациента). Частота эрадикации в этих группах составила соответственно 91,48, 89,83, 86,73 и 90,69% и достоверно не различалась ($p > 0,05$), хотя в группе больных, получавших пантопразол в капсулах, она была наиболее высокой, а стоимость лечения — наиболее низкой [18].

Внутривенное применение пантопразола после достигнутого эндоскопического гемостаза входит в настоящее время в алгоритм ведения больных с язвенными кровотечениями [19]. При этом дробное внутривенное введение препарата оказывалось столь же эффективным, как и его применение в непрерывном режиме. Так, A. Motiei и V. Sebghatollahi [20] наблюдали 88 больных с острыми кровотечениями из верхних отделов ЖКТ после успешного эндоскопического гемостаза. У большинства больных кровотечения были обусловлены приемом НПВП, антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. Пациенты были разделены на 2 группы по 44 человека. Больные первой группы получали пантопразол внутривенно в непрерывном режиме (80 мг одномоментно и далее 8 мг в час), пациенты второй группы — дробно (по 40 мг 2 раза в сутки). Продолжительность терапии в обеих группах составляла 3 дня. Достоверных различий в числе доз переливаемой крови, а также продолжительности госпитализации не было. Частота рецидивов кровотечений в обеих группах достоверно не различалась и составила соответственно 7,5 и 10% ($p = 0,692$). Внутривенное введение пантопразола снижает также частоту желудочно-кишечных кровотечений у больных, находящихся в критическом состоянии в отделениях интенсивной терапии [21, 22].

Пантопразол существенно снижал частоту желудочно-кишечных кровотечений у больных ишемической болезнью сердца, получающих двойную антитромбоцитарную терапию. Так, P. Wei и соавт. [23] наблюдали 207 пациентов с острым инфарктом миокарда, сопровождавшимся подъемом

сегмента ST, получавших комбинацию аспирина и клопидогрела. 123 пациентам в первые 3–5 суток назначался дополнительно пантопразол внутривенно по 40 мг и далее перорально по 40 мг в сутки. 80 пациентов составили контрольную группу. Частота кровотечений в группе больных, получавших пантопразол, оказалась достоверно ниже, чем в контрольной (соответственно 1,6 и 15,6%, $p < 0,05$), тогда как частота кардиальных осложнений (сердечная недостаточность, нарушения ритма, повторный инфаркт миокарда и др.) в обеих группах существенно не различалась.

В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 2009 больных, перенесших чрескожное вмешательство по поводу ишемической болезни сердца и получавших в дальнейшем двойную антитромбоцитарную терапию, пациенты были разделены на две группы. Больные основной группы принимали дополнительно пантопразол в дозе 40 мг в течение 1 года, пациенты контрольной группы не получали данный препарат. Больные, принимавшие пантопразол, реже подвергались гастроскопии (соответственно 5,4 и 8,0%, $p = 0,026$), у них реже возникали приступы нестабильной стенокардии (2,9 и 4,7%, $p = 0,036$) и чаще отмечена высокая приверженность к лечению (88,3 и 85,0%, $p = 0,035$) [24].

Обследование 204 533 больных с острым коронарным синдромом показало, что практические врачи в настоящее время соблюдают рекомендации FDA не назначать одновременно клопидогрел с омепразолом и эзомепразолом, тогда как частота назначения клопидогрела совместно с ИПП, не влияющими на активность клопидогрела (в частности, с пантопразолом), не уменьшилась [25].

Пантопразол эффективно предотвращал частоту желудочно-кишечных кровотечений и при применении антикоагулянтов нового поколения. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 17 598 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день и/или аспирин в дозе 100 мг в сутки под прикрытием пантопразола в дозе 40 мг или плацебо, было показано, что пантопразол достоверно снижал частоту кровотечений, вызванных эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ (относительный риск (ОР) = 0,45; ДИ: 0,27–0,74) [26].

Была отмечена способность пантопразола предупреждать возникновение желудочно-кишечных кровотечений у больных, перенесших операцию эндоскопической резекции опухолей слизистой оболочки желудка, при этом режим прерывистого внутривенного введения пантопразола (в дозе 40 мг 2 раза в сутки) оказался столь же эффективным, как и режим непрерывного введения (в дозе 8 мг в час) [27], а стандартные дозы пантопразола (40 мг в день внутривенно) давали такой же эффект, как и его высокие дозы (40 мг 2 раза в сутки) [28].

Актуально также отметить, что согласно Национальному консенсусу 2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» для терапии и профилактики кислотозависимых заболеваний ЖКТ в период пандемии необходимо использовать ИПП, обладающие минимальным риском лекарственных взаимодействий (пантопразол 40 мг/сут, рабепразол 20 мг/сут) [29].

Безопасность пантопразола

Исследования, включавшие большое число пациентов, получавших пантопразол, подтвердили безопасность данного препарата. Так, Р. Moayyedi и соавт. [30] провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в которое вошли 17 598 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавшие в среднем в течение 3 лет ривароксабан (в дозе 2,5 мг 2 раза в день) и/или аспирин (в дозе 100 мг в сутки) под прикрытием пантопразола, назначавшегося в дозе 40 мг в сутки, или плацебо. Каждые 6 месяцев оценивалась частота развития пневмоний, инфекции *Clostridium difficile* и других кишечных инфекций, переломов костей, атрофического гастрита, хронической болезни почек, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, деменции, кардиоваскулярных осложнений, рака желудка. При этом не было выявлено статистически достоверных различий в частоте указанных осложнений в группах пациентов, получавших пантопразол и плацебо, за исключением кишечных инфекций (соответственно 1,4 и 1,0%, ОШ = 1,33; ДИ: 1,01–1,75). Частота инфекции *Clostridium difficile* в группе больных, получавших пантопразол, была выше, но, учитывая редкость обнаружения данного осложнения (13 случаев), эти различия оказались статистически недостоверными.

Исследование, проведенное под эгидой FDA и включавшее 61 684 пациентов, получавших пантопразол (34 178) или другие ИПП (27 686) не менее 240 дней, показало, что ни пантопразол, ни другие короткодействующие ИПП не повышают риск развития рака желудка, колоректального рака, рака печени, поджелудочной железы и рака какой-либо иной локализации [31]. Y.-Ch. Kuan и соавт. [32] оценивали относительный риск (ОР) развития печеночной энцефалопатии у больных с декомпенсированным циррозом печени, получавших различные ИПП в течение 28 дней. Этот риск возрастал у больных, принимавших лансопразол (ОР = 4,38; ДИ: 2,76–6,97), эзомепразол (ОР = 5,14; ДИ: 2,30–11,5), рабепразол (ОР = 3,62; ДИ: 0,86–3,98), но не повышался у пациентов, получавших омепразол (ОР = 1,85; ДИ: 0,86–3,98) и пантопразол (ОР = 1,36; ДИ: 0,72–2,58).

Длительный прием пантопразола не повышал риск развития изменений слизистой оболочки желудка. G. Brunner и соавт. [33] наблюдали

142 пациента с тяжело протекавшими пептическими гастродуоденальными язвами и рефлюкс-эзофагитом. Больные получали ежедневную поддерживающую терапию пантопразолом продолжительностью до 15 лет. При этом уровень гастрина повышался умеренно; в первые три года было отмечено незначительное увеличение плотности энтерохромаффинных клеток, после чего она оставалась стабильной. При этом каких-либо изменений слизистой оболочки на фоне лечения не отмечалось.

Высокая эффективность и безопасность пантопразола объясняет предпочтительность выбора данного ИПП в некоторых странах. Так, анализ 38 216 случаев внутривенного введения ИПП в 45 госпиталях Китая показал, что наиболее часто применяемым препаратом был пантопразол [34]. В Венгрии распространенность приема ИПП среди населения составляет 14%, при этом наиболее часто назначаемым препаратом оказывается пантопразол [35].

Заключение

Таким образом, на основании данных обзора пантопразол сегодня представляется одним из наиболее оптимальных ИПП по соотношению эффективности, безопасности и приверженности к лечению благодаря особенностям фармакокинетики и фармакодинамики:

- площадь под кривой (area under the curve, AUC), коррелирующая с выраженностью кислото-супрессивного эффекта, у пантопразола существенно выше, чем у других ИПП;
- пантопразол оказывает более длительный антисекреторный эффект, поскольку он единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813 H⁺/K⁺-АТФазы париетальных клеток, так и с глубокорасположенным цистеином 822, что позволяет эффективнее контролировать симптомы заболеваний;
- из всех ИПП пантопразол в наименьшей степени блокирует изофермент CYP2C19, участвующий в метаболизме многих лекарственных препаратов, что делает лекарственное взаимодействие с ними минимальным.

Клинически продемонстрирована эффективность и безопасность пантопразола 40 мг в терапии и профилактике широкого спектра гастроэнтерологических заболеваний:

- гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- язвенной болезни;
- синдрома Золлингера — Эллисона;
- эрадикации *Helicobacter pylori*;
- функциональной диспепсии;
- для предупреждения рецидивов язвенных кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих ИПП, антикоагулянты, антиагрегационные препараты, а также двойную антиагрегационную терапию.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) для терапии и профилактики кислотозависимых заболеваний верхних отделов

ЖКТ необходимо использование ИПП, имеющих минимальный риск лекарственных взаимодействий, например пантопразола.

Литература / References

1. Sachs G., Shin J.M. The basis of differentiation of PPIs. *Drugs today*. 2004;40 (suppl.A):9–14. PMID: 15190382
2. Vacyshyn B.R., Thompson A.B.R. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. *Digestion*. 2002;66(2):67–78. DOI: 10.1159/000065588
3. Jonaitis P., Jonaitis L., Kupcinskas J. Role of genetic polymorphisms of cytochrome P450 2C19 in pantoprazole metabolism and pantoprazole-based *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Curr. Drug Metab.* 2020;21(11):830–7. DOI: 10.2174/1389200221666200514081442
4. Wedemeyer R.-S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11. DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0
5. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S., Ollier C., Nicolas O., Bergougnan L., et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):65–74. DOI: 10.1038/clpt.2010.219
6. Choi Y.J., Kim N., Jang I.J., Cho J.Y., Nam R.H., Park J.H., et al. Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: A randomized controlled trial in Korea. *Gut Liver*. 2017;11(4):504–11. DOI: 10.5009/gnl16352
7. Matheus S., Reid A., Tian C., Cai Q. An update on the use of pantoprazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2010;3:11–6. DOI: 10.2147/ceg.s6355
8. Remes-Troche J.M., Sobrino-Cossio S., Soto-Peres J.C., Teramoto-Matsubara O., Morale-Arambula M., Orozko-Gamiz A., et al. Efficacy, safety, and tolerability of pantoprazole magnesium in the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): a prospective, multicenter, post-marketing observational study. *Clin Drug Investig.* 2014;34(2):83–93. DOI: 10.1007/s40261-013-0135-4
9. Morales-Filho J.P., Pedrosa M., Quigley E.M.M., PAMES Study Group. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):47–56. DOI: 10.1111/apt.12540
10. Dabrowski A., Stabuc D., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(1): 6–15. DOI: 10.5114/pg.2018.74556
11. Lopes-Alvarenga J.C., Orr W., Vargas-Romero J.A., Remes-Troche J.M., Morales-Arambula M., Soto-Peres J.C., et al. Relief of night-time symptoms associated with gastroesophageal reflux disease following 4 weeks of treatment with pantoprazole magnesium: The Mexican gastroesophageal reflux disease working group. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(1):64–73. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.64
12. Kindt S., Imschoot J., Tack J. Prevalence of and impact of pantoprazole on nocturnal heartburn and associated sleep complaints in patients with erosive esophagitis. *Dis Esophagus*. 2011;24(8):531–7. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01189.x
13. Li M.-J., Li Q., Sun M., Liu L.-Q. Comparative effectiveness and acceptability. Od the FDA-licensed proton-pump inhibitors for erosive esophagitis. A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(39):e8120. DOI: 10.1097/MO00000000000008120
14. Lechien J.R., Bobin F., Muls V., Eisendrath P., Hori M., Thill M-P., et al. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. *Laryngoscope*. 2020;130(8):E479–89. DOI: 10.1002/lary.28482
15. Hu Z.-H., Shi A.-M., Hu D.-M., Bao J.-J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(1):11–9. DOI: 10.4103/1319-3767.199117
16. Zhang J., Ge L., Hill M., Liang Y., Xie J., Cui D., et al. Standard-dose proton pump inhibitors in the initial non-eradication treatment of duodenal ulcer: systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol.* 2019;9:1512. DOI: 10.3389/fphar.2018.01512
17. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., Fadeenko G., Castro M., Voynovan I., 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
18. Kan L.-D., Chen J., Huang Y.-T., Qin Y., Yu X.-L., Fang H.-M., et al. Evaluation of different proton pump inhibitors combined with bismuth quadruple regimens in *Helicobacter pylori* eradication. *Clin Exp Med.* 2020 Nov;20(4):609–14. DOI: 10.1007/s10238-020-00643-2
19. Van Rensburg J., Cheer S. Pantoprazole for the treatment of peptic ulcer bleeding and prevention of rebleeding. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2012;5:51–60. DOI: 10.4137/CGast.S9893
20. Motiei A., Sebgatolahi V. Efficacy comparison of divided and infusion intravenous pantoprazole methods after endoscopic therapy in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Adv Biomed Res.* 2017;6:120. DOI: 10.4103/abr.abr_59_16
21. Barletta J.F., Buckley M.S., MacLaren R. The SUP-ICU trial: does it confirm or condemn the practice of stress ulcer prophylaxis? *Hosp Pharm.* 2020;55 (2):96–101. DOI: 10.1177/0018578719867687
22. Granholm A., Marker S., Krag M., Zampieri F.G., Thorsen-Meyer H.-C., Kaas-Hansen B.S., et al. Heterogeneity of treatment effect of prophylactic pantoprazole in adult ICU patients: a post hoc analysis of the SUP-ICU trial. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):717–26. DOI: 10.1007/s00134-019-05903-8
23. Wei P., Zhang Y.-G., Ling L., Tao Z.-Q., Ji L.-Y., Bai J., et al. Effects of the short-term application of pantoprazole combined with aspirin and clopidogrel in the treatment of acute STEMI. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):2861–4. DOI: 10.3892/etm.2016.3693
24. Jensen B.E.S., Hansen J.M., Larsen K.S., Junker A., Lassen J.F., Jensen S.E., et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Eur J Gastroenterol.* 2017;29(10):1118–25. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000934
25. Farhat N., Haddad N., Crispo J., Birkett N., VcNair D., Momoli F., et al. Trends in concomitant clopidogrel and proton pump inhibitor treatment among ACS inpatients, 2000–2016. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(2):227–35. DOI: 10.1007/s00228-018-2564-8
26. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., Conolly S.J., Dyal L., Shestakovska O., et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403–12. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
27. Lee B.E., Kim G.H., Song G.A., Seo J.H., Jeon J.Y., Baek D.H., Kim D.U. Continuous infusion versus intermittent dosing with pantoprazole for gastric endoscopic submucosal dissection. *Gut Liver*. 2019;13(1):40–7. DOI: 10.5009/gnl18222

28. Jung S.W., Kim S.Y., Chor J.W., Hyun J.J., Jung K.Y., Koo J.S., et al. Standard and double-dose intravenous proton pump inhibitor injections for prevention of bleeding after endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(4):778–81. DOI: 10.1111/jgh.13597
29. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.)]DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
30. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., Conolly S.J., Dyal L., Shestakovska O., et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682–91. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056
31. Schneider J.L., Kolitsopoulos F., Corley D.A. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):73–82. DOI: 10.1111/apt.13450
32. Kuan Y.Ch., Huang K.W., Lin C.J., Luo J.C., Kao C.H. Short-term proton pump inhibitor use and hepatic encephalopathy risk in patients with decompensated cirrhosis. *Clin Med*. 2019; 8(8):1108. DOI: 10.3390/jcm8081108
33. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x
34. Ying J., Li L.-C., Wu C.-Y., Yu Z.-W., Kan L.-D. The status of proton pump inhibitor use: a prescription survey of 45 hospitals in China. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(10):738–43. DOI: 10.17235/reed.2019.6155/2019
35. Matuz M., Benko R., Engi Z., Schwab K., Doro P., Viola R., et al. Use of proton pump inhibitors in Hungary: mixed-method study to reveal scale and characteristics. *Front Pharmacol*. 2020;11:552102. DOI: 10.3389/fphar.2020.552102

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com; 119435, Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: maksnastia@mail.ru; 119435, Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci (Med.), Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1/1. <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1/1. <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasya A. Kurbatova — Cand. Sci (Med.), Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: maksnastia@gmail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1/1. <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Поступила: 07.12.2020 Принята: 01.21.2021 Опубликовано: 28.02.2021
Submitted: 07.12.2020 Accepted: 01.21.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания

К.В. Ивашкин, В.Р. Гречишникова, М.С. Решетова, В.Т. Ивашкин*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: оценить взаимосвязь между синдромом раздраженного кишечника (СРК) и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР).

Основные положения. К «периферическим» механизмам развития СРК кроме неспецифического воспаления, повышенной проницаемости эпителия, активации местной иммунной системы может относиться и СИБР. По данным разных методов, частота СИБР у пациентов с СРК составила 4–46%, в группе контроля — 0–13%. Ограничения методов диагностики СИБР затрудняют установление причинно-следственной связи СИБР и СРК. Нарушение моторики при СРК может predispose к развитию СИБР. Провоспалительные цитокины и медиаторы при СИБР, в свою очередь, провоцируют развитие висцеральной гиперчувствительности и усиление моторики, которые являются ключевыми механизмами СРК. Оба состояния ассоциированы с качественным и количественным изменением микробиоты, что делает целесообразным применение пробиотиков, содержащих штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Вывод: требуются дальнейшие исследования взаимосвязи СИБР и СРК, на основе которых возможна разработка оптимальных схем терапии, включающих пробиотики.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, синдром раздраженного кишечника, кишечная микробиота, пробиотики, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке компании «Валента Фармацевтика».

Для цитирования: Ивашкин К.В., Гречишникова В.Р., Решетова М.С., Ивашкин В.Т. Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(1):54–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-54-63>

Irritable Bowel and Bacterial Overgrowth Syndromes: a Bacterial Link Hypothesis of Functional Disease

Konstantin V. Ivashkin, Vasilisa R. Grechishnikova, Maria S. Reshetova, Vladimir T. Ivashkin*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. Assessment of the irritable bowel syndrome (IBS) and small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) interlinkage.

Key points. SIBO may represent a "peripheral" mechanism of IBS, aside to nonspecific inflammation, increased epithelial permeability and local immune system activation. In various assays, the SIBO rate in IBS patients was 4–46% vs. 0–13% in an intact cohort. A limited diagnosability of SIBO obscures the SIBO–IBS causal interplay. Impaired motility in IBS may predispose to the SIBO development. Proinflammatory cytokines and mediators in SIBO, in turn, provoke visceral hypersensitivity and intense motility, the key IBS factors. Both conditions relate to qualitative and quantitative changes in microbiota, which warrants the application of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains.

Conclusion. Further research into the SIBO–IBS interface is required for developing optimal probiotic-based therapies.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, irritable bowel syndrome, gut microbiota, probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

Conflict of interest: the publication was supported by Valenta Pharmaceuticals.

For citation: Ivashkin K.V., Grechishnikova V.R., Reshetova M.S., Ivashkin V.T. Irritable Bowel and Bacterial Overgrowth Syndromes: a Bacterial Link Hypothesis of Functional Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):54–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-54-63>

Синдром раздраженного кишечника (СРК) входит в круг самых распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и ассоциирован с рецидивирующей абдоминальной болью, вздутием и нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника [1–3]. По данным различных источников, СРК наблюдается у 10–15% населения [4, 5], существенно влияет на качество жизни и несет значительное экономическое бремя для пациента и для системы здравоохранения в целом [6, 7]. В свою очередь, пациенты с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), диагностическим критерием которого является содержание бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкой кишки или $\geq 10^3$ КОЕ/мл, если колонии образованы толстокишечными бактериями, также испытывают боль в животе, дискомфорт, вздутие и другие симптомы, присущие СРК [8]. Оказалось, что у небольшой части пациентов, страдающих СРК, может быть обнаружен СИБР, что позволяет рассмотреть патогенез СРК с другой точки зрения и предположить участие в развитии этого синдрома и инфекционного компонента [9] кроме генетической предрасположенности и психосоциальных факторов [4]. Накопленные данные как раз свидетельствуют о существовании так называемых «периферических» механизмов развития СРК, к которым относят неспецифическое воспаление, увеличение экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, повышенную проницаемость эпителия, активацию местной иммунной системы, а также потенциально и СИБР [10, 11].

Стоит отметить, что на формулирование этой гипотезы многих авторов вдохновило открытие австралийских ученых В. Marshall и J. Warren: решающим этиологическим фактором в развитии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выступает *H. pylori* [12], а не психологический стресс [13, 14], с которым ранее считали ассоциированным это заболевание. В опубликованных в 2016 году Римских критериях IV пересмотра обсуждается вопрос о корректности использования термина «функциональное» в терминологии некоторых заболеваний, в том числе и СРК, и его замене на патологию оси «кишка — мозг» [15].

Цель данного обзора: на основании анализа современной литературы оценить взаимосвязь между синдромом раздраженного кишечника и синдромом избыточного бактериального роста.

Частота СИБР при СРК

Потенциальная роль СИБР в патогенезе СРК впервые была описана в работе М. Pimentel et al. около 20 лет назад: в исследование входили 202 пациента с СРК, у 78% из них был диагностирован

СИБР при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой. После проведения эрадикационной терапии у 48% СИБР-положительных пациентов более не возникало симптомов, соответствующих Римским критериям [16]. Несмотря на явные недостатки этого исследования (например, отсутствие контрольной группы), оно послужило отправной точкой для возникновения новой гипотезы, которая связывает СРК с нарушением качественного и количественного состава микробиоты. Было проведено немало исследований, в которых наличие СИБР у пациентов с СРК оценивалось по трем основным диагностическим методам: 1) культуральный («интестиноскопия» с аспирацией содержимого тощей кишки и посевом аспирата на питательную среду); 2) водородный дыхательный тест с глюкозой (ВДТГ); 3) водородный дыхательный тест с лактулозой (ВДТЛ). Результаты некоторых из них представлены в таблице 1.

Большинство исследований демонстрируют преобладание синдрома избыточного бактериального роста среди пациентов с СРК по сравнению с группой контроля, в то же время на себя обращает внимание большой разброс в результатах: от 4 до 46% в группе СРК, от 0 до 13% в группе контроля.

В систематическом обзоре, который включал 12 работ [32], группа пациентов с СРК включала совокупно 1921 человека, среди которых ВДТЛ и ВДТГ оказался положительным у 54% (95% ДИ, 32–76%) и у 31% (95% ДИ, 14–50%) соответственно. Культуральный метод с аспирацией содержимого тонкой кишки дал положительный результат только у 4% (95% ДИ, 2–9%) в группе СРК. В результате суммарное отношение шансов составляло от 3,45 (95% ДИ, 0,9–12,7) до 4,7 (95% ДИ, 1,70–12,95) в зависимости от диагностического метода. Авторы предположили, что связь СИБР и СРК обусловлена приемом ИПП, поскольку ингибирование секреции соляной кислоты является фактором, который предрасполагает к бактериальной колонизации верхних отделов тонкой кишки [33]. Однако данных, поддерживающих эту гипотезу, оказалось недостаточно для ее подтверждения.

Еще один систематический обзор включал уже 50 исследований и 8398 пациентов с СРК [34]: СИБР при СРК диагностирован у 38% пациентов (95% ДИ, 32–44), а в группе контроля количество выявленных случаев СИБР было достоверно ниже. Основным методом диагностики были дыхательные тесты. Выявлены факторы, предрасполагающие к развитию СИБР при СРК. Среди них оказались женский пол (ОШ 1,5; 95% ДИ, 1,0–2,1), пожилой возраст, вариант СРК с диареей (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,3–2,3). В то же время было доказано, что прием ИПП (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,7–1,7) не был ассоциирован с увеличением риска развития СИБР.

Таблица 1. Частота СИБР при СРК в сравнении с контрольной группой

Table 1. SIBO rate in IBS vs. intact cohort

Исследование / Авторы Assay / Authors	Год Year	Страна Country	СИБР в группе СРК SIBO in IBS cohort	СИБР в группе контроля SIBO in intact cohort
СИБР верифицирован на основании наличия $\geq 10^5$ КОЕ/мл в тонкокишечном аспирате SIBO verified with $\geq 10^5$ CFU per mL of small intestinal aspirate				
Posserud et al. [17]	2007	Швеция Sweden	7/162 (4%)	1/26 (3,8%)
Kerckhoffs et al. [18]	2008	Нидерланды Netherlands	4/12 (33%)	0/9 (0%)
Pyleris et al. [19]	2012	Греция Greece	42/112 (37%)	НД ND
Ghoshal et al. [20]	2014	Индия India	15/80 (18%)	0/10 (0%)
Erdogan et al. [21]	2015	США USA	62/139 (45%)	НД ND
СИБР верифицирован на основании положительного ВДТЛ SIBO verified with positive lactulose hydrogen breath test				
Nucera et al. [22]	2005	Италия	64/98 (65%)	НД
Scarpellini et al. [23]	2009	Италия	28/43 (65%)	4/56 (7%)
Park et al. [24]	2010	Корея	34/76 (45%)	16/40 (40%)
Rana et al. [25]	2012	Индия	60/175 (34%)	45/150 (30%)
Zhao et al. [26]	2014	Китай	35/89 (39%)	1/13 (8%)
СИБР верифицирован на основании положительного ВДТГ SIBO verified with positive glucose hydrogen breath test				
Lupascu et al. [27]	2005	Италия Italy	20/63 (31%)	4/102 (4%)
Lombardo et al. [28]	2010	Италия Italy	49/200 (25%)	3/50 (6%)
Sachdeva et al. [29]	2011	Индия Italy	14/59 (24%)	1/37 (3%)
Moraru et al. [30]	2013	Румыния Romania	105/331 (32%)	7/105 (7%)
Abbasi et al. [31]	2014	Иран Iran	40/107 (37%)	14/107 (13%)

Примечание: НД — нет данных.

Note: ND — no data.

В систематическом обзоре [35] 25 исследований закономерность результатов оставалась прежней: среди пациентов с СРК распространенность СИБР выше, чем в среднем в популяции, и дыхательные тесты демонстрируют наличие этого синдрома существенно чаще, чем культуральный метод. Частота СИБР по данным ВДТЛ в 3,6 раза выше при СИБР и в 7,6 раза чаще в контрольной группе по сравнению с данными ВДТГ. Аналогичная тенденция наблюдается при сравнении дыхательного теста с лактулозой с культуральными методами. ОШ для СИБР у пациентов с СРК с преобладанием диареи по сравнению с СРК с преобладанием запора составило 1,86 (95% ДИ 1,83–2,8).

Примечательно, что авторы указанных обзоров единодушны в выводах: несмотря на выявленную ассоциацию СИБР и СРК, клинические данные гетерогенны по причине отсутствия четких критериев отбора пациентов в исследования и ограниченной чувствительности и специфичности диагностических методов. Причинно-следственная связь между этими патологическими состояниями остается не вполне очевидной. По мнению ряда авторов, СИБР является первичным по отношению к СРК, так как у некоторых пациентов дебюту СРК предшествует инфекционный гастроэнтерит (так называемый постинфекционный СРК) [36]. Существует и противоположная точка зрения: нарушение

моторики (в частности, ее замедление) при СРК может предрасполагать к развитию СИБР [37].

Причины гетерогенности результатов

Разнородность данных, продемонстрированных в клинических исследованиях, может быть объяснена рядом причин.

- Фенотип СРК. Ряд исследований свидетельствует о том, что СИБР преимущественно встречается у пациентов с диарейным вариантом СРК [17, 24, 29]. В то же время обнаружена связь между продукцией метана и развитием функциональных запоров [20, 38], следовательно, проведение метанового дыхательного теста, несмотря на ограниченность его применения, имеет практический смысл для верификации СИБР среди пациентов СРК с преобладанием запоров. Стоит также учитывать, что высокая частота выявления СИБР в группе контроля связана в том числе с тем, что пациенты могут скрывать полную информацию о всех симптомах или иметь недостаточное количество симптомов для верификации СРК [39].

- Методы диагностики. Несмотря на то что культуральный метод признан «золотым стандартом» диагностики СИБР, он имеет ряд ограничений. Ключевым среди них является то, что аспирация содержимого тонкой кишки осуществляется в проксимальном отделе тонкой кишки. Аспирация из дистальных отделов остается недоступной [39, 40]. Ограничения описаны для интерпретации ВДТГ. Глюкоза абсорбируется в проксимальных отделах тонкой кишки и в отсутствие нарушений моторики практически никогда не достигает толстой кишки, поэтому отрицательный результат теста не исключает наличие СИБР в дистальных отделах кишечника [35, 41]. Лактулоза — это дисахарид, который метаболизируется нормальной флорой в толстой кишке. В случае ускоренной моторики кишечника возникновение водородного пика может быть связано с расщеплением лактулозы в слепой и ободочной кишке [35]. Получается, что ВДТГ является более специфичным методом, а ВДТЛ — более чувствительным.

Патогенез симптомов СРК у пациентов с СИБР

Патогенез СРК остается до конца не разгаданным. Некоторые исследования свидетельствуют в пользу того, что нарушение состава микробиоты вносит вклад в развитие симптомов СРК, по крайней мере у части пациентов [10, 42, 43]. Изменение состава микробиоты может быть не только качественным, но также и количественным, что лежит в основе избыточного бактериального роста [44]. Характерным явлением при СИБР служит избыточная продукция микробиотой в процессе пищеварения водорода, метана и угле-

кислого газа, что способствует развитию таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие [37]. Образование метана, как было упомянуто выше, ассоциировано с замедлением моторики и возникновением запоров [45].

Известно, что бактерии участвуют в утилизации ряда компонентов пищи, параллельно с этим образуют метаболиты, которые влияют на местный и системный обмен веществ. При СИБР образуется ряд токсических соединений: аммиак, пептидогликаны и D-лактат. Они и способствуют повреждению щеточной каемки энтероцитов, увеличению проницаемости кишечного эпителия, активации кишечной иммунной системы, что ведет к развитию неспецифического воспаления [46, 47]. В ряде исследований было обнаружено, что число энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки пациентов с СРК выше, чем в группе контроля [48, 49]. В то же время воспалительный инфильтрат при СИБР содержит значительное число лимфоцитов, тучных клеток, зафиксировано увеличение энтерохромаффинных клеток. В результате при высвобождении медиаторов представленных клеток происходит стимуляция рецепторов нервных окончаний, что приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и усилению моторики, которые являются ключевыми механизмами в основе СРК [50, 51].

При исследовании цитокинового профиля пациентов с СРК было выявлено, что у пациентов с СРК и СИБР (по данным анализа аспириата) уровень провоспалительных IL-1α и -β был выше, чем у пациентов с СРК, но без СИБР. Повышенный уровень IL-1β ассоциирован со вздутием и неустойчивым стулом [52]. У пациентов с СРК и преобладанием диареи наблюдался более высокий уровень IL-6 и TNF-α по сравнению со здоровыми лицами [53]. При СИБР выявлено повышение провоспалительных цитокинов, хемокинов и синтеза эндогенного этанола [37].

Сульфатредуцирующие бактерии, в норме присутствующие в составе толстокишечной микробиоты, поглощая водород, образуют сульфид водорода (H₂S). Этот токсичный газ в случае развития СИБР скапливается в тонкой кишке, провоцируя воспаление и повреждение эпителиальных клеток [54]. В ряде источников он рассматривается как медиатор, регулирующий не только воспалительный ответ, но и висцеральную гиперчувствительность [55, 56]. Более того, ранее было выдвинуто предположение, что сульфид водорода участвует в развитии и поддержании СРК [54].

Микробиологические аспекты СИБР и СРК

Установлено, что при СИБР происходит заселение тонкой кишки толстокишечной флорой. СИБР характеризуется не одним, а несколькими

бактериальными штаммами. Y. Bouhnik et al. при анализе аспирата из тощей кишки у 63 пациентов с диареей и синдромом мальабсорбции установили СИБР у 55 человек. Авторам удалось идентифицировать 141 штамм микроаэрофилов (*Streptococcus* 60%, *Escherichia coli* 36%, *Staphylococcus* 13%, *Klebsiella* 11% и др.) и 117 штаммов анаэробов (*Bacteroides* 39%, *Lactobacillus* 25%, *Clostridium* 20% и др.) [57]. Еще одно исследование продемонстрировало, что среди 42 пациентов с СРК и СИБР самыми выявляемыми были штаммы *E. coli*, *Enterococcus* и *K. pneumonia* [19].

При СРК состав микробиоты определяет его фенотип [58]. Так, при СРК с преобладанием запоров характерной особенностью служит количественное увеличение в составе толстокишечной микробиоты метанпродуцирующих бактерий, в частности *Methanobrevibacter smithii*. Метан-продуцирующая флора утилизирует водород, образованный в процессе пищеварения, и синтезирует метан, который замедляет моторику кишки и может быть ассоциирован с запором [59, 60]. В ряде исследований при СРК вне зависимости от фенотипа демонстрируется увеличение числа представителей *Firmicutes*, главным образом за счет кластера *Clostridium* XIVa, и уменьшение представителей *Bacteroides* [61, 62]. У большинства пациентов с СРК в составе пристеночной и фекальной микробиоты снижено число представителей рода *Bifidobacterium* [63]. Это обстоятельство объясняет эффективность приема пробиотиков, содержащих штаммы *Bifidobacterium*, в уменьшении выраженности симптомов СРК [64]. В исследовании J. Sundin et al. анализ состава микробиоты продемонстрировал уменьшение числа бактерий семейства *Ruminococcaceae*, что в соответствии с ранее опубликованными источниками приводит к усилению иммунного ответа посредством гиперактивации толл-подобного рецептора 2 (TLR-2) и уменьшению образования короткоцепочечных желчных кислот, которые поддерживают целостность эпителиального барьера и обладают противовоспалительными свойствами. Авторы пришли к выводу о том, что фенотип СРК и выраженность симптомов были ассоциированы с различным составом микробиоты [65].

Терапевтические подходы

В настоящее время конкретные схемы лечения СИБР находятся в процессе изучения, что можно объяснить тем, что указанный синдром нередко является вторичным по отношению к другим нозологиям (в частности, СРК), поэтому лечение главным образом основано на терапии основного заболевания [8]. Многофакторный патогенез и разнообразие клинических проявлений, ассоциация СИБР с различными заболеваниями делает

необходимым персонализированный и комплексный подход к ведению пациентов. Несмотря на отсутствие уверенной доказательной базы, ключевую роль в лечении СИБР всегда занимало применение антибиотиков широкого спектра (например, рифаксимин, амоксициллин, ципрофлоксацин, метронидазол, тетрациклин и др.) с эмпирическим подходом к выбору конкретного препарата, дозировки и продолжительности приема [66]. При сочетании СИБР с хроническим панкреатитом назначают заместительную ферментную терапию по схеме, указанной в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению хронического панкреатита [67]. Для элиминации эндотоксинов назначают адсорбенты на непродолжительное время с последующим курсом пробиотиков [8].

В соответствии с клиническими рекомендациями РГА по диагностике и лечению СРК терапия этого состояния комплексная, зависит от фенотипа и включает спазмолитические препараты для купирования боли, антибиотики (рифаксимин) при преобладании диареи, слабительные средства разных групп наряду с рекомендациями модификации образа жизни, диетотерапией и назначением психотропных препаратов [4].

Принимая во внимание тот факт, что при СИБР и СРК происходит изменение в составе микробиоты, помимо базисной терапии целесообразно применение препаратов, направленных на восстановление микробиоты. Ведущая роль в этом вопросе принадлежит пробиотикам [4, 15], которые и рекомендованы в терапии обоих состояний.

Большинство пробиотических штаммов представлено бактериями из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, грамположительных бактерий, которые составляют подавляющую часть нормальной кишечной флоры и обладают способностью вытеснять толстокишечные бактерии [68]. Неудивительно, что именно эти штаммы наряду с *Saccharomyces boulardii* являются наиболее рекомендуемыми (УДД 2) для применения при СРК [69]. *Bifidobacterium infantis* обладает способностью уменьшать выраженность абдоминальной боли и вздутия при условии применения в составе мультиштаммового пробиотика, однако никак не влияет на моторику кишечника [64]. На моторику кишечника могут оказывать влияние *L. rhamnosus* [70]. *Bifidobacterium bifidum*, в свою очередь, облегчают симптомы СРК даже в режиме монотерапии и улучшают качество жизни [71]. *Bifidobacterium longum* в составе двухштаммового пробиотика уменьшал висцеральную гиперчувствительность и проницаемость эпителиального барьера [72].

Показательным является исследование K. Leventogiannis et al. с оценкой эффективности мультиштаммового пробиотика в терапии СРК. Отобранные для исследования участники были разделены на две группы: СРК

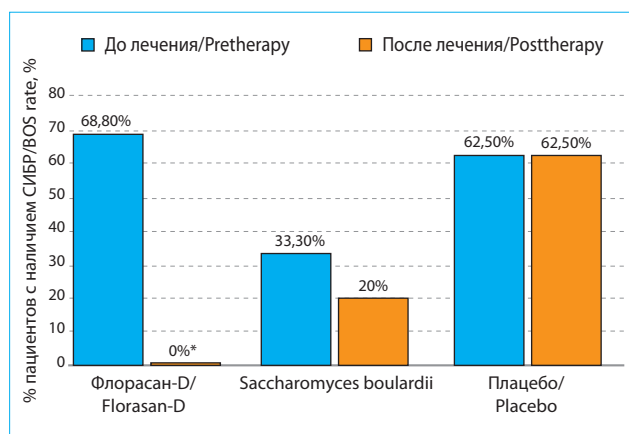


Рис. 1. Процент пациентов с наличием СИБР до и после лечения

* — разница между показателем до и после лечения статистически значима, $p = 0,002$.

Fig. 1. Pre- and posttherapy SIBO rates

* — pre- vs. posttherapy difference statistically significant, $p = 0.002$.

в сочетании с СИБР и СРК без СИБР. По результатам 30-дневной терапии применение пробиотика оказалось эффективнее в группе СРК и СИБР, чем в группе СРК [68]. Ряд других исследований свидетельствуют в пользу назначения мультиштаммовых препаратов, содержащих бифидобактерии и лактобактерии, при СРК и СИБР [73, 74]. Комбинация высокоактивных штаммов бифидобактерий и лактобактерий представлена в пробиотическом комплексе Флорасан®-D. В каждой капсуле содержится не менее 1×10^9 КОЕ/г каждого из 4 компонентов: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*. В состав комплекса не входят искусственные красители, консерванты, сахара, глютен и лактоза, что позволяет применять его у лиц с непереносимостью этих веществ. Способность Флорасан®-D облегчать симптомы СРК и устранять СИБР была наглядно продемонстрирована в исследовании, в которое вошли 3 группы пациентов с СИБР и диарейным вариантом СРК: одна из групп получала Флорасан®-D, другая — препарат на основе дрожжей *Saccharomyces boulardii*, группа контроля принимала плацебо. По окончании 28-дневного курса лечения в группах пациентов, принимавших Флорасан®-D и препарат на основе *Saccharomyces boulardii*, в отличие от группы приема плацебо, регистрировалось статистически значимое снижение выраженности симптомов заболевания, а также наблюдалось улучшение уровня качества жизни. До начала исследования СИБР был выявлен у 68,8% пациентов в группе Флорасан®-D, у 33,3% в группе *Saccharomyces boulardii* и у 62,5% пациентов в группе плацебо.

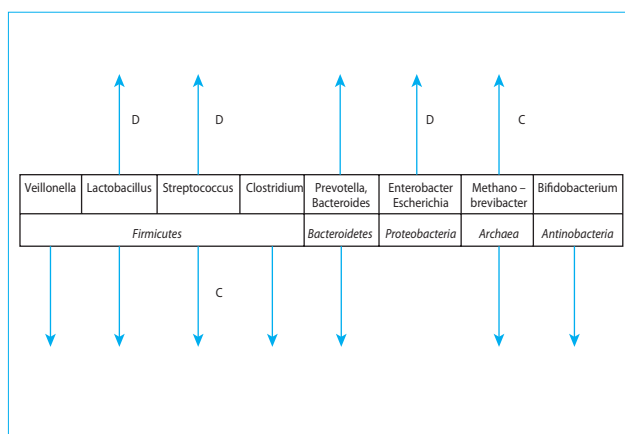


Рис. 2. Изменения состава микробиоты при СРК относительно группы контроля. ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение. D — вариант с преобладанием диареи, C — вариант с преобладанием запоров

Fig. 2. Microbiotic profile dynamics in IBS vs. intact cohort. ↑ — increase, ↓ — decrease. D — diarrhoea type, C — constipation type

В соответствии с данными ВДТЛ по окончании 28-дневного курса лечения в группе Флорасан®-D удалось добиться ликвидации СИБР у всех пациентов, разница между показателем до и после лечения была статистически значимой, $p = 0,002$. В группе плацебо, напротив, СИБР сохранялся у всех пациентов. В группе *Saccharomyces boulardii* у 20% пациентов, несмотря на клинический эффект проводимой терапии, СИБР сохранялся, разница между показателем до и после лечения в этой группе не достигла статистической значимости [75] (рис. 1).

В простом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была подтверждена способность Флорасан®-D облегчать симптомы и устранять СИБР у пациентов с обстипационным вариантом СРК [76].

Состав пробиотического комплекса Флорасан®-D включен в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника [4].

Рисунок 2 суммирует изменения в составе микробиоты у пациентов с СРК в сравнении со здоровыми лицами [77–81], что позволяет прогнозировать эффективность мер, направленных на нормализацию микробиоты, в комплексной терапии данного заболевания.

Заключение

Несмотря на то что причинно-следственная связь СИБР и СРК полностью не раскрыта, нельзя недооценивать само ее наличие, так

как оба состояния ассоциированы с нарушением количественного и качественного состава микробиоты. Требуется дальнейшие исследования в этой области, позволяющие создать доказательную базу, на основе которой возможна разработка оптимальных схем терапии, включающих

пробиотики. Частое сочетание СИБР и СРК делает рациональным назначение пробиотиков, содержащих штаммы бифидобактерий и лактобактерий, эффективных в отношении восстановления и поддержания нормального состава микробиоты.

Литература / References

1. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 123(6):2108–31. DOI: 10.1053/gast.2002.37095
2. Li B., Liang L., Deng H., Guo J., Shu H., Zhang L. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:332. DOI: 10.3389/fphar.2020.00332
3. Laskaratos F.M., Goodkin O., Thoma N.M., Murray C.D. Irritable bowel syndrome. *Med (United Kingdom)*. 2015; 43(5):266–70. DOI: 10.1016/j.mpmed.2015.02.010
4. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт.* 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Benishvili A.G., Vasiliev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
5. Lovell R.M., Ford A.C. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–21. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
6. Buono J.L., Carson R.T., Flores N.M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):1–8. DOI: 10.1186/s12955-017-0611-2
7. Tack J., Stranghellini V., Mearin F., Yiannakou Y., Lamer P., Coffin B., Tack J., et al. Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries. *BMC Gastroenterol*. 2009;19(1):69. DOI: 10.1186/s12876-019-0985-1
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекц бол: новости, мнения, обучение*. 2016; 3:118–25. [Maev I.V., Kucheryaviy Yu.A., Andreev D.N., Ivashkina N.Yu. Small bowel bacterial overgrowth syndrome: clinical relevance, criteria of therapeutic management. *Infectious Diseases: News Opinions Training*. 2016;3:118–25 (In Russ.)].
9. Ghoshal U.C., 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
10. Barbara G., Feinle-Bisset Ch., Ghoshal U., Santos J., Vanner S., Vergnolle N., et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1305–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
11. Ghoshal U.C., Gwee K.A. Post-infectious IBS, tropical sprue and small intestinal bacterial overgrowth: The missing link. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(7):435–41. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.37
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации, Российского Общества Колоректальных Хирургов и Российского Эндоскопического Общества). *Рос журн гастроэнт гепатол гепатол колопрокт.* 2020;30(1):49–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya Ye.K. 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). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(1):49–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
13. Alp M.H., Court J.H., Grant A., Grant K., Australia S. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. 1970;11:773–7.
14. Jones M.P. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: Beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *J Psychosom Res*. 2006; 60(4):407–12. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2005.08.009
15. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
16. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3503–6. DOI: 10.1016/S0002-9270(00)02161-4
17. Posserud I., Stotzer P.O., Bjornsson E.S., Abrahamsson H., Simren M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(6):802–8. DOI: 10.1136/gut.2006.108712
18. Kerckhoffs A.P.M., Visser M.R., Samson M., Van Der Rest M.E., De Vogel J., Harmsen W., et al. Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(10):1095–102. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818474d7
19. Pyleris E., Tzivras D., Barbatas C., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas V., Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: Relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012;57(5):1321–9. DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7
20. Ghoshal U.C., Srivastava D., Ghoshal U., Misra A. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(7):753–60. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000122
21. Erdogan A., Rao S.S.C., Gulley D., Jacobs C., Lee Y.Y., Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(4):481–9. DOI: 10.1111/nmo.12516
22. Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A., Lauritano E.C., Santoliquido A., Cremonini F., et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1391–5. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02493.x
23. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M., Lauritano E.C., Pantanella A., Fundaro C., et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children with Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *J Pediatr*. 2009;155(3):416–20. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.03.033
24. Park J.S., Yu J.H., Lim H.C., Kim J.H., Yoon Y.H., Park H.J., et al. Usefulness of lactulose breath test for

- the prediction of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome Korean J Gastroenterol. 2010;56(4):242–8. DOI: 10.4166/kjg.2010.56.4.242
25. Rana S.V., Sharma S., Kaur J., Sinha S.K., Singh K. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. Digestion. 2012;85(3):243–7. DOI: 10.1159/000336174
 26. Zhao J., Zheng X., Chu H., Zhao J., Cong Y., Fried M., et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(6):794–802. DOI: 10.1111/nmo.12331
 27. Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E., Santoliquido A., Cammarota G., et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: A prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(11–12):1157–60. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02690.x
 28. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth During Proton Pump Inhibitor Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):504–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.12.022
 29. Sachdeva S., Rawat A.K., Reddy R.S., Puri A.S. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: Frequency and predictors. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(3):135–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06654.x
 30. Moraru I.G., Portincasa P., Moraru A.G., Diculescu M., Dumitrascu D.L. Small intestinal bacterial overgrowth produces symptoms in irritable bowel syndrome which are improved by rifaximin. A pilot study. Rom J Intern Med. 2013;51(3–4):143–7.
 31. Abbasi M.H., Zahedi M., Moghadam S.D., Shafieipour S., Abbasi M.H. Small bowel bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome: the first study in Iran. Middle East J Dig Dis. 2015;7(1):36–40.
 32. Ford A.C., Spiegel B.M.R., Talley N.J., Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(12):1279–86. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.031
 33. Spiegel B.M.R., Chey W.D., Chang L. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: Unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? American Journal of Gastroenterology. 2008;103(12):2972–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01992.x
 34. Chen B., Kim J.J.W., Zhang Y., Du L., Dai N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol. 2018;53(7):807–18. DOI: 10.1007/s00535-018-1476-9
 35. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M., et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Am J Gastroenterol. 2020;115(2):190–201. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000504
 36. Spiller R., Garsed K. Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. Digestive and Liver Disease. 2009;41(12):844–9. DOI: 10.1016/j.dld.2009.07.007
 37. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Forstl M., Rejchrt S., Kvetina J., et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J Gastroenterol. 2010;16(24):2978–90. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
 38. Kunkel D., Basseri R.J., Makhani M.D., Chong K., Chang C., Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: A systematic review and meta-analysis. Dig Dis and Sci. 2011;56(6):1612–8. DOI: 10.1007/s10620-011-1590-5
 39. Pimentel M. Evaluating a bacterial hypothesis in ibs using a modification of Koch's postulates: Part 1. Am J Gastroenterol. 2010;105(4):718–21. DOI: 10.1038/ajg.2009.678
 40. Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S., Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. Dig Dis Sci. 2008;53(6):1443–54. DOI: 10.1007/s10620-007-0065-1
 41. Pimentel M. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: Should we bother? American Journal of Gastroenterology. 2016;111(3):307–8. DOI: 10.1038/ajg.2016.30
 42. Shukla R., Ghoshal U., Dhole T.N., Ghoshal U.C. Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis. Dig Dis Sci. 2015;60(10):2953–62. DOI: 10.1007/s10620-015-3607-y
 43. Malinen E., Rinttilä T., Kajander K., Mättö, Kassinen A., Krogius L., et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. Am J Gastroenterol. 2005;100(2):373–82. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x
 44. Choi C.H., Chang S.K. Role of small intestinal bacterial overgrowth in functional gastrointestinal disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2016;22(1):3–5. DOI: 10.5056/jnm15196
 45. Ghoshal U.C., Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2482–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2482
 46. DiBaise J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(1):11–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.020
 47. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Forstl M., Rejchrt S., Kvetina J., et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J. Gastroenterol. 2010;16(24):2978–90. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
 48. Schmulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R., Hernández A., López-Colombo A., López Vidal Y., et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: An evidence-based review. Revista de Gastroenterología de México. 2014;79(2):96–134. DOI: 10.1016/j.rgm.2014.01.004
 49. Guilaarte M., Santos J., De Torres I., Alonso C., Vicaire M., Ramos L., et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. Gut. 2007;56(2):203–9. DOI: 10.1136/gut.2006.100594
 50. Hasler W.L. Traditional Thoughts on the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology Clinics of North America. 2011;40(1):21–43. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004
 51. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrel G.S., Santini D., et al. Activated Mast Cells in Proximity to Colonic Nerves Correlate with Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2004;126(3):693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
 52. Srivastava D., Ghoshal U., Mittal R.D., Ghoshal U.C. Associations between IL-1RA polymorphisms and small intestinal bacterial overgrowth among patients with irritable bowel syndrome from India. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(10):1408–16. DOI: 10.1111/nmo.12399
 53. Rana S.V., Sharma S., Sinha S.K., Parsad K.K., Malik A., Singh K. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. Trop Gastroenterol. 2012;33(4):251–6. DOI: 10.7869/tg.2012.66
 54. Banik G.D., De A., Som S., Jana S., Daschakraborty S.B., Chaudhuri S., et al. Hydrogen sulphide in exhaled breath: A potential biomarker for small intestinal bacterial overgrowth in IBS. J Breath Res. 2016;10(2):26010. DOI: 10.1088/1752-7155/10/2/026010
 55. Medani M., Collins D., Docherty N.G., Baird A.W., O'Connell P.R., Winter D.C. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology.

- Inflamm Bowel Dis. 2011;17(7):1620–5. DOI: 10.1002/ibd.21528
56. Weinstock L.B., Klutke C.G., Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with interstitial cystitis and gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci*. 2008;53(5):1246–51. DOI: 10.1007/s10620-007-0022-z
 57. Bouhnik Y., Alain S., Attar A., Flourie B., Raskine L., Sanson-Le Pors M.J., Rambaud J.C. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1327–31. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x
 58. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M.M., et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
 59. Kim G., Deepinder F., Morales W., Hwang L., Weitsman S., Chang Ch., et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3213–8. DOI: 10.1007/s10620-012-2197-1
 60. Salem A.E., Singh R., Ayoub Y.K., Khairy A.M., Mullin G.E. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(3):136–41. DOI: 10.1016/j.ajg.2018.02.008
 61. Salonen A., De Vos W.M., Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: Present state and perspectives. *Microbiology*. 2010; 156(11): 3205–3215. DOI: 10.1099/mic.0.043257-0
 62. Rajilić-Stojanović M., Jonkers D.M., Salonen A., Hanevik K., Raes J., Jalanka J., et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(2):278–87. DOI: 10.1038/ajg.2014.427
 63. Kerckhoffs A.P.M., Samson M., van der Rest M.E., Knol J., Ben-Amor K., Akkermans L.M.A. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(23):2887–92. DOI: 10.3748/wjg.15.2887
 64. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(7):1191–7. DOI: 10.1080/03007995.2017.1292230
 65. Sundin J., Aziz I., Nordlander S., Polster A., Hu Y.O.O., Hugerth L.W., et al. Evidence of altered mucosa-associated and fecal microbiota composition in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–13. DOI: 10.1038/s41598-020-57468-y
 66. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
 67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол*. 2014;4:70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;4:70–97 (In Russ.)].
 68. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G., Tsatali A., Pistiki A., Sioulas A., et al. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019;11(2):627–34. DOI: 10.1007/s12602-018-9401-3
 69. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол*. 2020;30(2):76–89. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alexeenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., et al. Practical clinical guidelines of the NSOIM and Russian gastroenterological association on probiotics use for treatment and prevention of gastroenterological diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(2):76–89 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
 70. Guarino M.P.L., Altomare A., Stasi E., Marignani M., Severi C., Alloni R., et al. Effect of acute mucosal exposure to Lactobacillus rhamnosus GG on human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3, no. September):16–8. DOI: 10.1097/mcg.0b013e31817e1cac
 71. Guglielmetti S., Mora D., Gschwendner M., Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life — A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1123–32. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x
 72. Bonfrate L., Di Palo D.M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M., et al. Effects of Bifidobacterium longum BB536 and Lactobacillus rhamnosus HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):1–10. DOI: 10.1111/eci.13201
 73. Sisson G., Ayis S., Sherwood R.A., Bjarnason I., Valley Hospital D. Randomised clinical trial: a liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome—a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40: 51–62. DOI: 10.1111/apt.12787
 74. Dale H.F., Rasmussen S.H., Asiller Ö.Ö., Lied G.A. Probiotics in irritable bowel syndrome: An up-to-date systematic review. *Nutrients*. 2019;11(9): 2048. DOI: 10.3390/nu11092048
 75. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. и др. Сравнительная эффективность композиций Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus и Saccharomyces boulardii в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол*. 2015;25(2):10–21. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., et al. Comparative assessment of Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus and Saccharomyces boulardii efficacy at diarrheal variant of irritable bowel syndrome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2015;25(2):10–21 (In Russ.)].
 76. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
 77. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M.M., et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
 78. Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H.G., Kajander K., Kekkonen R.A., Tima S., et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1792–801. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043
 79. Simreñ M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B., Spiller R.C., Vanner S., et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–76. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167

80. Krogius-Kurikka L., Lyra A., Malinen E., Aarnikunas J., Tuimala J., Paulin L., et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. BMC Gastroenterol. 2009. DOI: 10.1186/1471-230X-9-95

81. Tana C., Umesaki Y., Imaoka A., Handa T., Kanazawa M., Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2010;22(5). DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x

Информация об авторах

Ивашкин Константин Владимирович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Гречишников Вasilisa Романовна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: k.vasilis@mail.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Решетова Мария Сергеевна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Ивашкин Владимир Трофимович* — доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Information about the authors

Konstantin V. Ivashkin* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Vasilisa R. Grechishnikova — Clinical Resident, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: k.vasilis@mail.ru; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Maria S. Reshetova — Clinical Resident, Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maria.reshetova@icloud.com; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Vladimir T. Ivashkin* — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 2135833@mail.ru; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 09.11.2020 Принята: 27.01.2021 Опубликовано: 28.02.2021

Submitted: 09.11.2020 Accepted: 27.01.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Пациент 50 лет с впервые выявленным гемохроматозом в терминальной стадии

М.И. Гоник, М.С. Жаркова, О.Ю. Киселева, Е.В. Березина, Ш.А. Ондос, Ю.В. Лернер, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение терминальной стадии наследственного гемохроматоза, манифестировавшего на фоне длительного употребления алкоголя.

Основные положения. Больной 50 лет обратился с главной жалобой на выраженную общую слабость. В анамнезе у пациента указание на длительное употребление спиртных напитков в токсических дозах, данные в пользу цирроза печени, пароксизм фибрилляции предсердий, сахарный диабет 2-го типа. Тяжесть состояния больного при поступлении в клинику определялась выраженной гипотонией. Дальнейшее обследование пациента было направлено на исключение скрытого желудочно-кишечного кровотечения, надпочечниковой недостаточности, декомпенсации сердечной недостаточности. При осмотре обращали на себя внимание бронзовая пигментация кожи, иктеричность склер. В анализах крови: гиперхромная макроцитарная анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, гипокоагуляция, повышение уровня трансаминаз, гипонатриемия, повышение уровня креатинина (СКД ДРІ 63 мл/минуту), а также выраженная гиперферритинемия. При исследовании анализа кала на скрытую кровь и при ЭГДС данных за кровотечение не получено. При УЗИ органов брюшной полости: признаки цирроза печени, портальной гипертензии (асцит, спленомегалия). При эхокардиографии выявлено расширение полостей всех камер сердца, снижение фракции выброса до 24% при отсутствии данных за острый инфаркт миокарда. Учитывая высокий уровень ферритина и процента насыщения трансферрина железом, а также полиорганное поражение, был заподозрен первичный гемохроматоз. При генетическом исследовании выявлена мутация HFE 845G>A, что соответствует гемохроматозу 1-го типа. Был сформулирован клинический диагноз: Основное заболевание: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE 845 G>A (A/A): Цирроз печени, класс С по Child-Pugh. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит. Дилатационная кардиомиопатия. Сахарный диабет. Осложнения: Полиорганная недостаточность (SOFA 16 баллов). Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Нарушение ритма сердца и проводимости: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ХСН ІІБ, ІІІ ФК по NYHA. Острая почечная недостаточность (анурия) на фоне ХБП 3-й стадии (СКД ДРІ 63 мл/минуту). Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести. Острая надпочечниковая недостаточность на фоне хронической. Несмотря на терапию, направленную на компенсацию сердечно-сосудистой, почечной недостаточности, трансфузии альбумина, пациент умер. По данным аутопсии отмечена выраженная инфильтрация гемосидерином органов (сердце, желудок, печень, поджелудочная железа, легкие, почки, надпочечники).

Заключение. Особенность описанного наблюдения — классическая клиническая картина, характерная для гемохроматоза: бронзовая пигментация кожи, цирроз печени, сахарный диабет, кардиомиопатия, надпочечниковая недостаточность. Терминальная стадия течения гемохроматоза, выраженная декомпенсация сердечно-сосудистой и почечной недостаточности сделали невозможным проведение флеботомии и назначение хелаторных средств. Летальный исход был обусловлен полиорганной недостаточностью на фоне тотальной инфильтрации почти всех органов гемосидерином.

Ключевые слова: гемохроматоз, наследственная перегрузка железом, HFE, дилатационная кардиомиопатия, цирроз печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гоник М.И., Жаркова М.С., Киселева О.Ю., Березина Е.В., Ондос Ш.А., Лернер Ю.В., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Пациент 50 лет с впервые выявленным гемохроматозом в терминальной стадии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(1): 64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-64-73>

Primary Terminal Haemochromatosis in a 50 Year-Old Patient

Maxim I. Gonik, Maria S. Zharkova, Olga Yu. Kiseleva, Elena V. Berezina, Shauki A. Ondos, Yulia V. Lerner, Evgeniya A. Kogan, Vladimir T. Ivashkin*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. A clinical description of end-stage hereditary haemochromatosis manifested with chronic alcohol abuse.

Key points. A 50-yo patient referred with marked general weakness as a major complaint. The patient had a history of long-term alcohol consumption at toxic doses, putative cirrhosis, paroxysmal atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus. The patient's severity on admission was conditioned by marked hypotension. Further examination aimed at excluding occult gastrointestinal bleeding, adrenal insufficiency, decompensated heart failure. Bronze skin and icteric sclerae were positive. Blood tests revealed severe macrocytic hyperchromic anaemia, thrombocytopaenia, hyperbilirubinaemia, hypoalbuminaemia, hypocoagulation, elevated transaminases, hyponatraemia, elevated creatinine (CKD DPI 63 mL/min), severe hyperferritinaemia. Faecal occult blood test and EGDS for bleeding were negative. Abdominal ultrasound exposed signs of liver cirrhosis and portal hypertension (ascites, splenomegaly). Echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy of all chambers, a reduced 24% ejection fraction at absent acute myocardial infarction. Primary haemochromatosis was suspected upon high ferritin, transferrin iron saturation and multiple organ dysfunction. Genotyping revealed the HFE 845G > A variant diagnostic of haemochromatosis type 1. Clinical diagnosis: Primary disease: haemochromatosis (homozygous variant HFE 845G > A (A/A)): liver cirrhosis, Child-Pugh class C. Portal hypertension: splenomegaly, ascites. Dilated cardiomyopathy. Diabetes mellitus. Complications: multiple organ dysfunction (SOFA 16). Liver failure: jaundice, hypoalbuminaemia, hypocoagulation. Cardiac rhythm and conduction disorder: paroxysmal atrial fibrillation. Acute cardiac failure with underlying CHF IIb, NYHA class 3. Acute renal failure (anuria) with underlying CKD stage 3 (CKD DPI 63 mL/min). Moderate macrocytic hyperchromic anaemia. Acute and chronic adrenal failure. Despite a cardiovascular and renal failure compensation therapy and albumin transfusion, the patient died. Autopsy revealed a marked organ infiltration with haemosiderin (heart, stomach, liver, pancreas, lungs, kidneys, adrenal glands).

Conclusion. The case describes a classical clinical manifestation of haemochromatosis: bronze skin hyperpigmentation, liver cirrhosis, diabetes mellitus, cardiomyopathy, adrenal insufficiency. Terminal haemochromatosis, severe cardiac and renal failure decompensation precluded phlebotomy and chelation therapy. A lethal outcome was conditioned by multiple organ dysfunction with underlying massive haemosiderin deposition in most organs.

Keywords: haemochromatosis, inherited iron overload, HFE, dilated cardiomyopathy, liver cirrhosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Gonik M.I., Zharkova M.S., Kiseleva O.Yu., Berezina E.V., Ondos Sh.A., Lerner Yu.V., Kogan E.A., Ivashkin V.T. Primary Terminal Haemochromatosis in a 50 Year-Old Patient. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(1):64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-64-73>

Клиническое наблюдение

В клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко поступил мужчина 50 лет с жалобами на выраженную общую слабость, одышку в покое, тяжесть в области сердца, увеличение живота в объеме, бледность кожных покровов с участками гиперпигментации.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что ухудшение состояния отмечено с марта 2017 года, когда появились жалобы на общую слабость, одышку. Пациент был госпитализирован в клиническую больницу по месту жительства, где его состояние было расценено как проявление пневмонии. В анализах крови впервые отмечалась тромбоцитопения ($76 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) 98 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 44 Ед/л). Для уточнения характера изменений в печени пациенту была проведена компьютерная томография органов брюшной полости, где впервые были выявлены признаки цирроза печени,

портальной гипертензии. Пациенту на тот момент была проведена антибактериальная, инфузионная терапия с положительной клинической динамикой.

Очередное ухудшение состояния произошло в июне 2019 года. Пациент был госпитализирован в одну из клиник Москвы с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение. На тот момент состояние пациента было расценено как проявление цирроза печени. В анализах крови обращали на себя внимание признаки гипоальбуминемии, гипербилирубинемии, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), АЛТ, АСТ. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: признаки цирроза печени, минимального асцита, портальной гипертензии. Пациенту была проведена терапия диуретиками, метаболическими препаратами без положительной динамики. С выраженными жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, а также тяжесть в области сердца госпитализирован в начале августа 2019 года. Данные лабораторных показателей представлены в таблице 1. При обращении в стационар было впервые выявлено развитие пароксизма фибрилляции предсердий:

Таблица 1. Данные лабораторных показателей в начале августа 2019 г.

Table 1. Blood panel in early August, 2019

Показатель Indicator	Значение Value	Референсные значения Reference
Альбумин Albumin	29	32–48 г/л 32–48 g/L
Билирубин общий Total bilirubin	70	3–21 мкмоль/л 3–21 umol/L
Билирубин прямой Direct bilirubin	35	0–5 мкмоль/л 0–5 umol/L
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	400	70–360 ед./л 70–360 U/L
АЛТ ALT	84 ед./л 84 U/L	10–40 ед./л 10–40 U/L
АСТ AST	40 ед./л 40 U/L	0–34 ед./л 0–34 U/L

проведена электрокардиоверсия с восстановлением синусового ритма. По данным проведенной на тот момент эхокардиографии (ЭхоКГ) были установлены признаки дилатации предсердий, фракция выброса (ФВ) составляла 50%. Настоящее ухудшение состояние у пациента возникло в конце августа 2019 года, когда вновь появились и усилились жалобы на выраженную общую слабость, одышку в покое, тяжесть в области сердца, увеличение живота в объеме, бледность кожных покровов с участками гиперпигментации, чувство дискомфорта в правом подреберье.

Из анамнеза жизни известно, что пациент употреблял алкоголь в токсических дозах (до 2 бутылки вина в день) до марта 2016 года. Также пациент ранее курил (с 20 до 45 лет, ИКЧ 240). Семейный анамнез отягощен со стороны отца: он умер в 50 лет, при жизни диагностированы ИБС, сахарный диабет 2-го типа, а также отмечалась гиперпигментация кожи, причина которой была не ясна.

При поступлении в Клинику состояние пациента расценено как тяжелое. Обращали внимание бледность кожных покровов с бронзовой

Таблица 2. Данные лабораторных показателей в конце августа 2019 г.

Table 2. Blood panel in late August, 2019

Показатель Indicator	Значение Value	Норма Reference	Показатели Indicator	Значения Value	Норма Reference
Эритроциты Erythrocytes	2,01 2.01	(3,8–5,7)×10 ¹² (3.8–5.7)×10 ¹²	Глюкоза Glucose	7,5 7.5	4,1–5,9 ммоль/л 4.1–5.9 mmol/L
Гемоглобин Haemoglobin	78 78	117–180 г/л 117–180 g/L	Ферритин Ferritin	3624,8 3624.8	30–310 нг/мл 30–310 ng/mL
MCV MCV	121,5 121.5	76–96 фл 76–96 fL	Билирубин общий Total bilirubin	78,8 78.8	3,0–21,0 мкмоль/л 3.0–21.0 umol/L
MCH MCH	31 31	27–38 пг 27–38 pg	Непрямой билирубин Indirect bilirubin	40,3 40.3	4–15 мкмоль/л 4–15 umol/L
Гематокрит Haematocrit	24,4 24.4	35–52% 35–52%	Прямой билирубин Direct bilirubin	38,5 38.5	0–5 мкмоль/л 0–5 umol/L
Тромбоциты Platelets	69 69	(150–450)×10 ⁹ /л (150–450)×10 ⁹ /L	АЛТ ALT	80 80	10–49 ед/л 10–49 U/L
Лейкоциты Leucocytes	4 4	(4,0–11,0)×10 ⁹ (4.0–11.0)×10 ⁹	АСТ AST	97 97	0–34 ед/л 0–34 U/L
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	38,3 38.3	45–72% 45–72%	Холестерин Cholesterol	2,85 2.85	3,2–5,6 ммоль/мл 3.2–5.6 mmol/mL
СОЭ ESR	39 39	2–15 мм/ч 2–15 mm/h	Кортизол (20:00) Cortisol (20:00)	102 102	65–310 нмоль/л 65–310 nmol/L
ЦП CI	1,16 1.16	0,8–1,05 0.8–1.05	Натрий Sodium	126 126	132–150 ммоль/л 132–150 mmol/L

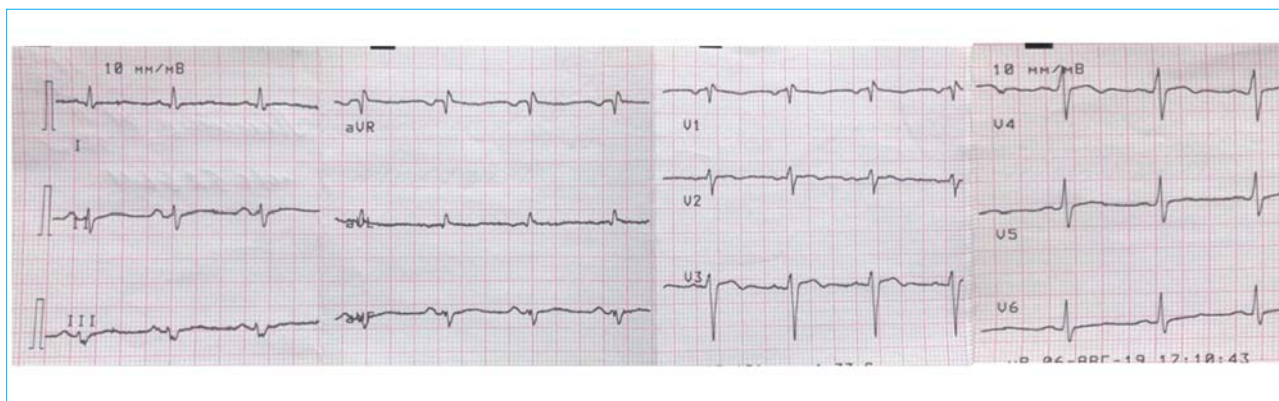


Рис. 1. Электрокардиограмма. Ритм синусовый. PQ = 0,16; QRS = 0,10; QT = 0,40; ЧСС = 88 уд/мин. Резкое отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса

Fig. 1. Electrocardiography. Sinus rhythm. PQ = 0.16; QRS = 0.10; QT = 0.40; HR = 88 bpm. Sharp left axis deviation. Left anterior fascicular block

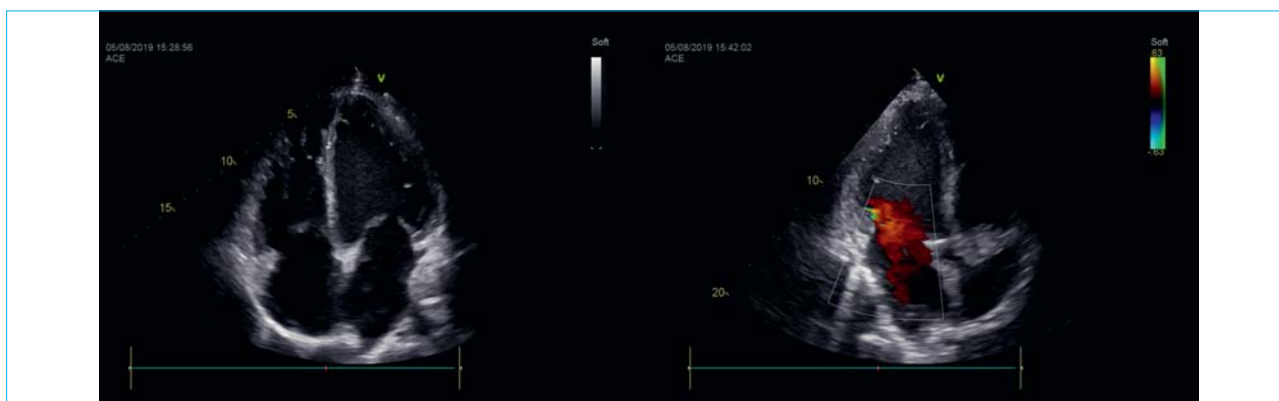


Рис. 2. Данные ЭхоКГ пациента. Дилатация всех полостей сердца. Выраженное снижение глобальной и локальной систолической функции левого желудочка. Снижение глобальной систолической функции правого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка 3-го типа. Атеросклеротические изменения корня аорты. Аортальная недостаточность 0–1-й степени. Митральная недостаточность 2-й степени. Трикуспидальная недостаточность 2-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени

Fig. 2. Echocardiography. Dilation of all cardiac chambers. Marked global and local left ventricle systolic hypofunction. Global right ventricle systolic hypofunction. Diastolic left ventricle dysfunction type 3. Atherosclerosis of aortic root. Aortic insufficiency grade 0–1. Mitral insufficiency grade 2. Tricuspidal insufficiency grade 2. Pulmonary hypertension grade 2

гиперпигментацией на шее и спине, а также субиктеричность склер. Отмечался выраженный отек голеней и стоп. При аускультации легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, в базальных отделах — незвонкие мелкопузырчатые влажные хрипы. Частота дыхательных движений составляла 24 в минуту. При аускультации сердца: тоны аритмичные, отмечался грубый систолический шум над аортой, частота сердечных сокращений составляла 120 ударов в минуту, артериальное давление на обеих руках составляло 84 и 54 мм рт. ст. Живот пациента был увеличен за счет ненапряженного асцита, при пальпации был безболезненный во всех отделах. Печень выступала на 3 сантиметра из-под края реберной дуги, край ее закруглен,

консистенция плотная. Диурез у пациента был снижен (до 800 мл в сутки).

Ввиду тяжести состояния, обусловленного гипотонией, пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии. Для уточнения причины выраженной стойкой гипотонии необходимо было исключить декомпенсацию сердечной недостаточности, скрытое кровотечение, надпочечниковую недостаточность.

В анализах крови (см. табл. 2) отмечены гиперхромная макроцитарная анемия тяжелой степени (эритроциты $2,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 78 г/л, MCV 121,5 фл, цветовой показатель 1,16), тромбоцитопения ($69 \times 10^9/л$), гипонатриемия (126 ммоль/л), повышение уровня глюкозы до 7,5 ммоль/л, АЛТ (80 ЕД/л), АСТ (97 ЕД/л), гипербилирубинемия

(78,8 ммоль/л), снижение уровня альбумина до 27 г/л, гипокоагуляция (МНО 3,13), выраженная гиперферритинемия (3624,8 нг/мл) и повышение процента насыщения трансферрина железом до 119%. При этом анализ кала на скрытую кровь был отрицательный.

По данным ЭКГ признаков свежечастого повреждения миокарда получено не было, уровень тропонина был в норме (рис. 1). По данным ЭхоКГ (рис. 2) отмечалась дилатация всех полостей сердца, выраженное снижение глобальной и локальной систолической функции левого и правого желудочка, трикуспидальная и митральная недостаточность 2-й степени, ФВ снижена до 24%.

По данным ЭГДС признаков состоявшегося или продолжающегося кровотечения не было выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости были отмечены признаки выраженных диффузных изменений печени по типу цирроза, синдрома портальной гипертензии (спленомегалия, расширение вен портальной системы, асцит), расширение нижней полый и печеночных вен.

Таким образом, по данным клинического статуса, результатам лабораторных и инструментальных методов исследования была выявлена выраженная гиперпигментация кожи, гиперферритинемия, признаки цирроза печени, кардиомиопатия. Проводился дифференциальный диагноз между следующими заболеваниями: локальный гемосидероз, алкогольная болезнь печени с синдромом вторичной перегрузки железом, поздняя кожная порфирия, наследственный гемохроматоз, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Локальный гемосидероз не был подтвержден ввиду отсутствия симптомов хронического кровотечения. По данным проведенного обследования достоверных данных в пользу ГЦК также получено не было. В сторону алкогольной болезни печени склонял анамнез жизни больного (употребление алкоголя в гепатотоксических дозах). Синдром перегрузки железом мог быть вторичным при алкогольной болезни печени, но, принимая во внимание выраженную пигментацию кожи, поражение сердца, поджелудочной железы, предположительно надпочечников, необходимо было исключить наследственный гемохроматоз.

Генетическое исследование показало наличие гомозиготной мутации в гене HFE 845G>A, что соответствует гемохроматозу 1-го типа.

На основании проведенного обследования пациенту был выставлен клинический диагноз: Основное заболевание: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE 845 G>A (A\A) (rs 1800562): Цирроз печени, класс С по Child-Pugh. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит. Дилатационная кардиомиопатия. Сахарный диабет. Осложнения: Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Нарушение ритма сердца и проводимости: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Блокада передней ветви

левой ножки пучка Гиса. Острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ХСН IIБ, III ФК по NYHA. Острая почечная недостаточность (анурия) на фоне ХБП 3-й стадии (СКД DPI 63 мл/мин). Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести.

В клинике пациенту была проведена терапия, направленная на компенсацию гипотонии (допамин (5 мкг/кг/мин), фосфокреатин (1 г в/в капельно), дексаметазон (16 мг в/в в 100 мл физиологического раствора)), печеночной недостаточности (раствор альбумина 20% — 100 мл в/в капельно, L-орнитин L-аспартат 20% — 20 мл).

Отмечена отрицательная динамика: олигурия вплоть до анурии, прогрессия симптомов полиорганной недостаточности (шкала SOFA 16 баллов). Несмотря на проводимые в клинике мероприятия, состояние пациента оставалось крайне тяжелым, сохранялась артериальная гипотония, анурия, прогрессировали симптомы недостаточности кровообращения, клиническая картина отека головного мозга. На 7-й день госпитализации пациент умер вследствие отека мозга, декомпенсации сердечной, почечной, надпочечниковой недостаточности.

Обсуждение

Проведение дифференциального диагноза в кратчайшие сроки имело принципиальное значение при ведении пациента. Основными клиническими симптомами были гиперпигментация кожи и выраженная резистентная гипотония; можно выделить следующие клинические синдромы: печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность. Первым предположением, которое возникает у клинициста в связи с описанными симптомами, будет болезнь Аддисона.

Наиболее распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности на сегодня являются аутоиммунные поражения, туберкулез, опухолевые поражения, различные наследственные синдромы. В отношении клинической манифестации безусловным классическим симптомом является бронзовая пигментация кожи. Кроме того, у таких пациентов также наблюдается гипотензия, боль в области живота. В анализах крови регистрируется гипонатриемия. Однако одним из основных показателей, связанных с постановкой диагноза первичной надпочечниковой недостаточности, служит низкий уровень кортизола [1]. У настоящего пациента концентрация данного гормона оказалась в пределах нормальных значений, что делает диагноз болезни Аддисона маловероятным.

При гемохроматозе отмечают три стадии течения заболевания. Начальная характеризуется общей слабостью, повышением утомляемости, снижением массы тела, появлением тяжести в правом подреберье, нарушением половой функции. Данная фаза может длиться несколько лет и далее переходит

в стадию выраженных клинических проявлений, которые включают классическую гиперпигментацию кожи (80%), цирроз печени (60%), сахарный диабет (СД) (80%), атрофию яичек (20%), кардиомиопатию (30%). В терминальной стадии развиваются признаки выраженной печеночной, сердечной недостаточности, декомпенсации СД вплоть до диабетической комы [2].

В клинической картине у описываемого пациента важное место занимала выраженная сердечная недостаточность. При гемохроматозе поражение сердца развивается в результате избыточного отложения комплексов железа в миокарде [3]. При этом стоит заметить, что чаще подобная инфильтрация наблюдается в тканях желудочков сердца: исходом подобного повреждения является дилатационная кардиомиопатия. Кроме того, отложение железа происходит и в структурах проводящей системы сердца, причем чаще всего поражается атриовентрикулярный узел [4].

Важным симптомом для дифференциального диагноза оказался повышенный уровень ферритина. В подобной ситуации необходимо было исключить те заболевания, в патогенезе которых имеет место нарушение гомеостаза железа. С одной стороны, к таким можно отнести кожную порфирию, β -талассемию, наследственный дефицит пируваткиназы, наследственную атрансферринемиию, в том числе наследственный гемохроматоз [5]. Основным методом верификации подобных диагнозов служит проведение генетического исследования [6]. У нашего пациента была генетически подтверждена мутация в гене HFE, что говорит именно в пользу наличия гемохроматоза.

Первичный гемохроматоз (ПГ) — это аутомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется нарушением абсорбции железа [7]. При этом происходит отложение железа в тканях и органах, результатом чего является развитие таких осложнений, как цирроз печени, кардиомиопатия, сахарный диабет и полиартрит [8]. Для более глубокого понимания патогенеза заболевания необходимо обратиться к основам метаболизма железа и его регуляции. Железо является незаменимым микроэлементом для метаболизма клеток и включается в состав гемопротеинов, таких как гемоглобин, миоглобин, цитохром P450 [9]. Большая часть железа в организме человека распределяется по объему гемоглобина (2,1 г), значимая часть находится в макрофагах (600 мг), миоглобине мышц (300 мг). Большая часть внеклеточного железа депонируется в печени (1 г) [10].

Алиментарное железо всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке. При участии фермента двенадцатиперстной кишки цитохрома b (Dcytb) происходит редукция Fe^{3+} до Fe^{2+} . Далее двухвалентное железо поступает внутрь эритроцита при помощи двухвалентного металлостранспортера-1 (DMT1). По данным ряда исследований, существует еще один пока неизвестный механизм транспорта железа в просвет эритроцита: по этому пути Fe^{3+} переходит в Fe^{2+} через гемоксигеназу-1 (HO-1). Далее Fe^{2+} через базолатеральную мембрану при помощи ферропортина поступает в кровоток. Затем экскретируемое Fe^{2+} вновь окисляется до инертного Fe^{3+} и связывается с белком-переносчиком трансферрином (Tf), который и доставляет железо к тканям [10]. Макрофаги фагоцитируют

Таблица 3. Типы наследственного гемохроматоза

Table 3. Hereditary haemochromatosis types

Тип гемохроматоза Hemochromatosis type	Наследование Inheritance	Поврежденный ген Affected gene	Функция гена Gene function
1	Аутомно-рецессивное Autosomal recessive	HFE HFE	Синтез гепсидина посредством BMP6, взаимодействие с TFR1 BMP6-mediated hepcidin synthesis, interaction with TFR1
2a	Аутомно-рецессивное Autosomal recessive	HJV HJV	Синтез гепсидина Hepcidin synthesis
2b	Аутомно-рецессивное Autosomal recessive	HAMP	Снижение высвобождения железа из эритроцитов Downregulation of enterocyte iron release
3	Аутомно-рецессивное Autosomal recessive	TFR2	Синтез гепсидина Hepcidin synthesis
4	Аутомно-доминантное Autosomal dominant	SLC40A1	Высвобождение железа Iron release

Примечание: TFR1 — трансферриновый рецептор 1; HFE — кодирует белок HFE; HJV — кодирует гемоювелин; HAMP — кодирует гепсидин; TFR2 — кодирует трансферриновый рецептор 2; SLC40A1 — кодирует ферропортин; BMP6 — костный морфогенетический белок.

Note: TFR1 — transferrin receptor 1; HFE — HFE protein gene; HJV — hemojuvelin gene; HAMP — hepcidin gene; TFR2 — transferrin receptor 2 gene; SLC40A1 — ferroportin gene; BMP6 — bone morphogenetic protein.

стареющие эритроциты, которые содержат гем. По аналогичному с эритроцитами механизму через транспортер ферропортин Fe^{2+} поступает в кровоток, где при помощи церулоплазмينا окисляется до Fe^{3+} , которое связывается с трансферрином [10].

Основным регулятором процесса высвобождения Fe^{2+} из эритроцитов служит белок гепсидин. Первично он образуется в гепатоцитах и находится в неактивной форме. Далее белок переходит в свою активную конфигурацию и воздействует на ферропортин путем его фосфорилирования. Основным фактором, который регулирует выраженность экспрессии гепсидина в гепатоцитах, считается уровень железа или же, если поступление идет из макрофагов, процесс воспаления [10].

Причиной наследственного гемохроматоза выступают нарушения в структуре генов, участвующих в кодировании систем транспорта железа. Всего выделяют 4 типа ПГ: HFE-ассоциированный (1 тип), ювенильный (2а тип), не связанный с HFE (2b тип), аутосомно-доминантный (3 тип), гемохроматоз новорожденных (4 тип) [7]. Характеристика данных форм представлена в таблице 3.

Первый тип является наиболее распространенным — около 80% случаев ПГ [7]. При этом чаще всего встречаются мутации C282Y и H63D [8]. Первоначально предполагалось, что патогенетической основой данного типа ПГ является нарушение дисульфидной связи в HFE, которая имеет решающее значение для его связывания с $\beta 2$ -микроглобулином. Этот комплекс взаимодействует с рецептором трансферрина 1, а мутация приводит к снижению сродства к трансферрину и нарушению абсорбции железа в эритроцитах. Однако, по данным современных исследований, основную роль отводят нарушению сигнальных путей BMP6, являющихся одними из основных регуляторов экспрессии гепсидина [7].

Ювенильный гемохроматоз характеризуется мутацией в HJV и HAMP. Первый ген кодирует белок гемоювелин, участвующий в синтезе гепсидина, второй — непосредственно кодирует синтез гепсидина. В клинической картине наиболее часто наблюдаются кардиомиопатия, гипогонадизм, повреждение печени и эндокринная дисфункция. Третий тип ПГ характеризуется нарушением захвата железа, связанного с трансферрином, гепатоцитами. Патогенез редкого аутосомно-доминантного типа ПГ связан с задержкой железа в макрофагах [7].

Основой для постановки клинического диагноза гемохроматоза служит подтверждение мутаций по данным генетического исследования. Так, согласно клиническим рекомендациям EASL, диагноз ПГ 1-го типа считается установленным при наличии гомозиготности C282Y и повышении запасов железа в организме с соответствующими клиническими симптомами или без них [2]. Современные критерии постановки диагноза выглядят следующим образом [2].

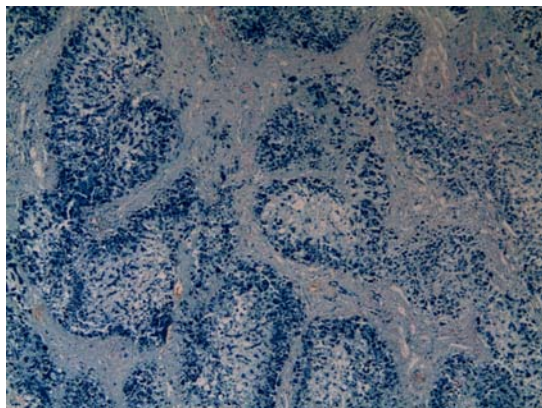
1. Синдром перегрузки железом, включая:
 - а) концентрацию железа в печени ≥ 200 мкмоль/г;
 - б) печеночный индекс железа $\geq 1,9$ ммоль/кг×год.
2. Подтверждение генетической природы заболевания.
3. Процент насыщения трансферрина железом:
 - а) у женщин до наступления менопаузы $\geq 50\%$;
 - б) у женщин после наступления менопаузы и у мужчин $\geq 60\%$.
4. Ферритин крови:
 - а) у женщин до наступления менопаузы ≥ 200 мкг/л;
 - б) у женщин после наступления менопаузы и у мужчин ≥ 300 мкг/л.
5. Общая железосвязывающая способность сыворотки < 28 мкмоль/л.

У пациентов с выявленной мутацией в гене HFE обязательным является исследование сывороточного ферритина. При его повышении требуется продолжить исследование лабораторных данных: уровень печеночных трансаминаз, гликированного гемоглобина, показатель тестостерона, сывороточного ферритина, а также проведение ЭКГ. При значениях сывороточного ферритина более 1000 мкг/л требуется проведение эластометрии и биопсии печени. При подтверждении лабораторной манифестации заболевания необходимо инициировать начало лечения у пациента, а именно проведения флеботомии с кратностью 1 или 2 раза в месяц (по 400–500 мл до достижения уровня ферритина 50 мг/мл). При невозможности использования данного метода терапии пациентам можно назначать хелаторные средства [2].

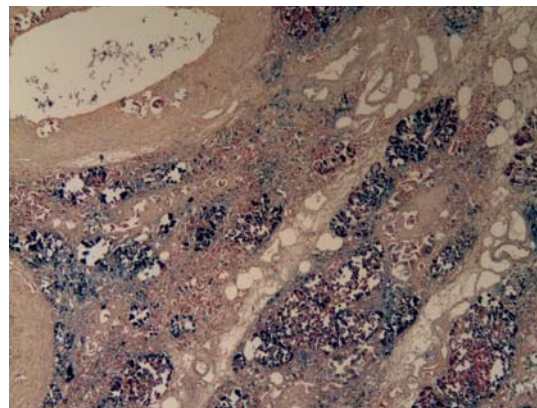
Особенность данного клинического наблюдения заключается в том, что пациент поступил в клинику в терминальной стадии течения гемохроматоза. Выраженные надпочечниковая, печеночная и сердечно-сосудистая недостаточность не позволили провести флеботомию. Из-за анурии применение хелаторных средств также было противопоказано.

Летальный исход в данном наблюдении обусловлен полиорганной недостаточностью: тотальной инфильтрацией почти всех органов и систем гемосидерином. Подтверждением этого предположения послужил результат патолого-анатомического исследования (рис. 3).

Заключительный клинический диагноз: Основное заболевание: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE 845 G>A (A/A): Цирроз печени, класс C по Child-Pugh. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит. Дилатационная кардиомиопатия. Сахарный диабет. Осложнения: Полиорганная недостаточность (SOFA 16 баллов). Печеночная недостаточность: желтуха, гипобилирубинемия, гипокоагуляция. Нарушение ритма сердца и проводимости: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ХСН IIБ, II I ФК



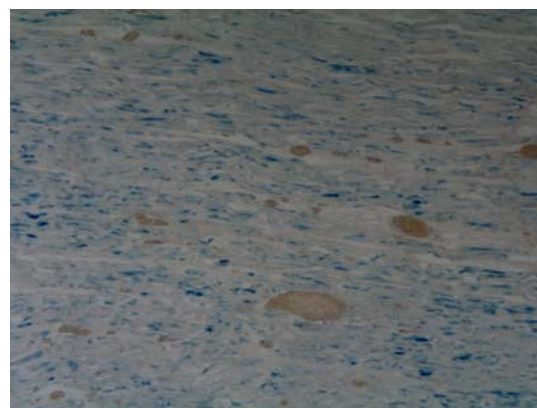
Печень (окраска по Перлсу).
В купферовских клетках и гепатоцитах голубовато-синие гранулы гемосидерина
Liver, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits in Kupffer cells and hepatocytes



Поджелудочная железа (окраска по Перлсу).
Голубовато-синие гранулы гемосидерина в области островков
Pancreas, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits in islet zones



Надпочечник (окраска по Перлсу).
Голубовато-синие гранулы гемосидерина в корковом веществе
Adrenal gland, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits in cortex



Миокард (окраска по Перлсу). Голубовато-синие гранулы гемосидерина
Myocardium, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits

Рис. 3. Данные гистологического исследования
Fig. 3. Histological examination

по NYHA. Острая почечная недостаточность (анурия) на фоне ХБП 3-й стадии (СКД DPI 63 мл/мин). Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести. Острая надпочечниковая недостаточность на фоне хронической. Терминальный отек головного мозга. Терминальный отек легких. Реанимационные мероприятия 12.08.2019.

Патолого-анатомический диагноз: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE ~845 G (A/A) (rs 1800562), насыщение железом 119,25%. Мелкоузловой цирроз печени. Гиперпигментация кожных покровов. Сахарный диабет (клинически: глюкоза крови 14,2 ммоль/л), склероз и липоматоз поджелудочной железы. Дилатационная кардиомиопатия (масса сердца 464 г, толщина стенки левого

желудочка 1,0 см, правого — 0,4 см). Поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выводы

В описанном клиническом наблюдении представлена классическая картина, характерная для гемохроматоза: бронзовая пигментация кожи, цирроз печени, сахарный диабет, кардиомиопатия, надпочечниковая недостаточность. У данного пациента доказана наследственная причина заболевания, а именно нарушение в структуре белка HFE. Однако главным провоцирующим фактором в процессе манифестации наследственной перегрузки

железом и развитии клинической картины в течение последних лет стало злоупотребление алкоголем. В итоге наслоение наследственного нарушения

гомеостаза железа и токсического фактора привело к выраженной сердечно-сосудистой, печеночной, почечной и надпочечниковой недостаточности.

Литература / References

1. *Chakera A.J., Vaidya B.* Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med.* 2010;123(5):409–13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.12.017
2. European Association For The Study Of The Liver et al. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
3. *Cutler D.J., Isner J.M., Bracey A.W., Roberts W.C., Kerwin D.M., Weintraub A.M.* Hemochromatosis heart disease: an unemphasized cause of potentially reversible restrictive cardiomyopathy. *Amer J Med.* 1980;69(6):923–8. DOI: 10.1016/S0002-9343(80)80020-9
4. *Lubitz S.A., Goldbart S.H., Mehta D.* Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51(1):58–73. DOI: 10.1016/j.pcad.2007.10.003
5. *Witte D.L., Crosby W.H., Edwards C.Q., Fairbanks V.F., Mitros F. A.* Hereditary hemochromatosis. *Clinica Chi-*

- mica Acta.* 1996;245(2):139–200. DOI: 10.1016/0009-8981(95)06212-2
6. *Brandhagen D.J., Fairbanks V.F., Baldus W.* Recognition and management of hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 2002;65(5):853–70. PMID: 11898957
7. *Santos P.C., Krieger J.E., Pereira A.C.* Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(2):1497–511. DOI: 10.3390/ijms13021497
8. *Imperatore G., Pinsky L.E., Motulsky A., Reyes M., Bradley L.A., Burke W., et al.* Hereditary hemochromatosis: perspectives of public health, medical genetics, and primary care. *Genet Med.* 2003;5(1):1–8. DOI: 10.1097/00125817-200301000-00001
9. *Crownover B.K., Covey C.J.* Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 2013;87(3):183–90
10. *Wang J., Pantopoulos K.* Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011;434(3):365–81. DOI: 10.1042/BJ20101825.

Сведения об авторах

Гоник Максим Игоревич* — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maximgonik@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3280-2273>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Киселева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Бережина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Ондос Шауки Ахмад — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Maxim I. Gonik* — Clinical Resident, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maximgonik@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3280-2273>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Olga Yu. Kiseleva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Elena V. Berezhina — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Ultrasonic Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Shauki A. Ondos — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Лернер Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1.

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: koganevg@gmail.com;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ylia V. Lerner — Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Research Assistant, Chair of Morbid Anatomy named after A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 1.

Evgenya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Morbid Anatomy named after A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: koganevg@gmail.com;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 22.12.2019 Поступила после доработки: 01.12.2020

Принята: 11.01.2021 Опубликована: 28.02.2021

Submitted: 22.12.2019 Revision received: 01.12.2020

Accepted: 11.01.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Гетеротопия слизистой оболочки желудка в шейном отделе пищевода: клинические наблюдения

А.И. Долгушина¹, А.О. Хихлова^{1,2,*}, Е.Р. Олевская^{1,2}, О.В. Науменко², С.Ю. Белоусов²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: продемонстрировать эндоскопическую картину и клинические проявления гетеротопии слизистой оболочки желудка (СОЖ) в шейном отделе пищевода.

Основное содержание. Гетеротопия СОЖ в проксимальном отделе пищевода наряду с бессимптомным течением может сопровождаться различными клиническими проявлениями. Пациентка 40 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на покашливание, чувство «кома» в горле. На протяжении нескольких лет наблюдалась у оториноларинголога, психотерапевта, получала лечение без положительного эффекта. При последнем обращении была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой в шейном отделе пищевода визуализировано несколько очагов гетеротопии СОЖ с наибольшим размером 1,2×0,8 см. Пациентке назначен курс ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с прокинетиком, отмечена редукция симптомов. У пациента 21 года без активных жалоб при ЭГДС обнаружен участок гетеротопии СОЖ в шейном отделе пищевода протяженностью 2 см с наличием кислотопродуцирующих зон, охватывающий 4/5 окружности пищевода.

Заключение. Продemonстрированы два различных варианта течения гетеротопии СОЖ в шейном отделе пищевода: первый случай сопровождался симптомами ларингофарингеального рефлюкса, во втором наблюдении отсутствовали клинические проявления, несмотря на большие размеры очага гетеротопии.

Ключевые слова: гетеротопия слизистой оболочки желудка, шейный отдел пищевода, эзофагогастродуоденоскопия, ларингофарингеальный рефлюкс

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Хихлова А.О., Олевская Е.Р., Науменко О.В., Белоусов С.Ю. Гетеротопия слизистой оболочки желудка в шейном отделе пищевода: клинические наблюдения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):74–79. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-74-79>

Heterotopic Gastric Mucosa in Cervical Oesophagus: Clinical Observations

Anastasia I. Dolgushina¹, Alina O. Khikhlova^{1,2,*}, Elena R. Olevskaya^{1,2}, Olga V. Naumenko², Stanislav Yu. Belousov²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. Description of the endoscopic and clinical traits of heterotopic gastric mucosa (HGM) observed in cervical oesophagus.

Key points. HGM in proximal oesophagus can be asymptomatic or have various clinical manifestations. A 40-yo female patient consulted a gastroenterologist with complaints of cough and globus sensation. For several years she was visiting an otorhinolaryngologist and psychotherapist, with therapy ineffective. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) at the last visit revealed several foci of HGM in cervical oesophagus of 1.2 × 0.8 cm maximal size. The patient was prescribed a combined prokinetic — proton pump inhibitor therapy, which relieved the symptoms. EGDS in a 21-yo patient without active complaints revealed a 2 cm-wide HGM of 4/5 cervical oesophageal lining with acid-producing zones.

Conclusion. Two different scenarios of cervical oesophageal HGM are described, the first one manifested with laryngopharyngeal reflux, and the second devoid of clinical manifestations despite a large heterotopic site.

Keywords: heterotopic gastric mucosa, cervical oesophagus, esophagogastroduodenoscopy, laryngopharyngeal reflux

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Dolgushina A.I., Khikhlova A.O., Olevskaya E.R., Naumenko O.V., Belousov S.Yu. Heterotopic Gastric Mucosa in Cervical Oesophagus: Clinical Observations. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):74–79. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-74-79>

Гетеротопия слизистой оболочки желудка (СОЖ) в пищеводе представляет собой островки эктопической слизистой, характерной для желудка, которые могут встречаться на всем протяжении пищевода, но наиболее частой локализацией является проксимальный отдел. В англоязычной литературе данное состояние носит название “inlet patch” [1]. Единого взгляда на генез гетеротопии слизистой оболочки желудка в пищеводе, в том числе в шейном отделе, нет, среди вероятных причин доминирует гипотеза о врожденном происхождении, связанная с особенностями эмбриогенеза пищевода [2]. Распространенность в популяции гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода не уточнена: при проведении ЭГДС ее частота варьирует от 0,1 до 13% по данным различных авторов [2]. Клиническое значение гетеротопии СОЖ в шейном отделе пищевода также требует дальнейшего изучения. Известно, что в большинстве случаев гетеротопия СОЖ протекает бессимптомно и не ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. В то же время имеются работы, указывающие на ее связь с различными симптомами и заболеваниями, включая отоларингологическую патологию, бронхиальную астму, функциональную диспепсию и пищевод Барретта [5].

Клинические наблюдения

Клинический случай № 1

Пациентка М., 40 лет, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на покашливание, чувство «кома» в горле и тяжесть в эпигастрии после еды.

Покашливание и «ком» в горле отметила 5 лет назад, связывает с перенесенной респираторной инфекцией. Обследована у оториноларинголога, поставлен диагноз хронического фарингита. Учитывая неэффективность местной терапии и сохраняющуюся симптоматику, рекомендовано обратиться к гастроэнтерологу. В 2016 г. впервые проведена ЭГДС, по данным которой не выявлено изменений пищевода и желудка. Гистологическое заключение соответствовало неактивному поверхностному гастриту антрального отдела, инфекция *H. pylori* не была выявлена. При рентгеноскопии пищевода и желудка данных за гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы нет. В лабораторных анализах отклонений от нормы не выявлено. По данным ультразвукового исследования брюшной полости — деформация желчного пузыря. Пациентке назначен курс омепразола 20 мг в сутки в течение двух недель с положительным эффектом. В дальнейшем в течение двух лет отмечала редкое появление

симптомов: покашливание после еды и «ком» в горле. В 2019 г. после перенесенного стресса жалобы возобновились, стали беспокоить ежедневно, присоединилось ощущение тяжести и распирания в эпигастрии после еды, усиление симптомов отмечает после эмоционального напряжения. В связи с появлением кашля в ночные часы, ощущением «царапанья и кома» в горле обратилась к пульмонологу. Спирометрия с бронходилатационным тестом не выявила признаков обструкции дыхательных путей, по результатам компьютерной томографии легких патологии органов дыхания не выявлено. От проведения 24-часовой рН-метрии пищевода пациентка отказалась. Консультирована психотерапевтом, установлен диагноз соматоформной дисфункции. Рекомендованы антидепрессанты, от приема которых пациентка воздержалась, самостоятельно начала прием ИПП.

Из анамнеза жизни: работает бухгалтером, не курит. Беременность одна, роды одни. Наследственность — у матери гипертоническая болезнь.

Данные объективного обследования: большая нормостенического телосложения, индекс массы тела 22,9 кг/м². Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета. Щитовидная железа 0-й степени по классификации ВОЗ (2001 г.). Частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы грудной клетки, побочных дыхательных шумов нет. Пульс 80 в минуту. Артериальное давление (АД) 110/65 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, ясные. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Край печени у правой реберной дуги, гладкий, эластичный. Симптомы желчного пузыря отрицательные. Отеков нет.

Пациентке повторно проведена ЭГДС с использованием режима узкого спектра и оптического увеличения в формате Full HD, по результатам которой патологических изменений кардиоэзофагеальной зоны, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) не выявлено. Однако в шейном отделе пищевода практически сразу за устьем найдены участки гетеротопии слизистой оболочки желудка: два по задней стенке (овальный 1,5×0,8 см и округлый 0,4 см) и один по передней стенке в форме песочных часов 1,2×0,8 см, особенно четко визуализируемые при осмотре в узком спектре (рис. 1а, б). При окрашивании 0,2% раствором конго красного очагов гиперсекреции не выявлено.

Установлен клинический диагноз: Гетеротопия слизистой оболочки желудка в шейном отделе пищевода. Хронический неатрофический гастрит, *H. pylori*-отрицательный. Функциональная диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром.



Рис. 1а. Очаги гетеротопии слизистой желудка в шейном отделе пищевода (осмотр в белом свете)

Fig. 1a. Foci of heterotopic gastric mucosa in cervical oesophagus, white light imaging

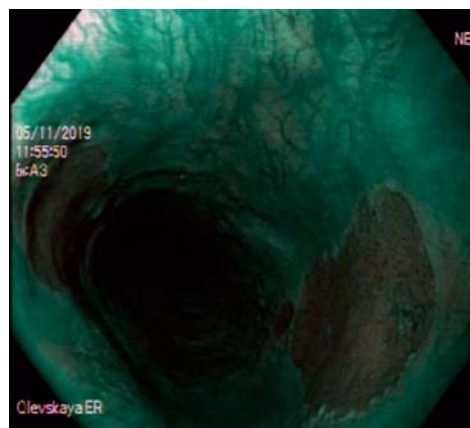


Рис. 16. Улучшение визуализации гетеротопии СОЖ при осмотре в узком спектре

Fig. 16. Improved HGM visualisation, narrow-band imaging

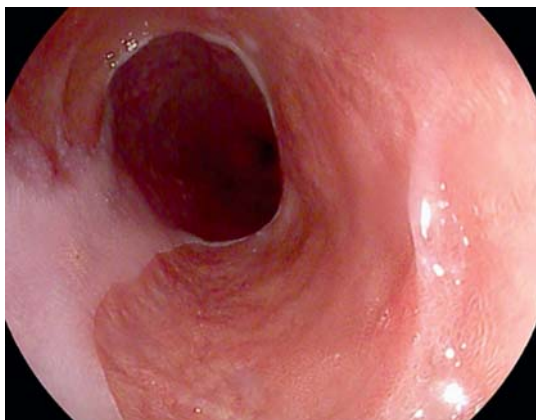


Рис. 2а. Гетеротопия слизистой оболочки желудка в шейном отделе пищевода (осмотр в белом свете)

Fig. 2a. Heterotopic gastric mucosa in cervical oesophagus, white light imaging

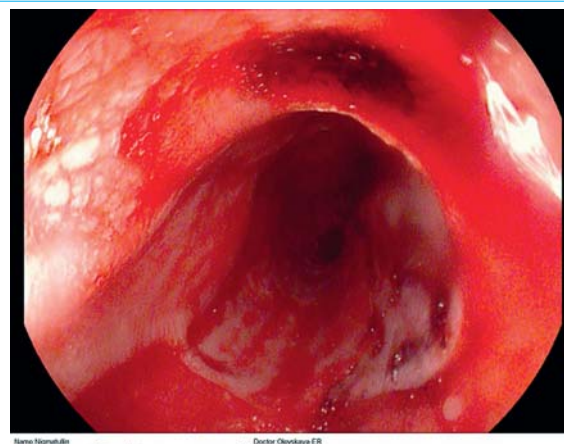


Рис. 26. Визуализация кислородпродуцирующих зон гетеротопии СОЖ при хромокопии 0,2% раствором конго красного

Fig. 26. Chromoendoscopy of acid-producing HGM zones, 0.2% Congo red

Пациентке назначен курс терапии ИПП и прокинетики, проведена беседа о ее состоянии и эндоскопическом диагнозе, через месяц отмечено значительное уменьшение симптомов.

Клинический случай № 2

Пациент С., 21 год. Жалоб не предъявляет, направлен на обследование в связи с прохождением медицинского освидетельствования граждан в военно-врачебной комиссии районного военного комиссариата. Из анамнеза жизни: учащийся. Употребление алкоголя, наркотических средств, курение отрицает.

Проведенное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование отклонений не выявило.

Данные объективного обследования: нормостеническое телосложение, индекс массы тела 21 кг/м². Кожные покровы чистые, розового цвета. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы грудной клетки, побочных дыхательных шумов нет. Пульс 60 в минуту. АД 115/60 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, ясные. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Край печени у правой реберной дуги, гладкий, эластичный. Отеков нет.

При эндоскопическом исследовании патологических изменений желудка и ДПК не выявлено. В шейном отделе пищевода на расстоянии 18 см от резцов обнаружен участок гетеротопии СОЖ

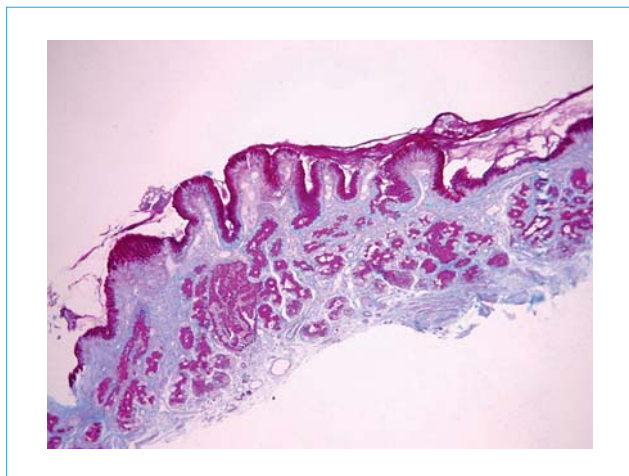


Рис. 3а. Слизистая оболочка желудочного типа с покровно-ямочным эпителием на поверхности, с фундальными и антральными железами. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3a. Gastric mucosa with superficial-foveolar epithelium, fundal and antral glands, haematoxylin-eosin

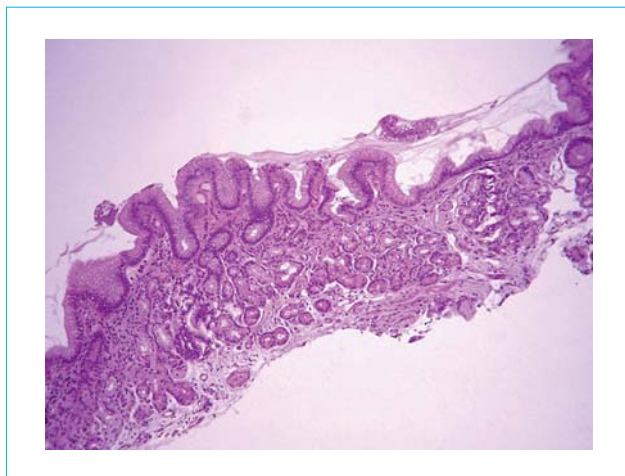


Рис. 3б. Слизистая оболочка желудочного типа с покровно-ямочным эпителием на поверхности, с фундальными и антральными железами. ШИК-реакция

Fig. 3б. Gastric mucosa with superficial-foveolar epithelium, fundal and antral glands, PAS reaction

протяженностью 2 см, охватывающий 4/5 окружности пищевода (рис. 2а, б). При хромооскопии с 0,2% конго красным визуализируются очаги гиперсекреции.

По данным гистологического исследования выявлена слизистая оболочка желудочного типа, выстланная покровно-ямочным эпителием. В верхнем слое собственной пластинки выраженная лимфоплазмноклеточная, умеренная эозинофильная инфильтрация. Железы слизе- и, преимущественно, кислотопродуцирующие (рис. 3а, б). Морфологическая картина фонового гастрита соответствует выраженному неактивному гастриту тела с лимфофолликулярной гиперплазией и с начальными признаками атрофии в антральном отделе, *H. pylori* не определяются. Степень атрофии по системе OLGA – I.

Установлен клинический диагноз: Гетеротопия слизистой оболочки желудка в шейный отдел пищевода. Хронический атрофический гастрит (OLGA I ст.), *H. pylori*-отрицательный.

В данном случае у пациента с большой площадью гетеротопированной СОЖ в верхней трети пищевода не выявлено клинических проявлений. Учитывая отсутствие симптоматики, медикаментозная терапия не назначена, рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

У пациентов с эзофагеальной гетеротопией СОЖ возможны следующие клинические варианты: бессимптомное течение (в большинстве случаев); симптомы, обусловленные ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР)

или осложнениями (эрозивно-язвенные поражения, перфорации, стриктуры, свищи, а также неопластическая трансформация) [1, 6]. К симптомам, связанным с ЛФР, относят дисфагию, одинофагию, регургитацию, рецидивирующую охриплость голоса, дискомфорт, першение и жжение в горле, кашель и ощущение «кома» в горле [5]. Интересно, что ощущение «кома» в горле встречается до 23,1% случаев, преимущественно у женщин, и нередко является поводом для обращения к психотерапевту или психиатру [7]. Механизм появления данного симптома связан с повышением давления в верхнем пищеводном сфинктере за счет раздражающего действия эктопированной СОЖ вследствие продукции как кислоты, так и муцина [8]. Приведенный клинический пример демонстрирует необходимость включения в дифференциальный диагноз состояний, сопровождающихся ощущением «кома» в горле и хроническим кашлем, гетеротопии СОЖ в шейном отделе пищевода [9]. Это обуславливает необходимость более детального, прицельного осмотра шейного отдела пищевода, который зачастую игнорируется эндоскопистами [10]. В первом клиническом наблюдении у пациентки в ходе предыдущих эндоскопических исследований не было упоминания о наличии гетеротопии, что значительно удлинило время постановки правильного диагноза.

Помимо жалоб, обусловленных с ЛФР, у данной пациентки отмечены симптомы, характерные для функциональной диспепсии. В настоящее время характер связи пищеводной гетеротопии СОЖ и функциональных расстройств ЖКТ активно изучается. Среди возможных патогенетических механизмов обсуждается колонизация и повреждение

гетеротопической СОЖ *H. pylori* и нарушение моторики пищевода [11]. В то же время второй клинический пример демонстрирует, что, несмотря на значительную площадь кислотопродуцирующей желудочной гетеротопии, клинические проявления могут отсутствовать. Данные наблюдения указывают на необходимость дальнейших исследований потенциальной связи симптомов как с размерами, локализацией, морфологическими особенностями гетеротопированной слизистой оболочки, так и с другими клиническими характеристиками пациентов [12].

Согласно общепринятой стратегии терапии пациентов с пищеводной гетеротопией СОЖ бессимптомная желудочная гетеротопия не требует лечения [1]. Прежде всего это связано с низким потенциалом злокачественной трансформации эктопированной СОЖ, к данному мнению склоняется большинство авторов [13]. При наличии жалоб показана терапия ингибиторами протонной помпы в течение 4–8 недель, с последующим назначением ИПП по требованию. При наличии хеликобактерной инфекции в локусах эктопии назначают

общепринятые схемы эрадикации *H. pylori*. Многие авторы отмечают, что информирование о присутствии гетеротопии СОЖ помогает успокоить пациентов и уменьшить выраженность симптомов. Неэффективность медикаментозного лечения может рассматриваться как показание для полного эндоскопического либо хирургического удаления очагов гетеротопии, причем эндоскопические абляционные методы являются предпочтительными [7, 8].

Заклучение

Представленные наблюдения демонстрируют разнообразие клинических проявлений у пациентов с гетеротопией СОЖ в шейный отдел пищевода. Наличие симптомов ЛФР, включая хронический кашель и ощущение «кома» в горле, служат показанием для проведения ЭГДС с тщательным осмотром проксимальной части пищевода. Данные о связи гетеротопии СОЖ в проксимальных отделах пищевода и функциональных расстройств ЖКТ требуют дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Rusu R., Ishaq S., Wong T., Dunn J.M. Cervical inlet patch: new insights into diagnosis and endoscopic therapy. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(3):214–20. DOI: 10.1136/flgastro-2017-100855
2. Behrens C., Yen P.P. Esophageal inlet patch. *Radiol Res Pract.* 2011;2011:460890. DOI: 10.1155/2011/460890
3. López-Colombo A., Jiménez-Toxqui M., Gogascocoechea-Guillén P.D., Meléndez-Mena D., Morales-Hernández E.R., Montiel-Jarquín Á.J., Amaro-Balderas E. Prevalence of esophageal inlet patch and clinical characteristics of the patients. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(4):442–8. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rgm.2018.07.003
4. Peitz U., Vieth M., Evert M., Arand J., Roessner A., Malfertheiner P. The prevalence of gastric heterotopia of the proximal esophagus is underestimated, but preneoplasia is rare — correlation with Barrett's esophagus. *BMC Gastroenterol* 2017;17:87. DOI: 10.1186/s12876-017-0644-3
5. von Rahden B.H., Stein H.J., Becker K., Liebermann-Meffert D., Siewert J.R. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):543–51. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04082.x
6. Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Пирогов С.С., Параскевова А.В., Латына Т.Л., Ивашкин В.Т. Клиническое наблюдение пациентки с множественными эрозиями пищевода и очагами кислотопродуцирующей желудочной гетеротопии в верхне-, средне- и нижнегрудном отделах пищевода, обсемененными *H. pylori*, в сочетании с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(1):64–9. [Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Pirogov S.S., Paraskevova A.V., Lapina T.L., Ivashkin V.T. A case report of a patient with multiple erosions of the esophagus and multiple acid-producing gastric heterotopia in the upper, middle and lower esophagus, contaminated by *H. pylori* in combination with chronic *H. pylori*-associated gastritis. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(1):64–9 (In Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2020-1-64-69]
7. Meining A., Bajbouj M., Preeg M., Reichenberger J., Kassem A.M., Huber W., et al. Argon plasma ablation of gastric inlet patches in the cervical esophagus may alleviate globus sensation: a pilot trial. *Endoscopy.* 2006;38(6):566–70. DOI: 10.1055/s-2006-925362
8. Bajbouj M., Becker V., Eckel F., Miehle S., Pech O., Prinz C., et al. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology.* 2009;137(2):440–4. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.053
9. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016 19:S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
10. Blanco C., Teusabá E., Russi K. A Case Report of Circumferential Presentation with Stricture of Heterotopic Gastric Mucosa in the Cervical Esophagus. *Revi Col Gastroenterol.* 2015;30(2):225–31.
11. Alagozlu H., Simsek Z., Unal S., Cindoruk M., Dumlulu S., Dursun A. Is there an association between *Helicobacter pylori* in the inlet patch and globus sensation? *World J Gastroenterol.* 2010;16:42–7. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.42
12. Chong V.H., Jalihal A. Heterotopic gastric mucosal patch of the esophagus is associated with higher prevalence of laryngopharyngeal reflux symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(11):1793–9. DOI: 10.1007/s00405-010-1259-2
13. Sahin G., Adas G., Koc B., Akcakaya A., Dogan Y., Goksel S., Yalcin O. Is cervical inlet patch important clinical problem? *Int J Biomed Sci.* 2014;10(2):129–35.

Сведения об авторах

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Хихлова Алина Олеговна* — врач-эндоскопист отделения эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: alina_hihlova@mail.ru;
454048, Челябинск, ул. Воровского, д. 70
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: endo74@mail.ru;
454048, Челябинск, ул. Воровского, д. 70
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Науменко Ольга Валентиновна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: olganaumenko74@mail.ru;
454048, Челябинск, ул. Воровского, д. 70
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6561-0684>

Белоусов Станислав Юрьевич — врач-патологоанатом отделения Клинической патоморфологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: nahtap@rambler.ru;
454048, Челябинск, ул. Воровского, д. 70
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Information about the authors

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Alina O. Khikhlova* — Doctor, Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: alina_hihlova@mail.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Elena R. Olevskaya — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Departmental Head, Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University; Departmental Head, Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: endo74@mail.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Olga V. Naumenko — Doctor, Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: olganaumenko74@mail.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6561-0684>

Stanislav Y. Belousov — Doctor, Clinical Patomorphology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: nahtap@rambler.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Поступила: 02.12.2020 Поступила после доработки: 12.01.2021

Принята: 05.02.2021 Опубликована: 28.02.2021

Submitted: 02.12.2020 Revision received: 12.01.2021

Accepted: 05.02.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Европейские рекомендации по IgG4-ассоциированным заболеваниям в гастроэнтерологии — рекомендации UEG и SGF, основанные на доказательствах

Й-М Лёр¹, У Бойерс², М Вуясинович³, Д Альваро⁴, Й Б Фрекьер⁵, Ф Ботгрид⁶, Г Капурсо⁷, Э Л Калвер⁸, Э Де Мадария⁹, Э Делла-Торре¹⁰, З Дефлетсен¹¹, Э Домингес-Муньос¹², П Чубковски¹³, Н Эвальд¹⁴, Л Фруллони¹⁵, Н Губергриц¹⁶, Д Г Думан¹⁷, Т Хакерт¹⁸, Х Иглесиас-Гарсия¹², Н Карталис¹⁹, А Лаги²⁰, Ф Ламмерт²¹, Ф Линдгрэн²², А Охлобыстин²³, Г Орачж¹³, А Парнички²⁴, Р М П Муцелли¹⁹, В Ребур²⁵, Й Розендаль²⁶, Н Шлейниц²⁷, А Шнайдер²⁸, Э ФХ ван Боммель²⁹, К С Вербек³⁰, М П Вульерма³¹, Х Витт³²; и рабочая группа UEG по разработке рекомендаций³³

¹ Отделение заболеваний верхних отделов ЖКТ, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция, и отделение клинической медицины, вмешательств и технологий (CLINTEC), Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

² Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Амстердамского университета, Амстердам, Нидерланды

³ Отделение заболеваний верхних отделов ЖКТ, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция, и Отделение медицины Худдинге, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

⁴ Отделение трансляционной и индивидуализированной медицины, Университет Сапиенца в Риме, Рим, Италия

⁵ Отделение радиологии, клиника университета Ольборга, Ольборг, Дания

⁶ Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Медицинский университет Шарите Берлина, Берлин, Германия

⁷ Отделение панкреатобилиарной эндоскопии и эндосонографии, Центр трансляционных и клинических исследований поджелудочной железы, Научный институт IRCCS Сан-Рафаэль, Милан, Италия

⁸ Отделение трансляционной гастроэнтерологии, больница Джона Рэдклиффа и медицинское отделение Наффилда, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания

⁹ Отделение гастроэнтерологии, клиника общего профиля университета Аликанте, ISABIAL, Аликанте, Испания

¹⁰ Школа медицины, университет Вита-Салюте Сан-Рафаэль, Милан, Италия; Отделение иммунологии, ревматологии, аллергии и редких болезней (UnIRAR), Научный институт IRCCS Сан-Рафаэль, Милан, Италия

¹¹ Отделение патологии, Панкреатологический центр Оденсе (OPAC), Клиника университета Оденсе, Оденсе, Дания

¹² Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, университетская клиника Сантьяго-де-Компостела, Сантьяго-де-Компостела, Испания

¹³ Отделение гастроэнтерологии, гепатологии, нарушений питания и педиатрии, Мемориальный институт детского здоровья, Варшава, Польша

¹⁴ Институт эндокринологии, диабетологии и метаболизма, клиника университета Иоханнеса Вестлинга, Минден, Германия, и Гиссенский университет имени Юстуса Либиха, Гиссен, Германия

¹⁵ Отделение медицины, Институт поджелудочной железы, университет Вероны, Верона, Италия

¹⁶ Кафедра внутренних болезней, Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

¹⁷ Кафедра гастроэнтерологии, медицинский факультет, университет Мармара, Стамбул, Турция

¹⁸ Кафедра общей хирургии, хирургии брюшной полости и трансплантации, университет Гейдельберга, Гейдельберг, Германия

¹⁹ Отделение лучевой диагностики брюшной полости, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция

²⁰ Кафедра хирургии и клинической медицины и трансляционной медицины, университет Сапиенца в Риме, Больница Св. Андрея, Рим, Италия

²¹ Отделение медицины II, Медицинский центр Саарландского университета, Хомбург, Германия

²² Отделение детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция

²³ Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²⁴ Институт трансляционной медицины, Исследовательский центр им. Сентаготаи, Медицинская школа университета Печа, Печ, Венгрия; Национальный институт педиатрии им. Пала Хейма, Будапешт, Венгрия

²⁵ Отделение панкреатологии, больница Божон, Клиши, Парижский университет, Франция

²⁶ Кафедра внутренних болезней I, университет им. Мартина Лютера, Галле, Германия

²⁷ Отделение внутренних болезней Timone, Государственная больница Марселя, университет Экс-Марсель, Марсель, Франция

²⁸ Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, клиника Бад-Херсфельда, Бад-Херсфельд, Германия

²⁹ Отделение внутренних болезней, Голландский национальный экспертный центр по ретроперитонеальному фиброзу, больница им. Альберта Швейцера, Дордрехт, Нидерланды

³⁰ Отделение патологии, Клиника университета Осло, Осло, и университет Осло, Норвегия

³¹ Отделение радиологии, больница Божон, Клиши, Франция

³² Центр диетологии Эльзы Кронер Фрезениус, отделение детской диетологии, Технический университет Мюнхена, Фрайзинг, Германия

³³ См. перечень в конце этой статьи

Автор, ответственный за переписку: J-Matthias Löhr, MD, Department of Gastroenterology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Clinical Science, Intervention and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

Эл. почта: matthias.lohr@ki.se

Резюме. Общая цель данного руководства — обеспечить научно обоснованные рекомендации по диагностике и лечению иммуноглобулин G4 (IgG4)-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у взрослых и детей. IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания могут быть диагностированы только после комплексного обследования, включающего гистологическое исследование, оценку морфологии органов посредством визуализирующих исследований, серологические исследования, оценку поражения других органов и ответ на терапию глюкокортикоидами. Лечение проводится у пациентов с наличием симптомов (обструктивная желтуха, боль в животе, боль, связанная с хвостовой частью поджелудочной железы, и поражение органов пищеварительной системы, помимо поджелудочной железы, включая IgG4-ассоциированный холангит). Доза глюкокортикоидов при терапии зависит от массы тела пациента; начинают с дозы 0,6–0,8 мг/кг/сут внутрь (типичная начальная доза 30–40 мг/сут эквивалента преднизолона) в течение 1 месяца, чтобы вызвать ремиссию, после чего дозу на протяжении еще двух месяцев снижают. Ответ на первоначальную терапию следует оценивать через 2–4 недели по клиническим, биохимическим и морфологическим маркерам. При полиорганном заболевании или наличии рецидивов в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия глюкокортикоидами. Если активность заболевания и выраженность симптомов через 3 месяца не снизились, следует заново переоценить диагноз. При рецидиве заболевания в ходе 3 месяцев терапии следует добавить иммуносупрессивные препараты.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированный, пищеварительный, заболевание, глюкокортикоиды, поражение других органов, биомаркеры, аутоиммунный панкреатит типа 1, иммуноопосредованный холангит, злокачественные новообразования, сахарный диабет.

Опубликованы на русском языке с разрешения SAGE Publishing

Поступила: 29.03.2020 Принята: 04.05.2020

Для цитирования: Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergrits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J. 2020 Jul;8(6):637–666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>

European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations

J-Matthias Löhr¹, Ulrich Beuers², Miroslav Vujasinovic³, Domenico Alvaro⁴, Jens Brøndum Frøkjær⁵, Frank Buttgerit⁶, Gabriele Capurso⁷, Emma L Culver⁸, Enrique de-Madaria⁹, Emanuel Della-Torre¹⁰, Sönke Detlefsen¹¹, Enrique Dominguez-Munoz¹², Piotr Czubkowski¹³, Nils Ewald¹⁴, Luca Frulloni¹⁵, Natalya Gubergrits¹⁶, Deniz Guney Duman¹⁷, Thilo Hackert¹⁸, Julio Iglesias-Garcia¹², Nikolaos Kartalis¹⁹, Andrea Laghi²⁰, Frank Lammert²¹, Fredrik Lindgren²², Alexey Okhlobystin²³, Grzegorz Oracz¹³, Andrea Parniczky²⁴, Raffaella Maria Pozzi Mucelli¹⁹, Vinciane Rebours²⁵, Jonas Rosendahl²⁶, Nicolas Schleinitz²⁷, Alexander Schneider²⁸, Eric FH van Bommel²⁹, Caroline Sophie Verbeke³⁰, Marie Pierre Vullierme³¹, Heiko Witt³² and the UEG guideline working group³³

¹ Department of Upper Gastrointestinal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Clinical Science, Intervention and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, location AMC, Amsterdam, the Netherlands

³ Department of Upper Gastrointestinal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴ Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

⁵ Department of Radiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

⁶ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany

⁷ PancreatoBiliary Endoscopy and EUS Division Pancreas Translational and Clinical Research Center IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

⁸ Translational Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital and Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

⁹ Gastroenterology Department, Alicante University General Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

¹⁰ School of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Disease (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

- ¹¹ Department of Pathology, Odense Pancreas Center (OPAC), Odense University Hospital, Odense, Denmark
- ¹² Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
- ¹³ Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland
- ¹⁴ Institute of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Johannes Wesling University hospital, Minden, Germany and Justus Liebig University Giessen, Giessen, Germany
- ¹⁵ Department of Medicine, Pancreas Institute, University of Verona, Verona, Italy
- ¹⁶ Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine
- ¹⁷ Department of Gastroenterology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey
- ¹⁸ Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany
- ¹⁹ Department of Abdominal Radiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
- ²⁰ Department of Surgical and Medical Sciences and Translational Medicine, Sapienza University of Rome, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy
- ²¹ Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany
- ²² Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
- ²³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
- ²⁴ Institute for Translational Medicine, Szentágotthai Research Centre, Medical School, University of Pecs, Pecs, Hungary; Heim Pál National Institute of Pediatrics, Budapest, Hungary
- ²⁵ Pancreatology Department, Beaujon Hospital, Clichy, Université de Paris, France
- ²⁶ Department of Internal Medicine I, Martin Luther University, Halle, Germany
- ²⁷ Département de Médecine Interne Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille, France
- ²⁸ Department of Gastroenterology and Hepatology, Klinikum Bad Hersfeld, Bad Hersfeld, Germany
- ²⁹ Department of Internal Medicine, Dutch National Center of Expertise Retroperitoneal Fibrosis, Albert Schweitzer hospital, Dordrecht, the Netherlands
- ³⁰ Department of Pathology, Oslo University Hospital, Oslo, and University of Oslo, Norway
- ³¹ Radiology Department, Beaujon Hospital, Clichy, France
- ³² Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, Paediatric Nutritional Medicine, Technische Universität München, Freising, Germany
- ³³ See list at the end of this article

Corresponding author: J-Matthias Löhr, MD, Department of Gastroenterology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Clinical Science, Intervention and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

E-mail: matthias.lohr@ki.se

Abstract. The overall objective of these guidelines is to provide evidence-based recommendations for the diagnosis and management of immunoglobulin G4 (IgG4)-related digestive disease in adults and children. IgG4-related digestive disease can be diagnosed only with a comprehensive work-up that includes histology, organ morphology at imaging, serology, search for other organ involvement, and response to glucocorticoid treatment. Indications for treatment are symptomatic patients with obstructive jaundice, abdominal pain, posterior pancreatic pain, and involvement of extra-pancreatic digestive organs, including IgG4-related cholangitis. Treatment with glucocorticoids should be weight-based and initiated at a dose of 0.6–0.8 mg/kg body weight/day orally (typical starting dose 30–40 mg/day prednisone equivalent) for 1 month to induce remission and then be tapered within two additional months. Response to initial treatment should be assessed at week 2–4 with clinical, biochemical and morphological markers. Maintenance treatment with glucocorticoids should be considered in multi-organ disease or history of relapse. If there is no change in disease activity and burden within 3 months, the diagnosis should be reconsidered. If the disease relapsed during the 3 months of treatment, immunosuppressive drugs should be added.

Keywords: IgG4-related, digestive, disease, glucocorticoids, other organ involvement, biomarkers, autoimmune pancreatitis type 1, immune-related cholangitis, cancer, diabetes mellitus

Permission was granted from Sage Publishing for the publication of the Russian translation.

Received: 29.03.2020. Accepted: 04.05.2020

For citation: Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergrits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J. 2020 Jul;8(6):637–666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>.

Введение и методология

Цели руководства

Общая цель данного руководства — обеспечить научно обоснованные рекомендации по диагностике

и лечению IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у взрослых и детей. Целевыми пользователями данного руководства являются врачи, занимающиеся ведением пациентов с IgG4-ассоциированными гастроэнтерологическими заболеваниями.

Обзор литературы

Был проведен всесторонний поиск в литературе тематических публикаций, для чего использовали базы данных PubMed, Embase и Кокрановскую базу данных. В различных сочетаниях использовали следующие ключевые термины: “pancreas” OR “pancreatic” OR “pancreatitis” AND “autoimmune” OR “IgG4” OR “rheumatoid”; “cholangitis” OR cholangiopathy”; “other organ involvement” OR “systemic disease”. Кроме того, рабочие группы использовали дополнительные ключевые слова для поиска данных по своим конкретным темам, например “therapy”, “treatment”, “children”, “pediatric”, “kidney” и т. д. Поиск ограничивался исследованиями у человека с ограничением по языку английским до 1 сентября 2019 г. Для поиска потенциальных дополнительных исследований использовался также метод «снежного кома», включая поиск вручную в списках литературы исследований, отобранных в онлайн-базах данных и в списках литературы ранее опубликованных обзоров. Использовали следующие критерии включения: (а) рандомизированные или обсервационные когортные исследования, включая систематические обзоры, по пациентам с IgG4-ассоциированными гастроэнтерологическими заболеваниями, посвященные отдельным исследуемым вопросам; (б) исследования, опубликованные на английском языке; и (с) исследования, для которых был доступен полный текст.

С учетом сравнительно малого числа исследований по IgG4-ассоциированным гастроэнтерологическим заболеваниям, которые редко встречаются в повседневной клинической практике, использовали даже нерандомизированные исследования, включавшие менее 20 пациентов.

Рекомендации, уровни доказательности и сообщение об исходах

Формат рекомендаций включает в себя вопрос, утверждение, уровень доказательности, силу рекомендации и процент согласия международной согласительной группы с окончательной версией. За утверждениями идут уточняющие комментарии, составленные каждой рабочей группой (РГ) (список сокращений можно найти в приложении) и просмотренные всем научным советом (исполнительным комитетом). Учитываются также значимые комментарии и предложения, внесенные международной согласительной группой (читавшие рекомендации эксперты).

Применялась Система оценки разработки и изучения рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (таблица S1). Все разработчики и рецензенты рекомендаций использовали обучающий курс по системе GRADE (ссылка на сайт UpToDate: <http://www.uptodate.com/home/grading-tutorial>).

Окончательные результаты систематических обзоров обсуждались членами каждой РГ.

Экспертные группы для каждого клинического вопроса предоставляли следующую информацию:

1. Рекомендация: сила рекомендации по системе GRADE (1 = сильная, 2 = слабая) и качество данных (А = высокое, В = умеренное, С = низкое).

Первая встреча группы проходила в ходе Европейской недели по гастроэнтерологии (United European Gastroenterology Week, UEGW) в Вене, Австрия (октябрь 2018 г.). Был утвержден окончательный состав рабочих групп, и для каждой из них был назван руководитель вместе с планировщиком рабочего времени. Формы по конфликтам интересов были розданы всем участникам, и подписанные отсканированные копии отосланы в центральный офис Европейского общества по гастроэнтерологии (United European Gastroenterology, UEG) в Вене в соответствии с правилами UEG. После встречи в Вене мы сформировали РГ, выбрали членов РГ (таблица S2) и предложения по вопросам. После того как все РГ составили первый вариант рекомендаций, вопросы и утверждения были распространены среди всей группы экспертов. Вопросы и ответы, включая сопутствующие комментарии, были загружены на платформу для проведения голосования по дельфийской системе. Все вопросы с согласием менее 80% обсуждались на съезде Европейского панкреатического клуба в Бергене, Норвегия (июнь 2019 г.), с последующим голосованием по системе TED (Test and Evaluation Directorate, TED). Комментарии ко всем вопросам, особенно к вопросам с менее чем 80% согласия в ходе голосования TED, были возвращены рабочим группам. Второй раунд голосования на платформе Дельфи прошел осенью 2019 г., а завершающий раунд обсуждений, включая голосование TED, прошел в ходе недели UEG в Барселоне, Испания (октябрь 2019 г.). После консенсуса, достигнутого в ходе недели UEG (2019), и завершающего раунда поправок первая версия рекомендаций была подготовлена в декабре 2019 г. и отослана внешним рецензентам, после чего в соответствии с полученными комментариями была составлена окончательная версия рекомендаций. В дополнение к этой письменной версии было разработано бесплатное интерактивное приложение для смартфонов.

Рабочая группа получала поддержку и финансирование от UEG через Шведское общество гастроэнтерологии (Swedish Society of Gastroenterology, SGF) как национальное общество, возглавляющее разработку данных рекомендаций.

Обзор

1. Биомаркеры IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний.

2. IgG4-ассоциированное заболевание поджелудочной железы.

3. IgG4-ассоциированные заболевания печени и желчных протоков.

4. IgG4-ассоциированные заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки.

5. Клинические проявления и лечение системных IgG4-ассоциированных заболеваний.

6. IgG4-ассоциированные заболевания у детей.

7. IgG4-ассоциированные заболевания пищеварительной системы и сахарный диабет.

8. IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания и злокачественные опухоли.

9. Системная терапия IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний.

РГ 1: Биомаркеры IgG4-ассоциированных заболеваний органов пищеварения

В1.1. Существуют ли сывороточные биомаркеры, уровень которых можно измерять для постановки диагноза IgG4-ассоциированного гастроэнтерологического заболевания?

Утверждение 1.1: Определение уровня IgG4 в сыворотке в качестве самостоятельного показателя обладает низкой чувствительностью и специфичностью, но может помочь в постановке диагноза, поэтому его целесообразно определять при подозрении на IgG4-ассоциированное гастроэнтерологическое заболевание. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Для диагностики IgG4-ассоциированных заболеваний текущие рекомендации предлагают комплексное обследование, включая гистологическое исследование, оценку морфологии органов при визуализирующих исследованиях, серологические исследования, оценку поражения других органов и ответ на терапию глюкокортикоидами [1, 2]. Несколько групп сообщали о низкой чувствительности и специфичности определения уровня IgG4 в сыворотке для диагностики IgG4-ассоциированных заболеваний или дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом или холангиокарциномой [3–6]. Уровни IgG4 в сыворотке, по-видимому, имеют диагностическое значение, когда они более чем в четыре раза превышают верхнюю границу нормы, что наблюдается лишь у небольшой доли пациентов [7]. В одном крупном когортном исследовании в Великобритании было показано, что только 22,4% пациентов с уровнями IgG4, превышающими верхнюю границу нормы (1,4 мг/мл), соответствовали диагностическим критериям IgG4-ассоциированного заболевания. При повышении порогового значения до 2,8 мг/мл специфичность выросла до 96%, но чувствительность резко упала, а прогностическая ценность положительного результата снизилась до менее 50% [8]. Поэтому крайне необходимы новые биомаркеры, и в предварительных исследованиях получены обнадеживающие результаты.

При секвенировании методами нового поколения было показано, что IgG4-положительные клоны с переключением класса иммуноглобулинов

преобладали среди IgG-рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, что позволяло отличить активное IgG4-ассоциированное заболевание от других заболеваний печени, поджелудочной железы и желчных путей [9, 10]. Наконец, был разработан метод с использованием количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) для анализа отношения РНК IgG4/IgG, который демонстрирует перспективные результаты, позволяя эффективно отличить IgG4-ассоциированный холангит от злокачественных опухолей и других воспалительных процессов.

Нужны дальнейшие проспективные исследования, чтобы лучше оценить достоверность этого анализа при IgG4-ассоциированных заболеваниях печени, поджелудочной железы и желчных путей, а также для системных разновидностей заболевания, хотя уже встречаются рекомендации включать это исследование в диагностическое обследование пациентов с подозрением на IgG4-ассоциированные заболевания [11]. Наконец, значимую роль в диагностике IgG4-ассоциированных заболеваний и наблюдении за течением заболевания, по-видимому, играют содержание плазмбластов и лиганда 18 СС-хемокинов (CCL18) [12]. Кроме того, необходимо подтверждение предварительных результатов, полученных для обоих этих маркеров, на более крупных группах пациентов.

В1.2. Помогает ли определение уровня IgG4 при наблюдении за течением заболевания?

Утверждение 1.2: Определение уровня IgG4 в сыворотке для наблюдения за течением заболевания может быть полезным у некоторых пациентов. (СТЕПЕНЬ 2С, сильная рекомендация)

Комментарии: Как и при постановке диагноза IgG4-ассоциированного заболевания, при котором определение уровня IgG4 в сыворотке обладает низким качеством, уровни IgG4 нельзя использовать для точного наблюдения за течением заболевания, они также недостаточно коррелируют с развитием осложнений или даже с рецидивом [13, 14]. В некоторых случаях лечение приводит к нормализации повышенных уровней IgG4 или к их резкому снижению, а у других пациентов уровни IgG4 в норме в начале лечения, как показано у пациентов, получающих вторую линию терапии иммуномодуляторами [15]. В другой группе пациентов клинический ответ на терапию глюкокортикоидами был достигнут и сохранялся, но уровни IgG4 в сыворотке не нормализовались у 63% пациентов [16]. Однако частоты рецидива были значительно выше у пациентов с повышенными уровнями IgG4 по сравнению с теми, у кого уровень IgG4 нормализовался (34/115, 30%, по сравнению с 7/69, 10%; $p = 0,003$) [16]. Таким образом, концентрация IgG4 в сыворотке не является надежным биомаркером активности заболевания, за исключением небольшой доли пациентов. В одном исследовании циркулирующие иммунные комплексы были полезными прогностическими факторами рецидива, однако эти результаты пока не подтверждены [17].

Интересно отметить, что отношение РНК IgG4/IgG коррелировало с ответом на терапию глюкокортикоидами у 20 пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями через 4 и через 8 недель и, таким образом, представляет собой перспективный новый биомаркер для мониторинга заболевания [9]. Эти результаты, однако, должны быть подтверждены в более крупных когортах пациентов, прежде чем можно будет дать общие рекомендации по их достоверности. Помимо только биомаркеров, в будущем для прогноза и оценки эффективности терапии могут использоваться инструменты оценки активности, такие как M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score, включающие биомаркеры, подходящие для использования при IgG4-ассоциированных заболеваниях [18].

В1.3. Рекомендуются ли измерение уровня углеводного антигена СА 19-9 в сыворотке для дифференциального диагноза аутоиммунного панкреатита (АИП) и аденокарциномы поджелудочной железы?

Утверждение 1.3: Повышение уровня СА 19-9 в сыворотке может быть обусловлено рядом факторов, например холангитом, и при использовании в отрыве от других факторов СА 19-9 обладает ограниченной точностью при различении АИП и аденокарциномы поджелудочной железы, но с учетом простоты и дешевизны этого исследования в сочетании с приемлемой чувствительностью и специфичностью его использование в сочетании с другими диагностическими методами второго уровня (например, биопсия, компьютерная томография (КТ)) приветствуется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: В данных рекомендациях АИП означает АИП типа 1, т. е. IgG4-ассоциированный аутоиммунный панкреатит, если не оговорено иное. АИП 1-го типа — редкое заболевание. В отличие от него аденокарцинома поджелудочной железы (АКПЖ) — сравнительно частая опухоль, она является 12-й по распространенности злокачественной опухолью в мире [19]. Объемное образование поджелудочной железы при АИП 1-го типа и при АКПЖ трудно отличить друг от друга при визуализирующих исследованиях, поэтому биологические маркеры могут помочь при дифференциальной диагностике. Определение уровня СА 19-9, дешевое, простое исследование, является самым частым и лучше всего валидированным опухолевым маркером АКПЖ; при распространенном АКПЖ оно обладает наиболее высокой точностью [20]. Однако ценность измерения уровня СА 19-9 снижается в случае наличия желтухи. Исследования, посвященные диагностической точности СА 19-9 при различении АИП и рака поджелудочной железы, перечислены в таблице 1 [21–23]. При использовании различных пороговых уровней СА 19-9 чувствительность и специфичность составляли от 56 до 84% и от 73 до 96%, соответственно. Чувствительность и специфичность значительно возрастали при использовании этого

показателя в сочетании с другими показателями (СА 19-9 плюс IgG4 [21, 22] или СА 19-9, процент эозинофилов, уровни глобулинов и гемоглобина [23]), но эти методы не были валидизированы в когортах пациентов с установленными пороговыми значениями. Определение уровня СА 19-9 следует включать в диагностическое обследование не как единственный и определяющий фактор наличия или отсутствия аденокарциномы поджелудочной железы, но как исследование, результаты которого следует интерпретировать вместе с другими клиническими и лабораторными показателями и результатами визуализирующих исследований.

РГ 2: IgG4-ассоциированное заболевание поджелудочной железы

В2.1. Каковы гистопатологические признаки АИП типа 1?

Утверждение 2.1: Для АИП 1-го типа характерны четыре гистологических признака: (а) лимфоплазмощитарная инфильтрация ткани железы, либо диффузная, либо очаговая, (b) вихревидный фиброз, (с) облитерирующий флебит и (d) возрастание количества IgG4⁺ плазматических клеток. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Комментарии: Есть четыре основных гистологических признака АИП 1-го типа [24]. Лимфоплазмощитарная инфильтрация выражена внутри долек и сосредоточена в протоках среднего размера. Часто, но не всегда, присутствуют эозинофилы [25, 26]. Характерный округлый, вихревидный фиброз может наблюдаться лишь отдельными очагами, в то время как клеточный фиброз с выраженной хронической инфильтрацией воспалительными клетками обычно наблюдается по всей железе. Клеточное воспаление при длительном течении заболевания или после лечения может быть выражено слабее [27]. Облитерирующий флебит присутствует, приводя к частичной или полной облитерации вен или же может проявляться воспалительным узелком рядом с проходимой артерией. Может быть полезным окрашивание эластических волокон по Ван-Гизону или Верхоффу. Для постановки диагноза АИП 1-го типа критическую роль играет иммуногистохимическое окрашивание на IgG4. Для постановки диагноза АИП количество IgG4⁺ плазматических клеток должно быть более 50 на поле зрения при большом увеличении (HPF) для хирургических образцов и более 10 на HPF для образцов, взятых при биопсии (среднее количество в трех «горячих точках» [400 x]). Кроме того, отношение IgG4/IgG должно составлять более 40%. Хотя возрастание количества IgG4-позитивных плазматических клеток является важным результатом, само по себе это не является диагностическим признаком АИП 1-го типа [28, 29]. Предложены системы классификации вероятности АИП (с высокой вероятностью, возможно, неоднозначно), основанные на различных сочетаниях признаков, особенно для оценки образцов, полученных при игольной

биопсии [1, 24, 30, 31], но они требуют клинической валидации. Только данные биопсии без признаков или с незначительными признаками АИП нельзя использовать для исключения этого диагноза, не считая случаев, когда может быть однозначно поставлен иной диагноз [30]. Биоптаты из опухолевидных образований с лимфоплазмочитарной инфильтрацией нужно окрашивать на IgG и IgG4; возрастание их уровней должно побудить врача к клиническому обследованию на предмет АИП, независимо от наличия или отсутствия вихревидного фиброза или облитерирующего флебита [32].

АИП 2-го типа обладает рядом общих черт с АИП 1-го типа (см. табл. 2), но малое количество IgG4⁺ плазматических клеток или их отсутствие в сочетании с наличием гранулоцитарно-эпителиальных образований (ГЭО) считается достоверным гистологическим признаком. ГЭО характеризуются инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами эпителия протоков железы, что вызывает дегенеративные изменения эпителия, часто с его отслоением. Наличие ацинарных инфильтратов (включая нейтрофилы) в отсутствие ГЭО или возрастания количества IgG4⁺ плазматических клеток (≤ 10 на HPF) рассматривается как вероятное наличие АИП типа 2 [1].

В2.2. Каковы признаки АИП при визуализирующих исследованиях?

Утверждение 2.2: К классическим признакам АИП относятся увеличение паренхимы, «колбасовидная» форма железы, перипанкреатический ободок за счет отека и сужение главного панкреатического протока без расширения его дистальной части. Эти изменения могут быть диффузными или очаговыми и отличаются сильной вариабельностью. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Признаки, описанные ниже, выявляются посредством клинически доступной КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) и позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [8, 33–41].

Указывающие на АИП изменения паренхимы:

(i) Диффузное или (поли-)очаговое увеличение с утратой нормальной дольчатой структуры («колбасовидная» форма); диффузные изменения чаще наблюдаются при АИП типа 1, очаговые — при АИП 2-го типа (рис. 1).

(ii) Изменения свойств изображения, например снижение интенсивности сигнала (ИС)/эхогенности при T1-w МРТ без контрастного усиления/ (эндо)УЗИ соответственно; умеренное возрастание ИС при T2-w МРТ, уменьшение диффузии при МРТ и возрастание захвата 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) при ПЭТ-КТ по сравнению с нормальной паренхимой. После инъекции рентгеноконтрастного препарата (с йодом, гадолинием или кавитационного) наблюдается точечное или очаговое усиление интенсивности, начиная с поздней артериальной/паренхиматозной фазы, которое возрастает к поздним васкулярным фазам.

(iii) Прямоугольная форма хвоста железы («обрубленный хвост»).

(iv) Тонкий перипанкреатический ободок отечной ткани или постепенно накапливающая контраст истинная капсула железы.

Указывающие на АИП изменения протоков:

(i) Вовлечение длинного сегмента ($\geq 1/3$ длины) или многоочаговое вовлечение (сужение или исчезновение) главного панкреатического протока (ГПП) без расширения его дистальной части или других признаков обструктивного панкреатита.

(ii) Мозаичность изменений, т. е. ≥ 2 пораженных сегментов ГПП, разделенных нормальным сегментом.

(iii) Симптом «пенетрирующего протока» (видимый ГПП и/или общий желчный проток (ОЖП)) и симптом «сосульки» (постепенное уменьшение диаметра ГПП) в области изменений паренхимы.

В2.3. Какова роль эндоскопии при диагностике АИП типа 1?

Утверждение 2.3: Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) способно выявить изменения в поджелудочной железе, указывающие на АИП, и используется для получения образцов ткани для гистологического подтверждения заболевания. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Комментарии: Эндо-УЗИ играет значимую роль в диагностике АИП и IgG4-ассоциированного холангита (IgG4-АХ) [1, 42–45].

АИП следует дифференцировать от рака поджелудочной железы [1, 42–46]. Результаты, полученные при панкреатографии, такие как протяженное сужение главного панкреатического протока ($> 1/3$ длины ГПП), отсутствие расширения его дистальной части, мозаичность сужения и визуализация отходящих от суженной части боковых ветвей, указывают на АИП, а не на рак поджелудочной железы [1, 42–45]. Положительный результат ИГХ на IgG4 для биоптатов большого сосочка двенадцатиперстной кишки поддерживает диагноз АИП [1, 43, 45]. IgG4-АХ следует дифференцировать от холангиокарциномы и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [43–45]. Характерные результаты холангиографии поддерживают диагноз IgG4-АХ (см. ниже) [43–45]. Положительный результат ИГХ на IgG4 для образцов, полученных при транспилярной биопсии суженных желчных протоков, помогает исключить холангиокарциному и поддерживает диагноз IgG4-АХ [43–45]. При эндо-УЗИ может быть обнаружено диффузное гипоехогенное увеличение поджелудочной железы и другие признаки ее поражения в случае пациентов с АИП [43–45]. Биопсия под контролем эндо-УЗИ используется для получения образцов ткани для гистологического подтверждения диагноза АИП и для исключения рака поджелудочной железы [1, 43–45]. Рекомендуется проводить толстоигльную биопсию с иглой калибра 19G, но получить материал для гистологического

исследования можно даже с помощью иглы калибра 22G [43–45]. При эндо-УЗИ и внутривидеоскопическом УЗИ можно выявить утолщение стенки ОЖП у пациентов с IgG4-АХ (см. ниже) [43–45].

В2.4. Какова роль хирургического вмешательства при АИП типа 1?

Утверждение 2.4: Хирургическое лечение при АИП 1-го типа обычно не показано. Операция может проводиться при подозрении на рак поджелудочной железы, если его не удастся исключить после полного диагностического обследования. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Комментарии: Диагностика АИП сложна, и в некоторых случаях его нелегко отличить от рака поджелудочной железы. Кроме того, частота сопутствующих опухолей поджелудочной железы (как доброкачественных, так и злокачественных) у пациентов с АИП доходит до 7% [47]. В согласительном заявлении Международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы говорится, что у 5–13% пациентов, которым проводится хирургическая резекция из-за подозрения на злокачественную опухоль, при гистологическом исследовании обнаруживаются доброкачественные изменения, при этом на АИП приходится 30–43% случаев [48]. В ретроспективном исследовании, где проводили анализ гистологических данных 274 пациентов, которым выполняли панкреатодуоденэктомию в связи с подозрением на злокачественную опухоль, частота доброкачественных заболеваний составляла 8,4%, а общая частота АИП — 2,6% [49]. Европейские пациенты после резекции поджелудочной железы с послеоперационным диагнозом АИП были включены в многоцентровое исследование. Среди них 63 пациентам с АИП 1-го типа была проведена операция в связи с подозрением на рак поджелудочной железы из-за некупируемых болей или желтухи (или из-за комбинации этих симптомов или признаков). Рецидив заболевания после операции отмечался в 41,2% случаев [50]. У 74 пациентов из североамериканской серии случаев, которым была проведена панкреатэктомия с заключительным диагнозом АИП, частота рецидивов в отдаленной перспективе (17%) была намного ниже [51]. Отдаленные последствия хирургического лечения у 13 пациентов с гистологически установленным диагнозом АИП 1 типа с ИГХ окрашиванием на IgG4 ретроспективно сравнивали с данными для 34 пациентов с обычным хроническим панкреатитом, чтобы оценить остаточную функцию поджелудочной железы; исследование проводилось в Японии [52]. Рецидива АИП, по клиническим проявлениям и данным визуализирующих исследований, ни у одного из этих пациентов после операции не наблюдалось. В исследовании из США сообщалось, что у 8 из 29 (28%) пациентов с АИП отмечен рецидив после резекции железы: у семи с желтухой и у одного с рецидивирующим панкреатитом (медиана времени до развития рецидива 11 месяцев; медиана последующего

наблюдения 38 месяцев) [53]. Возможной причиной этих расхождений в сообщаемой частоте АИП после операции могут быть трудности в диагностике рецидива АИП в остаточной части железы [52]. Однако необходимо пристальное длительное наблюдение за пациентами после панкреатэктомии в связи с АИП типа 1, поскольку заболевание может рецидивировать, или остаточная функция поджелудочной железы может ухудшиться столь же сильно, как и у пациентов, которым проводится панкреатэктомия в связи с обычным хроническим панкреатитом [52].

В2.5. Каковы ожидаемые исходы и наилучшая тактика последующего наблюдения при АИП типа 1?

Утверждение 2.5.1: АИП — это особая форма хронического панкреатита, которая хорошо поддается начальной терапии глюкокортикоидами, однако с высокой частотой рецидивирует. Часто наблюдается поражение других органов, что определяется как наличие внепанкреатических проявлений заболевания. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 2.5.2: АИП 1-го типа часто приводит к отдаленным последствиям, таким как экзокринная и эндокринная недостаточность поджелудочной железы. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Утверждение 2.5.3: Необходим скрининг на дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), Zn, Ca и Mg в соответствии с научно обоснованными рекомендациями UEG по диагностике и лечению хронического панкреатита (HaPanEU) [54]. (СТЕПЕНЬ 2А; сильная рекомендация)

Утверждение 2.5.4: Пациентам с АИП 1-го типа рекомендуется пожизненное наблюдение. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: АИП представляет собой особую форму хронического панкреатита, которая хорошо поддается терапии глюкокортикоидами, но с высокой частотой рецидивирует [13, 55, 56]. Частота рецидивов в европейских исследованиях составляет от 7 до 55% [57–62]. Поражение других органов, что определяется как наличие внепанкреатических проявлений заболевания, обнаруживалось у 47–84% пациентов в разных европейских исследованиях [57, 59–62]. Вероятность экзокринной недостаточности поджелудочной железы со всеми ее последствиями еще больше возрастает у пациентов с хроническим панкреатитом, сахарным диабетом и после резекции поджелудочной железы [54]. Недостаточность поджелудочной железы связана с дефицитом жирорастворимых витаминов, магния, цинка, кальция, железа, снижением уровней гемоглобина, альбумина и преальбумина [54, 63–66]. У пациентов с хроническим панкреатитом любой этиологии, включая аутоиммунную, высок также риск развития остеопении и остеопороза, особенно у тех, кто получает терапию глюкокортикоидами [54, 67, 68]. У 5–40% пациентов с АИП сообщалось о камнях в протоках поджелудочной железы

[69, 70]. Известные отдаленные последствия АИП (экзокринная и эндокринная недостаточность, камни в протоках поджелудочной железы) требуют постоянного наблюдения для того, чтобы лучше оценить всю клиническую значимость этих последствий, и на сегодня рекомендуется пожизненное ежегодное обследование пациентов с АИП типа 1.

РГ 3: IgG4-ассоциированные заболевания печени и желчных протоков

ВЗ.1. Каково определение и предложенная классификация IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей?

Утверждение 3.1: Наиболее частым проявлением IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей является IgG4-ассоциированный холангит. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Иммуноглобулин G4-ассоциированное поражение печени и желчных путей представляет собой соответствующие проявления IgG4-ассоциированного системного заболевания. IgG4-ассоциированное поражение печени и желчных путей проявляется главным образом как холангит, отвечающий на терапию глюкокортикоидами, внепеченочных желчных протоков и протоков в области ворот печени, однако в патологический процесс могут вовлекаться и внутрипеченочные протоки. IgG4-ассоциированное поражение печени и желчных путей часто сопровождается признаками IgG4-ассоциированного поражения других органов, в особенности аутоиммунным панкреатитом типа 1 [71]. Холангит, который отвечает на терапию глюкокортикоидами, — наиболее частое проявление поражения печени и желчных путей, но на поздней стадии этого заболевания могут развиваться также воспалительные псевдоопухоли печени и билиарный цирроз. Неясно, является ли IgG4-ассоциированный гепатит первичным проявлением IgG4-ассоциированного заболевания, отчасти потому, что инфильтрация IgG4⁺ плазматическими клетками может обнаруживаться при различных патологических состояниях, никак не связанных с IgG4-ассоциированным заболеванием [72]. Критерии HISORt, предложенные Ghazale et al. [73] в качестве диагностических критериев IgG4-ассоциированного холангита, включают в себя гистопатологические признаки и изменения при визуализирующих исследованиях, высокие уровни IgG4 в сыворотке, поражение других органов (например, поджелудочной железы, слюнных/слезных/щитовидной желез, легких, лимфатических узлов средостения и брюшной полости, забрюшинного пространства, аорты, почек, мочеточников, предстательной железы и яичек) и ответ на терапию глюкокортикоидами. Описаны также случаи IgG-ассоциированного холецистита. Идут споры относительно номенклатуры IgG4-ассоциированных заболеваний печени и желчных протоков. IgG4-ассоциированный холангит называют также IgG4-связанным холангитом [71,

73, 74], IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом [75, 76], аутоиммунным холангитом (ранее определялся как первичный билиарный цирроз без антимитохондриальных антител (АМА) [74], что вносило путаницу) или IgG4 холангиопатией. Крайне желательным представляется использование в международном масштабе одного термина. Заболевание полностью обратимо при раннем начале терапии глюкокортикоидами, в силу чего предпочтительными являются термины «IgG4-ассоциированный холангит» (IgG4-AX), «IgG4-связанный холангит» (IgG4-CX) или «IgG4 холангиопатия» (IgG4-X), в то время как более поздние стадии, на которых заболевание уже необратимо, лучше характеризуются термином «IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит» (IgG4-CX). Термин IgG4-CX создает у пациентов связь с ПСХ и, в особенности, с ПСХ с наличием IgG4 в сыворотке, прогрессирующим заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. По аналогии со сменой названия с цирроза на холангит при первичном билиарном холангите, ранее первичный билиарный цирроз [77], мы предлагаем, чтобы не запутывать наших пациентов, в будущем использовать более «благоприятный» термин «IgG4-ассоциированный холангит» (IgG4-AX). Соответственно, IgG4-ассоциированная гепатопатия (включая IgG4-ассоциированные псевдоопухоли печени) и IgG4-ассоциированный холецистит являются названиями, предложенными для поражения печени и желчного пузыря. Остается неясным, является ли IgG4-ассоциированная гепатопатия самостоятельным проявлением заболевания, отличным от поражения желчных путей, или же это следствие IgG4-ассоциированного холангита.

ВЗ.2. Каковы клинические, биохимические, гистологические и рентгенологические признаки, на основе которых ставится диагноз IgG4-ассоциированного холангита?

Утверждение 3.2: Желтуха, холестатический профиль ферментов в сыворотке, повышенные концентрации IgG4 в сыворотке, гистологические признаки (включая лимфоплазмочитарную инфильтрацию с >10 IgG4⁺ плазматических клеток на поле зрения, вихревидный фиброз и/или облитерирующий флебит) и сужение внепеченочных, внутрипеченочных желчных протоков, а также протоков в области ворот — характерные признаки IgG4-ассоциированного холангита. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Клинические признаки и симптомы IgG4-AX включают желтуху (чаще всего безболезненную), зуд, похудание и неприятные ощущения в животе. IgG4-ассоциированный холангит часто сочетается с сахарным диабетом [73, 78]. Декомпенсированный билиарный цирроз или холангиокарцинома на момент постановки диагноза обнаруживаются крайне редко [73, 78]. Биохимическими признаками IgG4-AX являются повышение уровней сывороточных маркеров

холестаза, включая щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтрансферазу и прямой билирубин. Уровень «опухолемаркера» СА19-9 при IgG4-АХ может быть крайне высоким, но быстро снижается на фоне терапии глюкокортикоидами. Уровень IgG4 в сыворотке повышен примерно у 75% пациентов и является надежным признаком IgG4-ассоциированного заболевания, если более чем в 4 раза превышает верхнюю границу нормы [3, 6]. Умеренное повышение уровня IgG4 в сыворотке также наблюдается примерно у 10% пациентов с ПСХ, холангиокарциномой, панкреатитом и раком поджелудочной железы [3, 6, 9]. Отношение РНК IgG4/IgG в крови, которое определяют посредством кПЦР, оказалось очень точным маркером наличия IgG4-АХ (в сравнении с ПСХ и холангиокарциномой или раком поджелудочной железы) в одном исследовании [9], но это было опровергнуто в крупном наблюдательном исследовании, включавшем более 200 пациентов [79]. Это явно требует проспективной повторной оценки в хорошо отобранных когортах. Гистопатологические критерии IgG4-АХ включают в себя лимфоплазмочитарную инфильтрацию с >10 IgG4+ плазматических клеток на поле зрения (определяется как видимая под микроскопом область при 400-кратном увеличении), вихревидный фиброз и облитерирующий флебит [24]. Дополнительные критерии включают эозинофилию и частичный облитерирующий флебит [24].

Диагноз IgG4-АХ может быть трудно поставить без биопсии и гистологического исследования, и, как это случается на фоне терапии стероидами, уровень IgG4 может уже прийти в норму [80, 81]. Измерение уровня IgG подкласса 2 (IgG2) может помочь подтвердить диагноз IgG4-АХ, как было показано в недавнем исследовании [82].

Показатели при холангиографии и классификация приведены на рисунке 2 [83]. Чаще всего встречаются сужения нижних отделов ОЖП без сужения лежащих выше желчных протоков (тип 1). Внутривнутрипеченочные сегментарные (тип 2а) и диффузные (тип 2б) сужения в дополнение к сужению нижних отделов ОЖП в совокупности представляют собой второй по частоте случай. Комбинация сужений в области ворот и нижних отделов ОЖП (тип 3) и сужения только в области ворот (тип 4) представляют собой дополнительные варианты [83].

В3.3. Является ли ответ на терапию глюкокортикоидами обязательным для постановки диагноза IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей? *Утверждение 3.3:* Ответ на терапию рассматривается как важный диагностический критерий, но он не является обязательным для постановки диагноза IgG4-ассоциированного холангита. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Чтобы подтвердить, что ответ на терапию глюкокортикоидами представляет собой необходимое условие для постановки диагноза,

необходимо получить данные о том, что почти 100% пациентов отвечают на лечение или что неудача лечения позволяет безоговорочно исключить определенный диагноз IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей. Исходя из имеющихся литературных данных на этот вопрос можно ответить лишь в отношении IgG4-АХ. Рандомизированных контролируемых исследований краткосрочной терапии IgG4-АХ не проводилось, не проводилось также рандомизированных контролируемых исследований ответа на терапию глюкокортикоидами как диагностического критерия IgG4-АХ. Был проведен анализ данных двух проспективных исследований [84, 85], шести ретроспективных, наблюдательных когортных исследований (>20 пациентов в каждом) [73, 78, 86–89] и одного систематического обзора [90] по оценке ответа на глюкокортикоиды; ряд исследований был исключен как нерандомизированные и включавшие менее 20 пациентов. В этих исследованиях [73, 78, 84–90] были обнаружены различия в критериях включения и поражения желчных протоков, в определениях ответа (клинический, биохимический, рентгенологический), типе глюкокортикоидов, их дозах и длительности терапии, схемах снижения дозы и дополнительных методах терапии (хирургия, стентирование). Тем не менее в этих исследованиях была найдена частота ответа от 62 до 100% с частотой рецидива примерно 30% в период снижения дозы глюкокортикоидов или после их отмены. Несмотря на успехи в начальной терапии и при снижении дозы/поддерживающей терапии глюкокортикоидами, имеющиеся сейчас исследования показывают, что на основании данных визуализирующих исследований желчных протоков в небольшом количестве случаев лечение неэффективно, для этих случаев характерны более выраженный фиброз, множественные сужения желчных протоков и поражение других органов. Мы полагаем, что дальнейшие исследования вряд ли повлияют на нашу убежденность в оценке пользы и риска.

В3.4. Каковы научно подтвержденные проявления IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей в дополнение к IgG4-ассоциированному холангиту?

Утверждение 3.4: IgG4-ассоциированный холангит и IgG4-ассоциированные псевдоопухоли печени являются проявлениями поражения печени при IgG4-ассоциированных заболеваниях. Другие гистопатологические изменения со стороны печени можно отнести к реактивным изменениям, обусловленным IgG4-ассоциированным холангитом или аутоиммунным панкреатитом. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: У пациентов с АИП описаны пять типов изменений в печени: (а) портальное воспаление с активностью на границах между дольками или без нее, (b) лобулярный гепатит, (с) портальный склероз, (d) лобулярный (перивенулярный)

холестаза и (е) обструкция (крупных) желчных протоков [91]. Однако может быть трудно различить первичное поражение печени при IgG4-ассоциированном заболевании, включая IgG4-AX, и реактивные обструктивные изменения в печени, обусловленные АИП. Лобулярный гепатит рассматривается некоторыми экспертами как отдельное состояние, напоминающее классический аутоиммунный гепатит (АИГ), с возрастанием количества IgG4-положительных плазматических клеток. В одном европейском и двух японских исследованиях описан IgG4-ассоциированный АИГ [92–94]. Однако диагностические критерии в разных исследованиях различались, а количество случаев было мало, поэтому клиническая значимость IgG4-ассоциированного АИГ в контексте IgG4-ассоциированных заболеваний в целом остается неясной и заслуживает дальнейшего изучения. После трансплантации печени описано развитие «посттрансплантационного АИГ de novo», иногда называемого «плазмоцитарным гепатитом», с важным вкладом IgG4-положительных плазматических клеток. Связь этого состояния с IgG4-ассоциированными заболеваниями, если она вообще имеется, вызывает большие сомнения. Характерные признаки, такие как вихревидный фиброз или облитерирующий флебит, отсутствуют [95]. Наконец, наличие воспалительных (лимфо-плазмоцитарных) IgG4-положительных псевдоопухолей описано в печени при IgG4-AX [96–99]. Таким образом, различные проявления поражения печени при IgG4-ассоциированных заболеваниях описаны в основном в небольших ретроспективных когортных исследованиях или в сообщениях об отдельных случаях, при этом определения заболевания у разных авторов разные. Отличить реактивные изменения, вызванные АИП и/или IgG4-AX, и первичные проявления IgG4-ассоциированного заболевания со стороны печени зачастую трудно.

РГ 4: IgG4-ассоциированные заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки

В4.1. Как часто встречаются IgG4-ассоциированные заболевания пищевода, желудка и кишечника?

Утверждение 4.1: Поражение пищевода, желудка и кишечника при IgG4-ассоциированных заболеваниях встречается крайне редко. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Имеются лишь отдельные клинические наблюдения [100–102] и небольшие серии (группы) пациентов [102–105]. Toral et al. обнаружили IgG4-положительные плазматические клетки в биоптатах ободочной кишки у 21 из 119 (17,6%) пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в отсутствие АИП [105]. Из этого 21 пациента у пяти были повышены уровни IgG4 в сыворотке (>140 мг/дл). Из общего числа у 4,2% (5/119) обнаружены и иммунное окрашивание на IgG4, и повышенные уровни IgG4 в сыворотке.

Obiorah et al. изучили образцы, взятые у пациентов с хроническим эзофагитом с лимфоплазмотарной инфильтрацией, полученные на протяжении 6 лет, на основе анализа амбулаторных карт [103]. Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4 этих образцов подтвердило диагноз IgG4-ассоциированного эзофагита у восьми из 18 пациентов. Notohara et al. описали семь клинических случаев [106], отобранных в многоцентровом обзоре (они были обнаружены случайно, при визуализирующем или гистологическом исследовании). Спорадические случаи описаны также для тонкой кишки (один случай) [100], илеоанального резервуара (два случая) [102], илеоцекальной области (один случай) [101] и прямой кишки (один случай) [107].

В4.2. Каковы типичные клинические признаки и диагностические критерии IgG4-ассоциированного заболевания пищевода, желудка и кишечника?

Утверждение 4.2.1: Типичные клинические признаки и диагностические критерии IgG4-ассоциированного заболевания пищевода, желудка и кишечника описаны лишь в редких случаях — и часто данные по диагностическим критериям приводятся не полностью. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: По данным небольших обсервационных исследований, посвященных пищеводу и желудку, гистологические критерии IgG4-ассоциированного заболевания присутствуют в некоторых случаях; то же справедливо для количества IgG4-положительных клеток более 50 на поле зрения и отношения IgG4/IgG более 40%, а также повышения уровня IgG4 в сыворотке более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы [1, 2]. Для кишечника имеются лишь отдельные сообщения о случаях, и гистологические критерии приводятся редко. Кроме того, для кишечника редко приводится уровень IgG4 (или он редко повышается) [105, 108]. Большинство случаев диагностируется по повышению количества IgG4-положительных клеток [100, 105, 107–109], при этом часто не приводятся отношения IgG4/IgG [107, 108]. Таким образом, поражение пищевода, желудка и кишечника при IgG4-ассоциированных заболеваниях продолжает оставаться одним из крупных непроясненных вопросов.

В4.3. Каков должен быть подход к лечению при IgG4-ассоциированном поражении пищевода, желудка или кишечника?

Утверждение 4.3.1: Медикаментозная терапия IgG4-ассоциированных заболеваний ЖКТ основывается на тех же принципах, что и при IgG4-ассоциированных заболеваниях других органов. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 4.3.2: У пациента с объемным образованием ЖКТ и неоднозначной/неинформативной гистологической картиной в отношении IgG4-ассоциированного заболевания с отсутствием опухолевых клеток возможно эмпирическое

назначение глюкокортикоидов в течение 1 месяца. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Большинство описанных в литературе случаев относится к пациентам, которым проводили операции по поводу объемных образований тонкого кишечника без предоперационного определения уровня IgG4 в сыворотке, и единственным индикатором наличия IgG4-ассоциированного заболевания было послеоперационное гистологическое исследование. В дальнейшем пациенты не получали глюкокортикоидов или других иммуносупрессивных препаратов, и наблюдение за ними велось недолго, если вообще проводилось [100, 110–114]. IgG4-ассоциированное заболевание ЖКТ во многих случаях выявляли после операции по поводу предполагаемой опухоли, и пациенты не получали никакого специфического лечения, а последующее наблюдение не превышало 6 месяцев. Большинству пациентов проводили хирургическую или эндоскопическую резекцию, и лишь небольшая доля их получала глюкокортикоиды и/или иммуносупрессивные препараты. В большинстве случаев после начала терапии глюкокортикоидами наблюдался хороший ответ на лечение, хотя при длительно существующем заболевании он был неполным, что может объясняться выраженным фиброзом. IgG4-ассоциированное поражение желудка может отвечать на антисекреторную терапию [115]. В отдельных случаях пациенты получали поддерживающую терапию иммуносупрессивными препаратами (микофенолат, циклоспорин, азатиоприн), которая была эффективной [116–118]. Необходимо также пристальное наблюдение за пациентами, так как при естественном течении IgG4-ассоциированного заболевания могут появиться дальнейшие изменения, иногда через несколько лет после первоначального диагноза, и возможно поражение других органов [119].

РГ 5: Клинические проявления и лечение системных IgG4-ассоциированных заболеваний

В5.1. Каков спектр поражения органов и клинические проявления при IgG4-ассоциированных заболеваниях?

Утверждение 5.1.1: Клинические проявления IgG4-ассоциированных заболеваний крайне разнообразны и зависят от типа и количества пораженных органов и тканей. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 5.1.2: IgG4-ассоциированное заболевание представляет собой системное состояние, обычно затрагивающее два или более органов. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Утверждение 5.1.3: Чаще всего поражаются: поджелудочная железа и печень с желчными путями, слюнные и слезные железы, забрюшинная клетчатка, почки, легкие и аорта. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Комментарии: IgG4-ассоциированное заболевание представляет собой системное состояние

с поражением ≥ 2 органов у 75% пациентов, по данным крупных серий случаев [120–128]. Возможно поражение разных органов, одновременно или метасторонно (например, при рецидиве). Анамнез пациента нужно собирать осторожно, поскольку предшествующие медицинские проблемы при рассмотрении часто оказываются нераспознанными проявлениями этого заболевания. IgG4-ассоциированное заболевание обычно поражает людей среднего возраста, однако описаны и случаи у детей (см. РГ 6). Проявления IgG4-ассоциированного заболевания связаны либо с объемным образованием, сдавлением тканей и/или органов опухолью, либо с нарушениями функции органов. Стойкая лихорадка и конституциональные симптомы не являются обязательным проявлением IgG4-ассоциированных заболеваний, но могут быть осложнением, например, при восходящем холангите вследствие повреждения желчных протоков [122]. IgG4-ассоциированное заболевание обычно проявляется как опухолеподобное объемное образование, ведущее к сдавлению соседних органов, стриктурам и, в конечном счете, нарушениям функции органа. Например, неврологические симптомы возможны при поражении мозговых оболочек, а боль в животе, боку и/или пояснице может развиваться в случаях фиброза забрюшинной клетчатки [129]. Опухолевые образования могут быть обнаружены при осмотре или визуализирующих исследованиях [129]. По данным крупнейших международных когорт пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями, чаще всего поражаются следующие органы: поджелудочная железа, печень и желчные пути (~45%), крупные слюнные железы (~37%), слезные железы (~26%), забрюшинная клетчатка (~15%), почки (~15%), легкие (~14%) и аорта (~10%) [122]. IgG4-ассоциированные заболевания часто также сопровождаются увеличением лимфатических узлов, но патологическая значимость изолированного поражения лимфатических узлов в отсутствие других характерных проявлений IgG4-ассоциированных заболеваний пока не установлена. Другие места поражения при IgG4-ассоциированных заболеваниях включают в себя: артерии (помимо аорты), глазницу, мозговые оболочки, предстательную железу, яички, кожу, носовые пазухи, брыжейку, средостение, перикард, плевру, периферические нервы, кости и мышцы [120, 122, 124–128, 130].

Отчасти на основании пораженных органов предложены четыре клинических фенотипа IgG4-ассоциированных заболеваний: (а) поражение поджелудочной железы, печени и желчных путей; (b) забрюшинный фиброз и/или аортит; (с) поражение головы и шеи; и (d) классический синдром Микулича с системным поражением. Некоторые из этих предложенных фенотипов, однако, значительно перекрываются между собой, и биологическая основа (и достоверность) этих фенотипов неясна. Фенотипы IgG4-ассоциированного заболевания различаются по демографическим и серологическим

признакам. Фенотип «поражение головы и шеи», к примеру, чаще встречается у женщин, хотя распространенность IgG4-ассоциированного заболевания в целом выше у мужчин. «Синдром Микулича с системным поражением» представляет собой фенотип IgG4-ассоциированного заболевания, для которого характерны более высокие уровни IgG4 в сыворотке [122].

В5.2. Какова оптимальная тактика обследования и наблюдения при IgG4-ассоциированном заболевании?

Утверждение 5.2.1: Для наиболее точной диагностической оценки при IgG4-ассоциированном заболевании следует учитывать все данные анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований, гистологического исследования и визуализирующих исследований. Пациентам с IgG4-ассоциированным заболеванием рекомендуется пожизненное наблюдение. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Утверждение 5.2.2: Всегда, когда это возможно, диагноз IgG4-ассоциированного заболевания следует подтверждать гистопатологическим исследованием биоптата, полученного при прицельной биопсии. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 5.2.3: Пациентам с системными проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания необходимо динамическое наблюдение с определением специфичных серологических показателей и проведением визуализирующих исследований в зависимости от того, какие органы поражены, а также Индекса ответа на терапию при IgG4-ассоциированных заболеваниях. (СТЕПЕНЬ 1С, сильная рекомендация)

Комментарии: Правильный выбор методов диагностики и тактики наблюдения при системном IgG4-ассоциированном заболевании требует обобщения данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований, данных гистологического исследования и визуализирующих исследований [131]. Используемые биомаркеры не обладают достаточной точностью ни для диагностики, ни для последовательных оценок [131]. Так, измерение уровня IgG4 в сыворотке, наиболее широко применяемый биомаркер IgG4-ассоциированного заболевания, обладает 60% специфичностью, а предсказательная ценность положительного результата для него составляет всего 34%, поскольку он повышается при ряде других воспалительных заболеваний и нормален почти у 50% пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями (см. также РГ1; В1). Наличие в кровотоке плазмобластов, фолликулярных Т-хелперов и уровни ССЛ18 в сыворотке связаны с активностью заболевания, однако их польза как биомаркеров не валидирована в проспективных исследованиях [132–137]. Сходным образом отношение РНК IgG4/IgG в периферической крови (см. также РГ1; В1) позволяет надежно отличить IgG4-ассоциированное поражение поджелудочной

железы и желчных путей от РСХ или холангиокарциномы, но его польза при обследовании пациентов с проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания за пределами ЖКТ так и не была подтверждена. Поэтому окончательный диагноз IgG4-ассоциированного заболевания по-прежнему основывается на гистологическом исследовании полученных при биопсии образцов и требует выполнения органоспецифичных критериев, изложенных в «Согласительном заявлении относительно патологических признаков IgG4-АЗ». И наоборот, комплексная оценка результатов анализа крови, визуализирующих исследований и функциональных исследований остается краеугольным камнем при выборе тактики последующего наблюдения. Лабораторные исследования должны включать общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, определение показателей функции печени и почек, электрофорез белков сыворотки и измерение уровней подклассов IgG и белков комплемента. Визуализирующие исследования, включая КТ, МРТ и УЗИ, проводят в зависимости от пораженных органов [131]. Наконец, может использоваться функциональная оценка посредством 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для того, чтобы отличить активное заболевание от хронических фиброзных изменений и обнаружить области бессимптомной локализации IgG4-ассоциированных изменений [132, 136–139]. Индекс ответа на терапию при IgG4-АЗ (IgG4-АЗ ИО, табл. S3) в настоящее время является единственной валидизированной шкалой оценки активности IgG4-ассоциированного заболевания и объединяет все перечисленные выше клинические, серологические и рентгенологические данные [140]. В частности, IgG4-АЗ ИО отражает информацию по активности заболевания (показатель для отдельных органов, равный 0–3 балла), симптомам, необходимости срочной терапии и повреждению органов. Показатель IgG4-АЗ ИО ≥ 3 недавно был применен для выявления пациентов с активным заболеванием [140].

В5.3. Как мы оцениваем активность заболевания и различаем хроническое поражение и активные изменения при IgG4-ассоциированных заболеваниях?

Утверждение 5.3.1: Нет какого-то одного надежного биологического маркера, позволяющего оценить активность заболевания. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 5.3.2: Индекс ответа на терапию при IgG4-АЗ позволяет оценить изменения при полиорганном поражении и в настоящее время используется в многоцентровых клинических исследованиях. (СТЕПЕНЬ 1С, сильная рекомендация)

Утверждение 5.3.3: Наиболее точная оценка активности IgG4-ассоциированного заболевания опирается на сочетание данных физикального обследования, лабораторных исследований, гистологического исследования и визуализирующих исследований. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Комментарии: Надежная оценка активности заболевания и фиброза, характерного для терминальной стадии заболевания, представляет значительные трудности для врачей вследствие полиорганной природы этого заболевания. Как правило, оценивают сочетание факторов, чтобы определить активность IgG4-ассоциированного заболевания, поскольку ни один из них сам по себе не является достаточно специфичным и чувствительным, чтобы достоверно оценить общий статус заболевания. Предложены разные биомаркеры, отражающие активность IgG4-ассоциированного заболевания, включая уровни IgG4 в сыворотке, количество плазмобластов в крови, отношение РНК IgG4/IgG, уровни CCL18, комплемента, органоспецифичных ферментов и маркеры функции почек в периферической крови [9, 12, 121, 123, 124, 141–147]. Количество плазмобластов повышено у некоторых пациентов с нормальными уровнями IgG4 в сыворотке на момент постановки диагноза и в большинстве случаев с наступлением ремиссии нормализуется [12, 133, 141, 148, 149]. Визуализирующие исследования дополняют картину и представляют надежный инструмент для оценки системного поражения при IgG4-ассоциированных заболеваниях, ответа на иммуносупрессивную терапию и рецидивов. УЗИ слюнных желез, КТ с контрастным усилением и МРТ играют ключевую роль в различении активного заболевания и органоспецифичного поражения, связанного с фиброзом [150–154]. В целом, активное воспаление и терминальная стадия фиброза обладают характерными рентгенологическими признаками [152]. Захват 18F-ФДГ отражает патологическое увеличение количества плазмобластов в крови, а не процессы, связанные с активацией фибробластов, и позволяет отличить активность IgG4-ассоциированного заболевания от терминального фиброза [132, 137, 138, 153, 154]. IgG4-АЗ ИО представляет собой перспективный инструмент систематической оценки активности IgG4-ассоциированного заболевания, поскольку объединяет клинические, лабораторные данные и результаты визуализирующих исследований [140]. Последовательное применение IgG4-АЗ ИО в рандомизированных клинических исследованиях, однако, все еще встречается редко.

РГ 6: IgG4-ассоциированные заболевания у детей

В6.1. Какова распространенность IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей?

Утверждение 6.1: В настоящее время данных по распространенности IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей недостаточно. IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания в детском возрасте встречаются крайне редко. Самым частым IgG4-ассоциированным гастроэнтерологическим

заболеванием у детей является АИП типа 1, который редок, однако точная его распространенность неизвестна. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания диагностируются все чаще; однако их причина остается неизвестной. Средний возраст пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями превышает 50 лет [155], а данные по детям ограничены. Повышение настороженности врачей может увеличить частоту выявления IgG4-ассоциированных заболеваний у детей. Наш систематический поиск в литературе, посвященный детям с IgG4-ассоциированными заболеваниями, показал, что на сегодняшний день опубликовано менее 100 случаев; что касается панкреатита, это случаи АИП 2-го типа [156–161].

В6.2. Каковы различия в диагностике IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей и у взрослых?

Утверждение 6.2.1: В настоящее время данных по различиям в диагностике IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей недостаточно. Диагноз IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей должен основываться на критериях, принятых для взрослых, поскольку педиатрического консенсуса по диагностическим критериям не имеется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Одним из признаков IgG4-ассоциированного гастроэнтерологического заболевания является необъяснимое увеличение одного или более органов, как у детей, так и у взрослых. По сравнению со взрослыми, у которых следует исключать злокачественную опухоль, у детей злокачественное новообразование является редким диагнозом; у них намного чаще встречаются инфекции и другие воспалительные заболевания. У взрослых повышение уровня IgG4 в сыворотке и АИП типа 1 встречаются чаще, чем у детей, у которых большинство описанных случаев относится к АИП типа 2 [158–160]. При диагностическом обследовании получить биоптаты надлежащего качества сложно из-за трудностей с проведением эндо-УЗИ или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХП) у детей. Одна из причин того, что предложен пороговый уровень IgG4, — чтобы отличить IgG4-ассоциированные заболевания от других заболеваний, таких как злокачественные опухоли (включая холангиокарциному и рак поджелудочной железы), которые не встречаются у детей с такой частотой, как у взрослых [162]. Применение пороговых значений уровня IgG4, принятых для взрослых, может не годиться для детей, но других данных нет. Примерно в 70% гистологически подтвержденных случаев уровни IgG4 в сыворотке были повышены по сравнению с 48 случаями АИП у детей, где повышение уровня IgG4 отмечалось у 9/48 (22%) пациентов [158].

Комментарии: Современная классификация аутоиммунных заболеваний печени у детей включает в себя АИГ и аутоиммунный склерозирующий холангит, который представляет собой разновидность склерозирующего холангита с выраженными аутоиммунными признаками, перекрывающимися с АИГ, первоначально описанную у детей и встречающуюся у детей чаще, чем у взрослых [163]. Выраженность IgG4-ассоциированного компонента при этих заболеваниях неизвестна. У детей с диагностированным аутоиммунным заболеванием печени и сопутствующим АИП или другими связанными с IgG4 нарушениями следует провести гистологическое исследование на наличие ассоциированных с IgG4 признаков. Для того чтобы разработать верные определения, лучше разобраться в патогенезе и естественном течении заболевания и оценить ответ на лечение у детей с IgG4-ассоциированными заболеваниями печени, необходимы повышение осведомленности и проспективные исследования.

В6.3. Каковы различия в подходах к лечению IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей и у взрослых?

Утверждение 6.3.1: В настоящее время данных по различиям в лечении IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей недостаточно. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.3.2: В настоящее время данных по различиям в лечении IgG4-ассоциированных заболеваний печени у детей по сравнению со взрослыми недостаточно. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Из-за отсутствия данных невозможно представить научно обоснованные рекомендации по лечению IgG4-ассоциированных заболеваний печени. Тем не менее при IgG4-АХ целесообразным представляется следовать имеющимся педиатрическим рекомендациям, согласно которым основой терапии остаются глюкокортикоиды, иммуномодуляторы и урсодезоксихолевая кислота [164].

Показания к ЭРХП с баллонной дилатацией ограничены, и она может проводиться в отдельных случаях при доминирующем или симптоматическом сужении желчных протоков [164, 165].

В6.4. Каковы клинические проявления АИП типа 1 у детей?

Утверждение 6.4.1: Классическую форму АИП (тип 1) в детстве диагностируют редко. Диагноз АИП в отсутствие педиатрического консенсуса по диагностическим критериям следует ставить в специализированном детском панкреатическом центре, основываясь на критериях для взрослых. В настоящее время данных по переходу от АИП к хроническому панкреатиту у детей недостаточно. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.2: У детей АИП 1-го типа может проявляться остро, с желтухой, объемным образованием в поджелудочной железе, рвотой

и похуданием. Обычно эффективна терапия глюкокортикоидами, а вероятность рецидива меньше, чем у взрослых. У некоторых детей симптомы могут исчезнуть сами без какого-либо лечения. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.3: В качестве «первого этапа» при диагностическом обследовании рекомендуется трансабдоминальное УЗИ. При подозрении на АИП, наличии увеличенной поджелудочной железы или ее объемного образования в сочетании с желтухой рекомендуется магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХ) и/или эндо-УЗИ. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.4: Биопсии поджелудочной железы для начала иммуносупрессивной терапии не требуется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.5: Глюкокортикоиды являются первой линией терапии для индукции ремиссии, если к их применению нет противопоказаний. Детям с воспалением, вызванным АИП 1-го типа и низкой активностью заболевания в начале лечения, поддерживающая терапия не требуется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Опубликованные данные по частоте АИП у детей скудны, и у них преобладает АИП 2-го типа (не связанный с IgG4). Вследствие редких сообщений об АИП и редко повышенного уровня IgG4 у детей с окончательным диагнозом АИП 1-го типа диагноз может быть поставлен труднее, чем у взрослых [158–160]. АИП у детей часто характеризуется внезапным началом с разнородными симптомами, но чаще всего присутствуют безболезненная желтуха и общая слабость. Боль в животе, если и есть, не сильная, а эпизоды острого панкреатита редко становятся первым проявлением заболевания. При визуализирующих исследованиях часто обнаруживается диффузное увеличение поджелудочной железы или очаговые изменения в ней. АИП может также протекать бессимптомно, и отклонения обнаруживаются только при лабораторных и визуализирующих исследованиях. У некоторых детей симптомы могут пройти сами без какого-либо лечения. Однако нет данных длительного наблюдения, где сравнивались бы осложнения или частоты рецидива при лечении и без него [166]. Инфильтрация тканей IgG4 в опубликованных случаях АИП у детей встречается редко [158–160, 166, 167]. В случаях панкреатита, сопровождающегося объемным образованием в поджелудочной железе [168], показана биопсия под контролем эндо-УЗИ или щеточные соскобы, полученные при ЭРХП; однако это не требуется для начала лечения, в основном из-за очень низкой частоты развития опухолей в этой популяции [169]. В настоящее время нет данных по количеству IgG4⁺ плазматических клеток в поле зрения, которые должны присутствовать в различных тканях ЖКТ у детей. Среди 48 детей с АИП, описанных в обзорах литературы в материалах

Международной исследовательской группы по панкреатиту у детей, в базе данных поиска излечения (INSPPIRE) основными изменениями при гистологическом исследовании у 18/25 пациентов (72%) были лимфоплазмозитарное воспаление, фиброз поджелудочной железы и инфильтрация протоков гранулоцитами [158]. INSPPIRE рекомендует в качестве терапии первой линии преднизолон внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг/сут до максимальной дозы 40–60 мг в один или два приема в течение 2–4 недель. Затем дозу постепенно снижают. В случае рецидива рекомендуют повторный курс преднизолона [166].

РГ 7: IgG4-ассоциированные заболевания пищеварительной системы и сахарный диабет

В7.1. Какова распространенность сахарного диабета при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы?

Утверждение 7.1: Сахарный диабет часто встречается при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы (АИП типа 1). Его распространенность составляет от 21 до 77%. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Сахарный диабет, встречающийся при аутоиммунном панкреатите, представляет собой «панкреатогенную» форму сахарного диабета. Лишь отдельные исследования и небольшие серии случаев посвящены распространенности сахарного диабета при IgG4-АЗ поджелудочной железы. Во всех сообщается о достаточно высокой распространенности сахарного диабета у пациентов с АИП типа 1, от 21% в шведском исследовании [61] до 77% в японском исследовании [170]. У большинства пациентов сахарный диабет развивается одновременно с АИП 1-го типа (53%). Однако имеется подгруппа пациентов, у которых сахарный диабет развивается до появления АИП 1-го типа (33%), и подгруппа пациентов, у которых сахарный диабет развивается или усиливается как осложнение терапии глюкокортикоидами [171–173]. В отличие от классического хронического панкреатита его распространенность не увеличивается с ростом длительности заболевания, возможно потому, что терапия глюкокортикоидами может способствовать более легкому течению заболевания. Например, в исследовании по изучению толерантности к глюкозе и сахарного диабета у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием при исключении АИП 52% участников страдали сахарным диабетом, а еще у 17% имелось нарушение толерантности к глюкозе, при этом секреция инсулина сохранялась у всех пациентов, и часто встречалась гиперреактивность к глюкагону [174].

В7.2. Повышают ли какие-либо признаки IgG4-ассоциированного заболевания поджелудочной железы риск и/или тяжесть сахарного диабета?

Утверждение 7.2: Среди пациентов с IgG4-АЗ поджелудочной железы (АИП типа 1) атрофия железы по рентгенологическим данным, экзокринная

недостаточность поджелудочной железы, возраст и курение связаны со статистически значимым возрастанием риска сахарного диабета, но данных по факторам, определяющим тяжесть сахарного диабета, нет. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Мало исследований, где изучали бы факторы, связанные с риском сахарного диабета у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями. Большинство этих исследований посвящены пациентам с АИП без различия между двумя его подтипами. Frulloni et al. изучили экзокринную и эндокринную функцию поджелудочной железы у 21 пациента с АИП и сообщили, что у всех пяти пациентов (24% от общего числа) с сахарным диабетом отмечались очень низкие концентрации эластазы-1 в кале, <19 мкг/г [175]. Пациенты с сахарным диабетом были также старше пациентов без диабета [175]. Maïre et al. привели данные по 96 пациентам с АИП 1-го типа (73%) или 2-го типа (27%). У курящих (>10 пачко-лет) сахарный диабет встречался чаще (50% по сравнению с 27%, $p < 0,04$), чем у некурящих или мало курящих [176]. Частота сахарного диабета выше у пациентов с АИП типа 1, чем у пациентов с АИП 2-го типа в большинстве опубликованных серий случаев. Сообщалось о частоте сахарного диабета, составляющей соответственно 68 и 14% [106], 23 и 11% [61], 36 и 40% [62], а также 40 и 22% [13] при АИП 1-го типа по сравнению с АИП 2-го типа, что в целом указывает на то, что при IgG4-АЗ нарушения эндокринной функции поджелудочной железы встречаются чаще. Атрофия поджелудочной железы также была связана с повышенным риском сахарного диабета у Masuda et al., сообщивших о частоте сахарного диабета, составляющей 75% в случаях атрофии поджелудочной железы по данным КТ, и только 10% при отсутствии атрофии поджелудочной железы [177]. Нет отдельных исследований по связи между тяжестью сахарного диабета и признаками IgG4-АЗ. Сообщалось, что необходимость инсулинотерапии, которая может отражать тяжесть сахарного диабета, чаще встречается при АИП 1-го типа, чем при АИП 2 типа [13].

В7.3. Каково влияние терапии глюкокортикоидами / иммуносупрессивными препаратами на риск и/или тяжесть сахарного диабета при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы?

Утверждение 7.3: Терапия глюкокортикоидами при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы (АИП типа 1) улучшает клиническое течение сахарного диабета примерно в 50–60% случаев. Пациенты с одновременным началом сахарного диабета лучше реагируют на терапию глюкокортикоидами, чем пациенты, у которых уже был сахарный диабет до развития АИП. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Есть лишь несколько исследований с малым числом пациентов, посвященных влиянию терапии глюкокортикоидами на АИП

типа 1. Почти во всех исследованиях, однако, описываются улучшения в течении сахарного диабета более чем у половины пациентов. Nishimori et al. провели общенациональную оценку в Японии и обнаружили улучшения в течении сахарного диабета (по показателям контроля уровня глюкозы) у 55% пациентов с одновременным началом сахарного диабета и АИП. Однако только у 36% пациентов с уже имевшимся сахарным диабетом отмечалось улучшение, а у 20% было отмечено ухудшение или развитие сахарного диабета после терапии глюкокортикоидами [178]. Miyamoto et al. оценили 69 пациентов в отношении краткосрочных и отдаленных исходов сахарного диабета при АИП 1-го типа после терапии глюкокортикоидами в ретроспективном исследовании [179]. Они приводят сходные результаты, с частотой улучшений 55–66% при одновременно развившемся сахарном диабете, а также при уже имеющемся сахарном диабете. Об ухудшении сообщалось лишь в 9–15% случаев после по крайней мере 3 месяцев лечения.

В этой группе оценивали также влияние длительной терапии глюкокортикоидами (по крайней мере 3 года терапии) на сахарный диабет. Частота улучшения возрастает до 66% для пациентов, не сообщавших об ухудшении после 3 лет [179]. В менее крупной серии случаев частота сахарного диабета выросла с 24 до 48% при терапии глюкокортикоидами, но постепенно снизилась до 19% к концу снижения дозы глюкокортикоидов, что также подтверждает положительный эффект длительной терапии глюкокортикоидами [175].

РГ 8: IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания и злокачественные опухоли

В8.1. Каков риск развития злокачественной опухоли при IgG4-ассоциированных заболеваниях?

Утверждение 8.1: IgG4-ассоциированные заболевания и в особенности АИП могут быть связаны с повышенным риском развития злокачественных опухолей по сравнению с населением в целом. Рекомендуется пожизненное наблюдение за пациентами с IgG4-ассоциированными заболеваниями. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: В нескольких исследованиях (табл. 3) изучали риск развития различных злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями [126, 180–184]. В одном исследовании частота злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями была близка к частоте в общей популяции [180]. В остальных исследованиях риск развития злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями был значительно выше, чем в общей популяции [181–184]. Другие исследователи сосредоточились на риске злокачественных опухолей у пациентов с АИП [185–188]. У пациентов с АИП по азиатским

диагностическим критериям был выявлен высокий риск развития различных злокачественных опухолей [185]. Выше всего этот риск был в первый год после постановки диагноза АИП, и отсутствие рецидивов АИП после успешного лечения онкологического заболевания говорит о том, что АИП может у некоторых пациентов представлять собой паранеопластический синдром [185]. В соответствии с этим наблюдением в смешанной когорте пациентов с разными формами АИП было показано, что риск злокачественной опухоли статистически значимо возрастал по сравнению с общей популяцией [186]. В отличие от этого в другом исследовании наблюдался сходный риск развития злокачественных опухолей у пациентов с АИП до и после постановки диагноза в сравнении с контрольной группой [187]. В исследовании пациентов с АИП 1 типа ни у одного из пациентов не было рака поджелудочной железы [188]. В исследовании всех злокачественных опухолей в проспективной когорте пациентов с АИП 1-го типа было найдено, что опухоли развивались у 11% пациентов незадолго до или вскоре после постановки диагноза IgG4-A3, включая три случая рака печени, желчных путей или поджелудочной железы [84]. Риск любой злокачественной опухоли в момент постановки диагноза или при последующем наблюдении был значительно повышен по сравнению с данными национальной статистики в подобранной по показателям группе [84]. В целом, у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями выявляют различные злокачественные опухоли (например, рак легких, ободочной кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, лимфомы, лейкозы и другие). Ряд данных говорит о том, что IgG4-ассоциированные заболевания могут быть связаны с повышенным риском развития злокачественных опухолей. Однако на эти данные могла повлиять систематическая ошибка, связанная с более пристальным наблюдением за пациентами с IgG4-ассоциированными заболеваниями или АИП. Таким образом, нужны проспективные исследования для анализа частоты развития злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями со сравнением с подобранными по возрасту, полу и факторам риска контрольными группами [189].

В8.2. Как мы можем клинически и рентгенологически отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли?

Утверждение 8.2.1: Специфичных клинических признаков или показателей крови, по которым можно отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли, нет. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Утверждение 8.2.2: Отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли по рентгенологической картине сложно. Некоторые изменения при визуализирующей диагностике могут помочь при дифференциальном диагнозе. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Профили симптомов при IgG4-ассоциированном заболевании и злокачественной опухоли могут зависеть от пораженных органов, но для заболеваний поджелудочной железы и желчных путей клиническая картина достаточно сходна. Симптомы включают похудание, obstructивную желтуху, боль в животе и диарею. Не имеется специфических клинических признаков, по которым можно отличить друг от друга IgG4-ассоциированное заболевание и злокачественную опухоль [73, 84]. Поражение различных систем органов говорит в пользу IgG4-ассоциированного заболевания. Конституциональные симптомы, включая лихорадку и ночные поты, скорее указывают на злокачественную опухоль (например, лимфому) и редко встречаются при IgG4-ассоциированном заболевании. Уровни IgG4 в сыворотке могут быть повышенными и/или нормальными и при IgG4-ассоциированных заболеваниях, и при злокачественных опухолях. Небольшое повышение (< чем в 2 раза выше верхней границы нормы) не позволяет надежно разграничить эти два заболевания [142]. Выраженное повышение ($\geq$ чем в 4 раза выше верхней границы нормы) позволяет с высокой специфичностью отличить друг от друга IgG4-ассоциированный холангит и холангиокарциному [6], хотя описаны опухоли с IgG4⁺ инфильтрациями и повышенным уровнем IgG4 в сыворотке. Опухолевые маркеры, такие как СА 19-9, могут быть повышены при обоих состояниях, обычно при наличии обструкции желчных путей.

Наиболее сложно на основании рентгенологических данных отличить друг от друга очаговый АИП и рак поджелудочной железы и изолированный IgG4-CX (типа IV) и внепеченочную холангиокарциному соответственно. Помочь при диагностике может сочетание нескольких характерных признаков на МРТ/КТ (табл. 1) [41, 190–193]. При ПЭТ/КТ можно обнаружить диффузный захват изотопа поджелудочной железой при АИП и признаки поражения других органов [41, 190]. Роль визуализирующих исследований в разграничении IgG4-ассоциированной лимфаденопатии и IgG4-ассоциированного фиброза забрюшинной клетчатки от злокачественных опухолей (например, лимфомы или опухолей забрюшинного пространства) изучена плохо и все еще неясна. Для уточнения диагноза часто требуются биопсия и оценка клоальности, и даже после этого поставить окончательный диагноз удается не всегда.

В8.3. Как мы можем отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли гистологически? Согласительное заявление относительно гистологических признаков IgG4-A3 (гистологические Бостонские критерии):

Включает три основных морфологических признака: выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат, вихревидный фиброз, по крайней мере в некоторых областях, и облитерирующий флебит. Дополнительные морфологические признаки:

флебит и повышение количества эозинофилов. Количество IgG4-положительных плазматических клеток измеряют как среднее количество IgG4⁺ плазматических клеток в поле зрения микроскопа в трех полях зрения, содержащих наибольшее количество этих клеток в случае неравномерного распределения. При диффузном распределении IgG4-положительных плазматических клеток среднее количество IgG4⁺ плазматических клеток определяется в трех случайным образом выбранных полях зрения.

С гистологической точки зрения на IgG4-ассоциированное заболевание весомым указанием является следующее: Два или более ключевых морфологических признака и результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым количество IgG4-положительных плазматических клеток превышает 30–100 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при резекции) или 10–200 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при биопсии) и отношение IgG4/IgG плазматических клеток более 40%.

Вероятные гистологические признаки IgG4-ассоциированного заболевания: Один ключевой морфологический признак и результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым количество IgG4-положительных плазматических клеток превышает 30–100 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при резекции) или 10–200 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при биопсии) и отношение IgG4/IgG плазматических клеток более 40%.

Утверждение 8.3.1: Для образцов, полученных при резекции, имеются установленные гистологические критерии, позволяющие различить злокачественные опухоли и IgG4-ассоциированное заболевание (так называемые Бостонские критерии: три морфологических признака — лимфоплазмочитарный инфильтрат, вихревидный фиброз, облитерирующий флебит и в дополнение результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым количество IgG4-положительных плазматических клеток превышает 50–100 на поле зрения (органоспецифическое предельное значение), а отношение IgG4/IgG плазматических клеток более 40%). (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Утверждение 8.3.2: В образцах, полученных при биопсии, отличить друг от друга IgG4-ассоциированное заболевание и злокачественную опухоль сложнее. При отрицательных результатах биопсии следует учитывать риск неверного взятия образца. Неспецифическое воспаление с возрастанием количества IgG4-положительных клеток возможно как при злокачественной опухоли, так и при IgG4-ассоциированном заболевании. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 8.3.3: При IgG4-ассоциированных заболеваниях сообщалось о возрастании

частоты как синхронных, так и метасинхронных лимфом. Для дифференциальной диагностики могут использоваться иммуногистохимическое исследование, проточная цитометрия и молекулярная диагностика. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: В образцах поджелудочной железы, печени или внепеченочных желчных протоков, полученных при резекции, дифференциальную диагностику IgG4-ассоциированного заболевания и злокачественной опухоли на основании гистологических данных провести, как правило, легко. Однако в образцах, полученных при биопсии, такое разграничение часто провести трудно, и это зависит от типичности и размера биоптата. Если выполняются два или три гистологических «Бостонских критерия» IgG4-ассоциированного заболевания, с увеличением количества IgG4-положительных плазматических клеток и возрастанием отношения количества IgG4-положительных к количеству IgG-положительных клеток, весьма вероятен гистологический диагноз IgG4-ассоциированного заболевания [24, 30]. Однако сообщалось об одновременном наличии IgG4-ассоциированного заболевания и злокачественной опухоли, что требует скрупулезной корреляции клинических и рентгенологических данных [84, 182, 184]. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндо-УЗИ при аденокарциномах поджелудочной железы или внутрипеченочных желчных протоков обладает чувствительностью и специфичностью, составляющими 75–90% и почти 100% при диагностике злокачественной опухоли, но недостаточна для диагноза IgG4-ассоциированного заболевания, если получен только цитологический материал, поскольку невозможно оценить характерные для этого заболевания структурные изменения.

Однако иногда образцы, полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии поджелудочной железы, содержат небольшие (микро-) фрагменты ткани, и такая биопсия под контролем эндо-УЗИ иглой калибра 22G используется с различными результатами для диагностики АИП, главным образом в Юго-Восточной Азии [44, 194–196]. Тонкоигольная биопсия под контролем эндо-УЗИ предпочтительна для дифференциального диагноза между очаговыми доброкачественными изменениями и злокачественной опухолью поджелудочной железы [197–199], когда можно обнаружить характерные для АИП изменения, хотя они могут быть распределены неравномерно (например, лимфоплазмочитарная инфильтрация, очаги вихревидного фиброза, облитерирующий фибрит), и можно провести иммуноокрашивание плазматических клеток на IgG и IgG4.

Затруднения при диагностике возникают, если присутствует только один из Бостонских критериев или неспецифическое воспаление с увеличением количества IgG4-положительных клеток или без него. Воспаление вокруг опухоли

может сопровождаться лимфоплазмочитарной инфильтрацией и возрастанием количества IgG4-положительных клеток. Отмечалась связь между IgG4-ассоциированным заболеванием и внутрипротоковым папиллярно-муцинозным раком [44]. Сложно отличить IgG4-ассоциированное заболевание от лимфомы. Могут быть необходимы иммуногистохимическое окрашивание на каппа и лямбда легкие цепи иммуноглобулинов, полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления перестройки генов тяжелой цепи иммуноглобулинов, проточная цитометрия и молекулярные исследования. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями повышена частота синхронных или метасинхронных лимфом [184, 200]. В конечном счете придется смириться с некоторым количеством операций на поджелудочной железе из-за подозрений на злокачественное новообразование с учетом трудностей дифференциальной диагностики.

В8.4. Является ли IgG4-ассоциированное заболевание паранеопластическим состоянием?

Утверждение 8.4.1: Злокачественные опухоли у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями, в особенности с АИП, чаще всего обнаруживаются в органах, отличных от локализации IgG4-ассоциированного поражения. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Утверждение 8.4.2: Антитела к IgG4 могут обнаруживаться как при IgG4-ассоциированном заболевании, так и у пациентов со злокачественными опухолями. Нужны дальнейшие исследования для установления связи между антителами к IgG4, IgG4-ассоциированными заболеваниями и злокачественными опухолями. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Хорошо известно, что длительное хроническое воспаление играет ключевую роль в развитии злокачественных опухолей вследствие связанного с воспалением канцерогенеза [201]. Однако наличие АИП теснее связано со злокачественными опухолями внепанкреатической локализации, чем с раком поджелудочной железы [84, 180, 181, 185–187]. Большинство случаев злокачественных опухолей, выявленных при АИП, наблюдается на момент постановки диагноза или в первый год после этого [183]. Описаны также случаи достижения ремиссии при АИП после успешного лечения одновременно выявленной злокачественной опухоли [185], как и в случае других аутоиммунных паранеопластических состояний. В ЖКТ пациентов с АИП выявлены мутации гена K-ras [202]. Необходимы проспективные контролируемые исследования частоты злокачественных опухолей в подобранных когортах, чтобы лучше оценить это наблюдение.

Опухолевые ткани и ткань поджелудочной железы у пациентов с АИП обладают рядом общих ключевых иммунных реакций, ведущих к усилению выработки антител класса IgG4 [185].

Антитела IgG4 могут вырабатываться в ответ на злокачественную опухоль, представляя собой механизм индуцированного опухолью уклонения от иммунного ответа. У пациентов с меланомой [203] ассоциированные с опухолью В-лимфоциты стимулируются Th2 (секретирующим ИЛ-10) микроокружением опухоли и поляризуются, начиная вырабатывать IgG4. Удивительно, что IgG4 антитела могут подавлять противоопухолевые эффекторные функции IgG1 антител, и возрастание уровней IgG4 в сыворотке связано со снижением выживаемости у пациентов [203]. Об ответе IgG4 сообщалось также при других злокачественных опухолях, включая внепеченочную холангиокарциному, рак поджелудочной железы и глиобластому, и повышенные уровни IgG4 в сыворотке связаны с худшим прогнозом при меланоме и злокачественных опухолях желчных путей.

РГ 9: Системная терапия при IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваниях

В9.1. Каковы показания к начальной системной терапии IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний и варианты терапии?

Утверждение 9.1.1: Всем пациентам с наличием симптомов (например, при панкреатических болях, обструктивной желтухе) показано лечение, иногда в срочном порядке в случаях органной недостаточности. Лечение может быть предложено также пациентам без симптомов в следующих случаях: (1) наличие объемного образования при визуализирующих исследованиях для исключения злокачественной опухоли, (2) стойкие отклонения в показателях функции печени (холестаза) в случае IgG4-ассоциированного холангита и (3) в субклинических ситуациях, которые могут привести к тяжелой или необратимой органной недостаточности. (СТЕПЕНЬ 1С)

Утверждение 9.1.2: Нет убедительных данных о том, что бессимптомным пациентам с АИП необходимо лечение только для снижения риска экзокринной или эндокринной недостаточности поджелудочной железы. (СТЕПЕНЬ 1С)

Утверждение 9.1.3: Начальная доза глюкокортикоидов зависит от массы тела пациента; начинают с дозы 0,6–0,8 мг/кг/сут внутрь (типичная начальная доза 30–40 мг/сут эквивалента преднизолона) в течение 1 месяца, чтобы вызвать ремиссию. Ответ на первоначальную терапию следует оценивать через 2–4 недели по клиническим, биохимическим и морфологическим маркерам. Дозу глюкокортикоидов снижают постепенно, на 5 мг каждые две недели (длительность снижения дозы составляет 3–6 месяцев). (СТЕПЕНЬ 1С)

Комментарии: Показания к лечению у пациентов с наличием симптомов: обструктивная желтуха, боль в животе, панкреатические боли и поражение внепанкреатических органов ЖКТ, в том числе IgG4-АХ. По литературным данным,

у 10–25% пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями симптомы проходят самостоятельно без медикаментозного (глюкокортикоидами или иммуносупрессирующими препаратами), эндоскопического или хирургического лечения [13, 14, 204]. Выжидательная тактика, таким образом, подходит для значительной доли пациентов [205]. Данных по отдаленным функциональным исходам IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний мало, особенно у бессимптомных пациентов. О сахарном диабете сообщалось у 19–67% пациентов, об экзокринной недостаточности поджелудочной железы у 36–85%. Широкий диапазон результатов может быть обусловлен малой величиной выборки, малым временем наблюдения и отсутствием стандартизации критериев эндокринной и экзокринной недостаточности [34, 206]. Кроме того, в одном анализе выживаемости не оценивали значимых различий между пациентами с IgG4-ассоциированным заболеванием и общей популяцией. Показатели выживаемости составляли 91 и 72% через 5 и 10 лет соответственно [34]. Целью лечения является подавить воспаление, отодвинуть прогрессирование фиброза и предотвратить осложнения, поддерживая заболевание в неактивном состоянии.

Самым эффективным начальным лечением остаются глюкокортикоиды, хотя клинических исследований по эффективности поддерживающей терапии глюкокортикоидами мало [14, 16]. Глюкокортикоиды являются предпочтительной терапией первой линии при активном IgG4-ассоциированном заболевании с частотой ответа 97–100% и значительным снижением уровней IgG4 в сыворотке [14]. Лечение глюкокортикоидами следует начинать в дозе 0,6–0,8 мг/кг/сут внутрь в течение 1 месяца, чтобы вызвать ремиссию, но первоначальная доза глюкокортикоидов может быть скорректирована. Эту коррекцию следует проводить на основании массы тела в случае крайне агрессивного заболевания (используют начальные дозы >40 мг/сут) или у пожилых пациентов с очень легкими симптомами (используют дозы <20 мг/сут). У пациентов с сахарным диабетом важно оптимизировать диабетический контроль и терапию по профилактике остеопороза, прежде чем начинать терапию глюкокортикоидами, если это возможно. Имеются новые данные по частоте ремиссий при низких дозах глюкокортикоидов (например, 10–20 мг/сут эквивалента преднизолона), [14, 16], но они слишком предварительные, чтобы предлагать их здесь. Ответ на глюкокортикоиды стал частью диагностических критериев [1]. Это говорит о том, что стентирование желчных протоков не является обязательным в сочетании с глюкокортикоидами в случаях обструктивной желтухи для холангита [1]. Желтуха полностью разрешалась менее чем за 15 дней терапии глюкокортикоидами (без стентирования) с быстрой нормализацией показателей функции печени в сыворотке. Стентирование желчных протоков может

даже спровоцировать формирование камней в поджелудочной железе при IgG4-AX и АИП [207]. Как показано Yukutake et al., отклонения в сыровоточных показателях функции печени исчезали у 80 и 100% пациентов через 15 и 21 день соответственно [208–210].

Несмотря на эффективность глюкокортикоидов, примерно у трети пациентов наблюдается рецидив заболевания на фоне снижения дозы препаратов, что требует повторной индукционной терапии [14]. Для такой повторной индукционной терапии обычно повышают дозу глюкокортикоидов, после чего длительно снижают ее. Рецидив может развиться в том же органе, что был поражен изначально, либо, что интересно, в органе, который ранее не был затронут [14, 75]. Рецидив чаще развивается у пациентов, ранее не получавших глюкокортикоиды (около 40%), чем в случаях, когда терапия глюкокортикоидами ранее проводилась (около 25%) [14]. В Азиатском регионе, особенно в Японии и Китае, по этой причине рекомендуется поддерживающая терапия на протяжении 12 месяцев. Необходимо сопоставить потенциальные побочные эффекты длительной поддерживающей терапии глюкокортикоидами с частотой рецидивов (около 5% при поддерживающей терапии в сравнении с 22% без нее) [211]. Не имеется данных, которые позволили бы рекомендовать поддерживающую терапию низкими дозами глюкокортикоидов на протяжении нескольких месяцев. Однако ряд экспертов рекомендует поддерживающую терапию глюкокортикоидами в дозах ≤ 10 мг/сут (эквивалент 2,5–10 мг/сут преднизолонa) на протяжении 12 месяцев. В некоторых японских центрах продолжают терапию низкими дозами (5 мг) преднизолонa на протяжении 3 лет [212] и даже дольше [213].

В9.2. Каковы показания к иммуносупрессивной терапии при IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваниях?

Утверждение 9.2: При рецидиве заболевания показано добавление иммуносупрессивных препаратов для поддержания состояния ремиссии, а также у пациентов с высоким риском рецидива, особенно при полиорганном поражении. Если изменений в активности заболевания нет или наблюдается рецидив в период 3 месяцев терапии (при снижении дозы глюкокортикоидов или после их отмены), следует добавить к терапии иммуносупрессивные препараты. (СТЕПЕНЬ 2С)

Комментарии: Применение иммуносупрессивных препаратов как дополнения к глюкокортикоидам в качестве начальной терапии IgG4-ассоциированного заболевания все еще спорно [14]. Стадия индукции ремиссии определяется как выполнение каждого из перечисленных ниже критериев через 6 месяцев лечения: (1) снижение уровня IgG4 на $\geq 50\%$ [204]; (2) доза глюкокортикоидов снижена до поддерживающей дозы < 10 мг/сут; и (3) отсутствие [14] рецидива в период снижения

дозы глюкокортикоидов на протяжении 6 месяцев. В целом IgG4-ассоциированные заболевания чувствительны к глюкокортикоидам, но как именно лучше всего добиваться ремиссии, остается неясным. Кроме того, монотерапии глюкокортикоидами может быть недостаточно для контроля IgG4-ассоциированного заболевания, а у некоторых пациентов на фоне снижения дозы глюкокортикоидов возможен рецидив. Частота рецидивов высока и составляет от 26 до более 70% [13]. В японском исследовании было показано, что длительная поддерживающая терапия глюкокортикоидами в низкой дозе (2,5–7,5 мг/сут в течение 3 лет) может снизить риск рецидива с 58 до 23% [211]. Однако риск, связанный с длительной терапией глюкокортикоидами, требует пересмотреть такую возможность. Факторы риска рецидива изучены мало. Однако прогностическими факторами рецидива могут быть высокий уровень IgG4 в сыворотке, постоянно повышенный уровень IgG4 в сыворотке после терапии глюкокортикоидами и полиорганное поражение. Кроме того, чтобы избежать отдаленных побочных эффектов терапии глюкокортикоидами, показано назначение стандартных снижающих дозы глюкокортикоидов препаратов (азатиоприн, 6-меркаптопурин, микофенолата мофетил, циклоспорин А, такролимус, метотрексат, циклофосфамид или ритуксимаб). При рецидиве используют по крайней мере три схемы терапии: (а) глюкокортикоиды в высокой дозе, затем поддерживающая терапия низкими дозами глюкокортикоидов или стероидсберегающими препаратами; (б) глюкокортикоиды в высокой дозе без поддерживающей терапии; или (с) индукционная терапия ритуксимабом с поддерживающей терапией ритуксимабом или без нее. Поскольку глюкокортикостероиды с высокой эффективностью приводят к повторной индукции ремиссии ($> 95\%$), целесообразно, если пациент это переносит, повторить курс глюкокортикоидов в высокой дозе.

В9.3. Какие иммуносупрессивные препараты (для каких пациентов) следует предложить для лечения IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний и каковы вторичные эффекты системной терапии?

Утверждение 9.3.1: У пациентов с резистентностью к высоким дозам глюкокортикоидов или их непереносимостью для поддержания ремиссии или при отсутствии ответа на иммуносупрессивную терапию показан ритуксимаб. Препарат вводят (375 мг/м^2 площади поверхности тела) один раз в неделю в течение 4 недель, а затем раз в 2–3 месяца или в виде двух инфузий по 1000 мг с перерывом между ними 15 дней каждые 6 месяцев. (СТЕПЕНЬ 2А)

Комментарии: Есть весомые патофизиологические обоснования для применения ритуксимаба при IgG4-ассоциированных заболеваниях, что позволяет снижать количество CD20⁺ В-клеточных предшественников болезнь-специфичного клона

плазмобластов. Уменьшение количества В-лимфоцитов под влиянием ритуксимаба с высокой эффективностью индуцирует и поддерживает ремиссию. Помимо глюкокортикоидов, ритуксимаб — единственный препарат, индуцирующий ремиссию при IgG4-ассоциированных заболеваниях. Он показал себя перспективным средством у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием в проспективном открытом исследовании (30 пациентов), где частота ответа составляла 97% со статистически значимым снижением исходного IgG4-А3 ИО. Клинический ответ, как правило, развивается через 4 недели терапии [15, 214, 215].

При IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваниях ритуксимаб проявил эффективность как при схеме терапии 375 мг/м² раз в неделю в течение 4 недель, а затем поддерживающие инфузии каждые 2–3 месяца (онкогематологический протокол), так и при схеме две инфузии по 1000 мг с промежутком 15 дней между ними каждые 6 месяцев (иммунологический протокол / протокол при ревматоидном артрите) [216]. Поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до 2 лет была связана с более длительной безрецидивной выживаемостью. Следует отмечать нежелательные явления, такие как инфузионные реакции, гипогамма-глобулинемию и тяжелые инфекции. Ритуксимаб обладает рядом преимуществ, таким как стероидсберегающее действие, наличие данных по индукции ремиссии и (возможно) лучший профиль безопасности, чем у глюкокортикоидов или иммуносупрессивных препаратов.

Утверждение 9.3.2: Иммуносупрессивные препараты. Используемые иммуносупрессивные препараты включают в себя: тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин), микофенолата мофетил, метотрексат или ингибиторы кальциневрина (такролимус и циклоспорин А). (СТЕПЕНЬ 2А) [15, 217–219].

Комментарии: Лечение тиопуринами (азатиоприн и 6-меркаптоуарин). Хотя данных в поддержку преимущества одного из препаратов мало, предлагается использовать азатиоприн (2–2,5 мг/кг) [15]. Согласно недавнему метаанализу, азатиоприн назначали в 85% случаев, следующим по частоте препаратом был микофенолата мофетил (ММФ). Во многих случаях сообщалось о рецидиве на фоне низких доз азатиоприна (50 мг в сутки). Поэтому следует стремиться к дозе 2–2,5 мг/кг под пристальным клиническим и лабораторным контролем. Сообщалось, что рецидив контролируется повышением дозы, но при оценке серии случаев большинство ответов достигалось в комбинации с глюкокортикоидами, что затрудняет оценку эффективности [90]. В редких случаях азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП) могут вызывать миелосупрессию, токсический гепатит или панкреатит, что требует перехода на другой иммуносупрессивный препарат. Сообщалось о целом ряде побочных

эффектов (хорошо известны по лечению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника). Во французской проспективной когорте пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника риск лимфопролиферативного заболевания на фоне терапии тиопуринами оценивался как 5,28 (2,01–13,9), особенно у мужчин старше 65 лет, что характерно для пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями [220].

Терапия микофенолата мофетилом (ММФ). В недавнем китайском рандомизированном контролируемом исследовании показано, что поддерживающая терапия микофенолатом в дополнение к глюкокортикоидам снижала риск рецидива (21% через 12 месяцев) по сравнению с только глюкокортикоидами (40%), без возрастания частоты нежелательных явлений [221]. Терапию ММФ следует начинать с дозы 1 г/сут, которую можно увеличить до 1,5–2 г/сут, внимательно наблюдая за показателями общего анализа крови. Как и в случае азатиоприна, сообщалось о том, что у многих пациентов на фоне низких доз ММФ (1 г/сут) развивается рецидив.

Терапия метотрексатом (МТХ). В нескольких сериях случаев описана роль МТХ у пациентов с рецидивом IgG4-ассоциированного заболевания [219]. У 10 пациентов МТХ назначали внутрь или подкожно начиная с момента в среднем через 5 недель (диапазон 1–16) после начала приема внутрь глюкокортикоидов в средней суточной дозе преднизолона, равной 20,8 мг (в диапазоне 10–50). Начальная доза МТХ составляла 10 мг в неделю, затем ее увеличивали до 20 мг в неделю. Через 12 месяцев после начала терапии МТХ у шести пациентов отмечалась ремиссия, а у четырех сохранялась частичная ремиссия на средней суточной дозе преднизолона 2 мг. Во второй серии случаев три пациента получали МТХ: у одного ремиссия сохранялась через 34 месяца, у двух других на фоне терапии МТХ через 24 месяца развился рецидив [218, 219].

Другие иммуносупрессивные препараты. Ингибиторы кальциневрина (ИКН), такие как такролимус или циклоспорин А, могут использоваться как стероидсберегающие препараты у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями, которым противопоказана или у которых неэффективна другая терапия. В имеющихся сообщениях о случаях целевой уровень такролимуса составлял 5–7 нг/мл, а циклоспорина А 80–120 нг/мл. Данных по эффективности ИКН как стероидсберегающих препаратов при IgG4-ассоциированных заболеваниях мало. Следует учитывать, что длительное применение ИКН может вызывать артериальную гипертензию или почечную недостаточность у пожилых пациентов.

Применение циклофосфамида модифицировано исходя из его применения при васкулите, системной красной волчанке и ревматоидных заболеваниях; его вводят в виде внутривенной инфузии

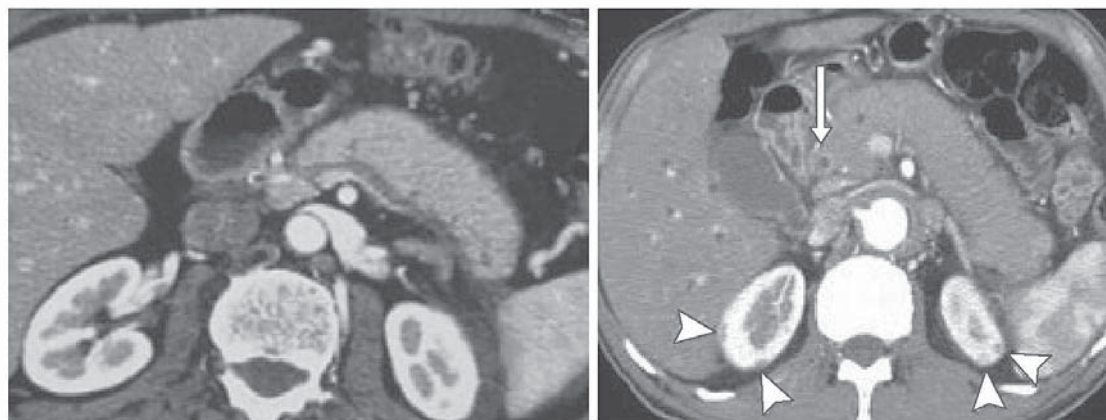


Рис. 1. КТ-изображения брюшной полости при IgG4-A3. «Колбасовидная» поджелудочная железа с потерей дольковой структуры (слева). Накопление контрастного вещества дистальной частью общего желчного протока (ОЖП, указано стрелкой), признак IgG4-ассоциированного холангита (IgG4-AX). Обратите внимание на типичные изменения почек (указано стрелкой), характерные для IgG4-A3, подтверждающие диагноз [225]

или принимают в таблетках в дозе 50–100 мг/сут, часто при проявлениях заболевания вне поджелудочной железы и желчных путей. В китайском контролируемом исследовании получены данные, говорящие о том, что циклофосфамид в дополнение к глюкокортикоидам снижал риск рецидива заболевания (12% через 12 месяцев) по сравнению с только глюкокортикоидами (39%), что, однако, связано с возрастанием токсичности [222].

Иммуносупрессивные препараты обладают заметно более выраженной токсичностью вместе с частыми рецидивами при использовании в качестве монотерапии. Очень мало известно на эту тему, чтобы можно было предлагать монотерапию иммуносупрессирующими препаратами.

Поскольку нет рандомизированных контролируемых исследований по лечению IgG4-ассоциированных заболеваний, включающих различные препараты, наилучшее научно обоснованное лечение этого заболевания пока не разработано. Выбор определенного препарата для лечения IgG4-ассоциированного заболевания отличается в разных странах, у врачей разных специальностей и зависит от пораженных органов. Поэтому нужны многоцентровые клинические исследования, включающие большое количество пациентов, чтобы разработать протоколы оптимальной терапии при IgG4-ассоциированных заболеваниях.

Области, где остаются вопросы, перспективы

Данные рекомендации UEG разработаны с целью обеспечить рациональную основу для диагностики и лечения IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний. Мы достигли этой

цели, однако, что неизбежно для сравнительно редкого заболевания, на карте пищеварительного тракта есть еще несколько белых пятен в том, что связано с этим загадочным заболеванием. Поэтому для некоторых областей данных мало или, возможно, нет, даже если эксперты пришли к согласию относительно определенной практики. Многие делается по аналогии с другими заболеваниями, например применение при IgG4-AX урсодезоксихолевой кислоты, как при других холангиопатиях, таких как первичный билиарный цирроз или ПСХ.

Следовательно, как и в случае со многими другими руководствами, были выявлены области будущих исследований для получения данных,

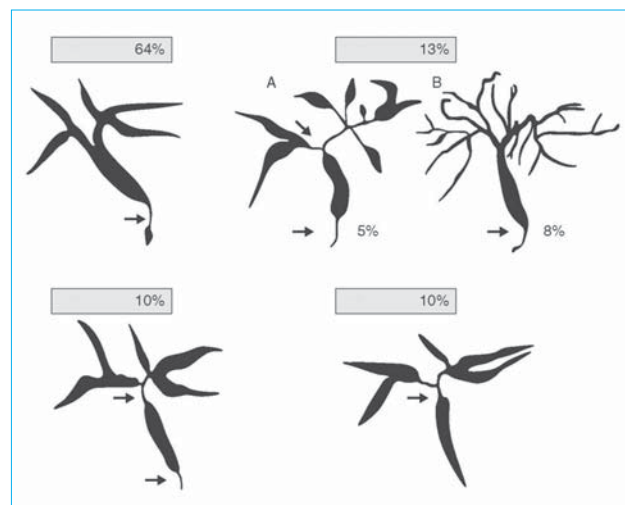


Рис. 2. Классификация IgG4-ассоциированного холангита [83] (относится к утверждению 3.2)

Таблица 1. (Утверждение 1.3): Значимость СА 19-9 для дифференциального диагноза АИП и рака поджелудочной железы

Исследование	Образец	СА 19-9 порог (ед/мл)	Чувстви- тельность (%)	Специ- фичность (%)	Прогностическая ценность положительного результата (%)	Прогностическая ценность отрицательного результата (%)
Chang et al., 2014 [21]	АИП: 188	37	84	73	68	86
	АКПЖ: 130	85	74	91	87	83
Van Heerde et al., 2014 [22]	ХП: 86					
	АИП: 33	74	73	74	—	—
	АКПЖ: 53					
	Другие заболевания: 145					
Yan et al., 2017 [23]	АИП: 25	306,75	56	96	—	—
	АКПЖ: 100					

Примечание. АИП — аутоиммунный панкреатит; АКПЖ — аденокарцинома поджелудочной железы; ХП — хронический панкреатит (неаутоиммунной этиологии).

которые будут включены в следующие версии рекомендаций. Основные вопросы таковы:

- частота злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными гастроэнтерологическими заболеваниями в сравнении с подобранными по возрасту, полу и факторам риска контрольными группами, и любые факторы риска их развития должны изучаться в проспективных исследованиях;

- проспективные исследования по оценке точности методов визуализирующей диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ), даже с помощью инновационных методов пост-обработки (радиомика, анализ текстур), в различении очагового аутоиммунного панкреатита и изолированного IgG4-АЗ и рака

поджелудочной железы и холангиокарциномы соответственно [223];

- поскольку нет рандомизированных контролируемых исследований по лечению IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний, наилучшее научно обоснованное лечение этого заболевания пока не разработано. Выбор определенного препарата для лечения IgG4-ассоциированного заболевания отличается в разных странах, у врачей разных специальностей и зависит от пораженных органов; поэтому нужны многоцентровые клинические исследования, включающие большое количество пациентов, чтобы разработать протоколы оптимальной терапии при IgG4-ассоциированных заболеваниях [224];

Таблица 2. (Утверждение 2.1): Диагностические микроскопические признаки аутоиммунного панкреатита типа 1 и типа 2 (взято с изменениями у Zhang et al.[226])

	АИП типа 1	АИП типа 2
Околопротоковая лимфоплазматическая инфильтрация	Есть	Есть
Воспаление долек	Есть	Фрагментарная, менее выраженная, часто с примесью нейтрофилов
Вихревидный фиброз	Выражен	Редко
Облитерирующий флебит	Да	Редкие
Лимфоидные фолликулы	Выражен	Редко
IgG4 ⁺ плазмочитарная инфильтрация	Выражена	Незначительная или отсутствует
ГЭО	Нет	Есть
Воспаление перипанкреатической жировой ткани	Возможно	Редкие

Примечание. АИП — аутоиммунный панкреатит; ГЭО — гранулоцитарно-эпителиальные образования.

Таблица 3. (Утверждение 8.1): Распространенность злокачественных опухолей в когортах пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями или в когортах пациентов с АИП

Автор	Пациенты со злокачественными опухолями и IgG4-ассоциированными заболеваниями	Контрольная группа	Выводы исследования: при IgG4-ассоциированных заболеваниях риск различных злокачественных опухолей...
Hirano et al. [180]	12/95% (13)	Японский регистр злокачественных опухолей	...не возрастает
Yamamoto et al. [181]	11/106% (10)	Японский регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Asano et al. [182]	28/109% (26)	Японский регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Wallace et al. [183]	20/125% (16)	Подобранные контроли, общая популяция	...возрастает
Ahn et al. [184]	12/118% (10)	Общая популяция	...возрастает
Shiokawa et al. [185]	15/108% (14)	Подобранные контроли, Японский регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Schneider et al. [186]	5/28% (18)	Немецкий регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Hart et al. [187]	19/116% (16)	Подобранные контроли	...не возрастает
Lee et al. [188]	0/138% (0)	Без контрольной группы	...не возрастает
Inoue et al. [126]	13/235 (0%)	Без контрольной группы	...не возрастает

• IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания у детей встречаются очень редко, и необходимы многоцентровые исследования у детей, чтобы лучше понять течение заболевания у них и определить наилучшее лечение.

Рабочая группа и внешние эксперты-рецензенты

Все члены рабочей группы³³ указаны как соавторы. Распределение по РГ приводится в дополнении (табл. S2). Следующие коллеги выступали в качестве внешних экспертов-рецензентов в составе рабочей группы, внося значительный вклад, и поэтому также являются соавторами данных рекомендаций в соответствии с GUIDE: Marc G Besselink¹, Marco J Bruno², Laszlo Czako³, Marco del Chiaro⁴, Oleksandra Filippova⁵, Akihisa Fukuda⁶, Sebastien Gaujoux⁷, Phil A Hart⁸, Peter Hegyi⁹, Eduard Jonas¹⁰, Alisan Kahraman¹¹, Alexander Kleger¹², Olexander Kuryata⁵, Johanna Laukkarinen¹³, Markus M Lerch¹⁴, Giovanni Marchegiani¹⁵, Hanns-Ulrich Marschall¹⁶, Celso Matos¹⁷, Yair Molad¹⁸, Dilek Oguz¹⁹, Aldis Pukitis²⁰, Sohei Satoi²¹, John H Stone²², Joanne Verheij²³, Niek de Vries²⁴

¹ Отделение хирургии, Онкологический центр Амстердама, университетская клиника Амстердама, университет Амстердама, Амстердам, Нидерланды

² Отделение гастроэнтерологии и гепатологии; медицинский центр Эразма, университетский медицинский центр, Роттердам, Нидерланды

³ Первая кафедра медицины, университет Сегеда, Сегед, Венгрия

⁴ Подразделение онкологической хирургии, отделение хирургии, медицинский кампус Анштутц университета Колорадо, Денвер, США; отделение хирургии, CLINTEC — Каролинский институт, Стокгольм, Швеция; подразделение онкологической хирургии, отделение хирургии, университет Джона Хопкинса, Балтимор, США

⁵ Кафедра внутренних болезней 2 и кафедра физиологии, Днепрпетровская национальная медицинская академия, Днепр, Украина

⁶ Кафедра гастроэнтерологии и гепатологии; высшая медицинская школа университета в Киото, Япония

⁷ Отделение панкреатической и эндокринной хирургии, больница Кошен, Париж, АРНР, Франция; Парижский университет, Франция

⁸ Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и питания, университет штата Огайо, медицинский центр Векснера, Колумбус, Огайо, США

⁹ Институт трансляционной медицины, Исследовательский центр им. Сентаготаи, медицинский факультет университета Печа, Печ, Венгрия

¹⁰ Подразделение хирургии органов ЖКТ, отделение хирургии, университет Кейптауна и больница Гроота Шуура, Кейптаун, Южная Африка

¹¹ Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, университетская клиника Эссена, Германия

¹² Медицинский центр университета Ульма, Центр внутренних болезней, кафедра внутренних болезней I, университет Ульма, Ульм, Германия

¹³ Отделение гастроэнтерологии и хирургии пищеварительной системы, клиника университета Тампере, и факультет медицины и медицинских технологий, университет Тампере, Финляндия

¹⁴ Медицинский факультет А, Медицинский университет Грейфсвальда, Грейфсвальд, Германия

¹⁵ Отделение хирургии, Институт поджелудочной железы, университет и больничный траст Вероны, Верона, Италия

¹⁶ Кафедра молекулярной и клинической медицины / Лаборатория Валленберга, Гётеборгского университета, Гётеборг, Швеция

¹⁷ Отделение рентгенологии, Центр неизвестного Шампалимо, Лиссабон, Португалия

¹⁸ Институт ревматологии, Медицинский центр Рабина, больница Бейлинсона и лаборатория изучения воспаления, Медицинский исследовательский центр Фельсенштейна, факультет медицины имени Саклера, университет Тель-Авива, Петах-Тиква, Израиль

¹⁹ Отделение гастроэнтерологии, Школа медицины при университете Кириккале, Кириккале, Турция

²⁰ Центр гастроэнтерологии гепатологии и питания, университетская клиника Паулза Страдинса, университет Латвии, Рига, Латвия

²¹ Подразделение панкреатобилиарной хирургии, отделение хирургии, Медицинский университет Канзай, Япония

²² Гарвардская медицинская школа, кафедра Эдварда А. Фокса в больнице общего профиля Массачусетса, Бостон, Массачусетс, США

²³ Отделение патологии, Онкологический центр Амстердама, университетская клиника Амстердама, университет Амстердама, Амстердам, Нидерланды

²⁴ Отделение клинической иммунологии и ревматологии, Академический медицинский центр, университет Амстердама, Амстердам, Нидерланды

Онлайн

Частично эти рекомендации доступны онлайн (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640620934911>). Основные положения доступны через мобильное приложение, как для операционной системы Apple, так и для системы Android.

Отказ от ответственности

Эти клинические рекомендации (КР) разработаны, чтобы помочь врачам принимать решения о надлежащей медицинской помощи пациентам с IgG4-ассоциированными заболеваниями. В них описаны оценка и ведение многих часто встречающихся (и некоторых редких, но важных) состояний, и они разработаны для использования в практической медицине. В этом отношении данные КК предназначены только для врачей. Пациенты

или другие члены общества, использующие данные КК, должны делать это вместе профессиональными медицинскими работниками и не должны рассматривать изложенную в этих рекомендациях информацию как профессиональные медицинские советы.

Эти КК не являются справочником и поэтому осознанно содержат (если вообще содержат) мало объяснений или общих сведений об упоминаемых состояниях и их лечении. Они, однако, разработаны так, чтобы быстро познакомить читателя с клинической проблемой и обеспечить практическими советами по ее оценке и лечению.

Эти КК разработаны междисциплинарной группой практических врачей на основе консенсуса и опираются на имеющуюся информацию.

Содержащиеся здесь рекомендации не являются единственным возможным порядком действий или стандартом терапии. Они не отменяют необходимости использовать клинический опыт в каждом отдельном случае, а также вариаций в зависимости от региона и типа медицинского учреждения.

Включение ссылок на сторонние сайты не является поддержкой этих сайтов, а также приведенной на них информации и предлагаемых услуг.

Авторы данных КК приложили значительные усилия к тому, чтобы убедиться, что информация, на которую они опираются, является точной и современной. Пользователям этих КК настоятельно рекомендуется убедиться, что содержащаяся здесь информация, особенно дозы препаратов, верна, используя независимые источники. Авторы не несут ответственности за любые неточности, информацию, которая расценивается как неверная, или за успех или неудачу любой схемы лечения, изложенной в данных КК.

Благодарность

Мы благодарим Шведское общество гастроэнтерологии (SGF) и Голландское общество гастроэнтерологии за их готовность служить в качестве национальных обществ UEG, поддерживающих эти рекомендации. Кроме того, мы благодарны за поддержку Европейскому панкреатическому клубу и Европейскому обществу по гастроэнтерологии за то, что они обеспечили место и время для личных встреч членов рабочих групп при разработке этих рекомендаций.

Конфликт интересов

Автор(ы) заявил(и) о следующих потенциальных конфликтах интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации этой статьи. AL сообщает о гонорах за выступления от компаний Bracco, GE Healthcare, Merck, Bayer и Bristol-Myers-Squibb; DGD получает стипендию от компании Gilead Sciences; DA получал поддержку исследований от компаний Intercept Pharma и Vesta и гонорары за выступления от компаний Intercept

Pharma и Aboca; ELC сообщает о гонорарах за консультации от компании Xencor pharmaceuticals; MPV сообщает о гонорарах от компании Guerbet; JML сообщает о поддержке исследований от компании Mylan и гонорарах за лекции от компаний Abbott и Mylan; MV сообщает о поддержке исследований от компании Mylan и о гонорарах за лекции от компаний Abbott и Mylan, NS сообщает о гонорарах и оплате консультаций от компаний Baxalta, Shire, LFB, CSL Behring и Novartis; UB сообщает о поддержке исследований от компаний Falk и Intercept, о гонорарах и оплате консультаций от компании Intercept и о гонорарах за лекции от компаний Abbvie, Falk Foundation и Intercept. Остальные авторы не заявляли о конфликтах интересов в отношении работы, представленной к публикации.

Финансирование

Мы с благодарностью отмечаем поддержку Комитета национальных обществ Европейского общества по гастроэнтерологии

Список литературы

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352–8. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):77–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561
3. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2014;59(5):1954–63. DOI: 10.1002/hep.26977
4. Hubers LM, Beuers U. IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas: clinical and experimental advances. Current opinion in gastroenterology. 2017;33(4):310–4. DOI: 10.1097/mog.0000000000000362
5. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(9):2070–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00772.x
6. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(3):940–8. DOI: 10.1002/hep.24487
7. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Tsuruta K, et al. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(1):108–16. DOI: 10.1007/s00535-010-0317-2
8. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(5):733–43. DOI: 10.1038/ajg.2016.40
9. Doorenspleet ME, Hubers LM, Culver EL, Maillette de Buy Wenniger LJ, Klarenbeek PL, Chapman RW, et al. Immunoglobulin G4(+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G 4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies. *Hepatology*. 2016;64(2):501–7. DOI: 10.1002/hep.28568
10. Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Baas F, Elferink RP, et al. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology*. 2013;57(6):2390–8. DOI: 10.1002/hep.26232
11. Tabibian JH, Lindor KD. Distinguishing immunoglobulin G4-related disease from its pancreatobiliary mimics: Are we there now? *Hepatology*. 2016;64(2):340–3. DOI: 10.1002/hep.28624
12. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):190–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205233
13. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013;62(12):1771–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617
14. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*. 2007;56(12):1719–24. DOI: 10.1136/gut.2006.115246
15. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013;62(11):1607–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886
16. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58(11):1504–7. DOI: 10.1136/gut.2008.172908
17. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiya Y, Arakura N, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas*. 2006;32(1):16–21. DOI: 10.1097/01.mpa.0000188308.75043.e4
18. Hirth M, Vujasinovic M, Münch M, Weiss C, Löhr M, Ebert MP, et al. Monitoring and predicting disease activity in autoimmune pancreatitis with the M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score. *Pancreatology*. 2018;18(1):29–38. DOI: 10.1016/j.pan.2017.10.005

(UEG) в разработке этих рекомендаций, независимо от других источников. Другого финансирования не было.

Номера по базе данных ORCID:

J-Matthias Löhr <https://orcid.org/0000-0002-7647-198X>

Jens Brøndum Frøkjær <https://orcid.org/0000-0001-8722-0070>

Enrique de-Madaria <https://orcid.org/0000-0002-2412-9541>

Luca Frulloni <https://orcid.org/0000-0001-7417-2655>

Andrea Laghi <https://orcid.org/0000-0002-3091-7819>

Fredrik Lindgren <https://orcid.org/0000-0001-7984-7754>

Eric FH van Bommel <https://orcid.org/0000-0002-9803-1715>

Дополнительный материал

Дополнительный материал к этой статье доступен онлайн.

19. Globocan. 2018. Available from: <https://www.iccp-portal.org/news/globocan-2018>
20. Scara S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015;867:247–60. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_15
21. Chang MC, Liang PC, Jan S, Yang CY, Tien YW, Wei SC, et al. Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19-9 levels. *Pancreatol*. 2014;14(5):366–72. DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.010
22. van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, de Waart M, van Eijck CH, Kazemier G, et al. Serum level of Ca 19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(6):1322–9. DOI: 10.1007/s10620-013-3004-3
23. Yan T, Ke Y, Chen Y, Xu C, Yu C, Li Y. Serological characteristics of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis from pancreatic cancer by using a combination of carbohydrate antigen 19-9, globulin, eosinophils and hemoglobin. *PloS one*. 2017;12(4):e0174735. DOI: 10.1371/journal.pone.0174735
24. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(9):1181–92. DOI: 10.1038/modpathol.2012.72
25. Sah RP, Pannala R, Zhang L, Graham RP, Sugumar A, Chari ST. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(11):2485–91. DOI: 10.1038/ajg.2010.236
26. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, Makuch M, Cargill T, Ferry B, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(9):1444–52.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.02.007
27. Zen Y. The Pathology of IgG4-Related Disease in the Bile Duct and Pancreas. *Semin Liver Dis*. 2016;36(3):242–56. DOI: 10.1055/s-0036-1584319
28. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64(3):237–43. DOI: 10.1136/jcp.2010.085613
29. Detlefsen S, Mohr Drewes A, Vyberg M, Klöppel G. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2009;454(5):531–9. DOI: 10.1007/s00428-009-0747-5
30. Bateman AC, Culver EL. IgG4-related disease-experience of 100 consecutive cases from a specialist centre. *Histopathology*. 2017;70(5):798–813. DOI: 10.1111/his.13136
31. Detlefsen S, Mortensen MB, Pless TK, Criebe AS, de Muckadell OB. Laparoscopic and Percutaneous Core Needle Biopsy Plays a Central Role for the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis in a Single-Center Study From Denmark. *Pancreas*. 2015;44(6):845–58. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000312
32. Arora K, Rivera M, Ting DT, Deshpande V. The histological diagnosis of IgG4-related disease on small biopsies: challenges and pitfalls. *Histopathology*. 2019;74(5):688–98. DOI: 10.1111/his.13787
33. Detlefsen S, Löhr JM, Drewes AM, Frøkjær JB, Klöppel G. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2011;5(2):136–49. DOI: 10.2174/187221311795399228
34. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(1):140–8; quiz e12–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.054
35. Negrelli R, Boninsegna E, Avesani G, Zamboni GA, Brozzi L, Frulloni L, et al. Type 1 and Type 2 Autoimmune Pancreatitis: Distinctive Clinical and Pathological Features, But Are There Any Differences at Magnetic Resonance? Experience From a Referral Center. *Pancreas*. 2018;47(9):1115–22. DOI: 10.1097/mpa.0000000000001142
36. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(1):26–35. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182027717
37. Negrelli R, Manfredi R, Pedrinolla B, Boninsegna E, Ventriglia A, Mehrabi S, et al. Pancreatic duct abnormalities in focal autoimmune pancreatitis: MR/MRCP imaging findings. *European radiology*. 2015;25(2):359–67. DOI: 10.1007/s00330-014-3371-y
38. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, Bonatti M, Graziani R, Pozzi Mucelli R. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. *Radiology*. 2011;260(2):428–36. DOI: 10.1148/radiol.11101729
39. Zhao Z, Wang Y, Guan Z, Jin J, Huang F, Zhu J. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(1):119–25.
40. Kim HJ, Kim YK, Jeong WK, Lee WJ, Choi D. Pancreatic duct «Icicle sign» on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. *European radiology*. 2015;25(6):1551–60. DOI: 10.1007/s00330-014-3548-4
41. Furuhashi N, Suzuki K, Sakurai Y, Ikeda M, Kawai Y, Naganawa S. Differentiation of focal-type autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma: assessment by multiphase contrast-enhanced CT. *European radiology*. 2015;25(5):1366–74. DOI: 10.1007/s00330-014-3512-3
42. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, Webster GJ, Kim MH, Enders F, et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut*. 2011;60(5):666–70. DOI: 10.1136/gut.2010.207951
43. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2014;26(5):627–35. DOI: 10.1111/den.12289
44. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(5):797–804.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1511
45. Moon SH, Kim MH. The role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(3):645–56. DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.458
46. Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2015;27(2):250–8. DOI: 10.1111/den.12343
47. Xiang P, Zhang X, Wang C, Lang Y, Xu L, Huang L, et al. Pancreatic tumor in type 1 autoimmune pancreatitis: a diagnostic challenge. *BMC cancer*. 2019;19(1):814. DOI: 10.1186/s12885-019-6027-0
48. Ashun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande SV, Adham M, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2014;155(5):887–92. DOI: 10.1016/j.surg.2013.12.032
49. van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE, Kazemier G, van Eijck CH, Pek C, et al. Prevalence of autoimmune

- pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(9):2458–65. DOI: 10.1007/s10620-012-2191-7
50. *Detlefsen S, Zamboni G, Frulloni L, Feyerabend B, Braun F, Gerke O, et al.* Clinical features and relapse rates after surgery in type 1 autoimmune pancreatitis differ from type 2: a study of 114 surgically treated European patients. *Pancreatology*. 2012;12(3):276–83. DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.055
 51. *Clark CJ, Morales-Oyarvide V, Zaydfudim V, Stauffer J, Deshpande V, Smyrk TC, et al.* Short-term and long-term outcomes for patients with autoimmune pancreatitis after pancreatotomy: a multi-institutional study. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(5):899–906. DOI: 10.1007/s11605-013-2145-1
 52. *Miura F, Sano K, Amano H, Toyota N, Wada K, Kawawaki S, et al.* Long-term surgical outcomes of patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *World journal of surgery*. 2013;37(1):162–8. DOI: 10.1007/s00268-012-1803-x
 53. *Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(1):129–37; discussion 37–9. DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00148-8
 54. *Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European gastroenterology journal*. 2017;5(2):153–99. DOI: 10.1177/2050640616684695
 55. *Klöppel G, Lüttges J, Löhr M, Zamboni G, Longnecker D.* Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas*. 2003;27(1):14–9. DOI: 10.1097/00006676-200307000-00002
 56. *Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barresi L, Guastella S, Capurso G, et al.* Risk Factors for Rate of Relapse and Effects of Steroid Maintenance Therapy in Patients With Autoimmune Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(6):1061–72.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.051
 57. *Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, Zamboni G, Capelli P, Manfredi R, et al.* Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(9):2288–94. DOI: 10.1038/ajg.2009.327
 58. *van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, et al.* Autoimmune pancreatocolangitis: a series of ten patients. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 2006(243):70–8. DOI: 10.1080/00365520600664326
 59. *Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, et al.* Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(11):2417–25. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01531.x
 60. *Czakó L, Gyökeres T, Topa L, Sahin P, Takács T, Vincze A, et al.* Autoimmune pancreatitis in Hungary: a multi-center nationwide study. *Pancreatology*. 2011;11(2):261–7. DOI: 10.1159/000327092
 61. *Vujasinovic M, Valente R, Maier P, von Beckerath V, Haas SL, Arnelo U, et al.* Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology*. 2018;18(8):900–4. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.003
 62. *López-Serrano A, Crespo J, Pascual I, Salord S, Bolado F, Del-Pozo-García AJ, et al.* Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: A multi-centre study. *Pancreatology*. 2016;16(3):382–90. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.006
 63. *Vujasinovic M, Hedström A, Maisonneuve P, Valente R, von Horn H, Löhr JM, et al.* Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2019;25(5):600–7. DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.600
 64. *Lindkvist B, Dominguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvarino M, Nieto-García L, Iglesias-García J.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(4):305–10. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006
 65. *Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A, et al.* Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(6):988–94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008
 66. *Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC.* The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;29(3):348–54. DOI: 10.1177/0884533614528361
 67. *Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC.* High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):219–28. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
 68. *Dujšikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M.* Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8(6):583–6. DOI: 10.1159/000159845
 69. *Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al.* Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas*. 2019;48(1):49–54. DOI: 10.1097/mpa.0000000000001210
 70. *Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, et al.* Type 1 autoimmune pancreatitis can transform into chronic pancreatitis: a long-term follow-up study of 73 Japanese patients. *International journal of rheumatology*. 2013;2013:272595. DOI: 10.1155/2013/272595
 71. *Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K.* Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology*. 2007;45(6):1547–54. DOI: 10.1002/hep.21685
 72. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of hepatology*. 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
 73. *Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al.* Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134(3):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009
 74. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of hepatology*. 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
 75. *Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al.* Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(10):3061–7. DOI: 10.1002/art.34593
 76. *Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al.* Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences*. 2019;26(1):9–42. DOI: 10.1002/jhbp.596
 77. *Beuers L, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al.* Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2015;39(5):e57–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.08.001

78. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(6):920–6.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.038
79. de Vries E, Tielbeke F, Hubers L, Helder J, Mostafavi N, Verheij J, et al. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreaticobiliary cancer. *JHEP Rep*. 2020;2(4):100116. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100116
80. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21(4):1334–43. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1334
81. Matsubayashi H, Uesaka K, Sugiura T, Ohgi K, Sasaki K, Ono H. IgG4-related sclerosing cholangitis without obvious pancreatic lesion: difficulty in differential diagnosis. *Journal of digestive diseases*. 2014;15(7):394–403. DOI: 10.1111/1751-2980.12149
82. Vujasinovic M, Maier P, Maetzel H, Valente R, Pozzi-Mucelli R, Moro CF, et al. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *United European gastroenterology journal*. 2020;8(5):584–93. DOI: 10.1177/2050640620916027
83. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(1):79–87. DOI: 10.1007/s00535-011-0465-z
84. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(10):1675–83. DOI: 10.1038/ajg.2014.223
85. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(10):1089–96. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.03.021
86. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014;21(1):43–50. DOI: 10.1002/jhbp.50
87. Xiao J, Xu P, Li B, Hong T, Liu W, He X, et al. Analysis of clinical characteristics and treatment of immunoglobulin G4-associated cholangitis: A retrospective cohort study of 39 IAC patients. *Medicine*. 2018;97(8):e9767. DOI: 10.1097/md.00000000000009767
88. Liu W, Chen W, He X, Qu Q, Hong T, Li B. Poor response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected. *Medicine*. 2017;96(12):e6400. DOI: 10.1097/md.00000000000006400
89. Buijs J, van Heerde MJ, Rauws EA, de Buy Wenniger LJ, Hansen BE, Biermann K, et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(2):261–7. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000044
90. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine*. 2016;95(26):e4002. DOI: 10.1097/md.00000000000004002
91. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology*. 2007;46(2):463–71. DOI: 10.1002/hep.21700
92. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *Journal of gastroenterology*. 2011;46 Suppl 1:48–55. DOI: 10.1007/s00535-010-0323-4
93. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2010;30(2):222–31. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02092.x
94. Canivet CM, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Lebeaupin C, Gual P, et al. Immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis may be found in Western countries. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(3):302–8. DOI: 10.1016/j.dld.2015.10.005
95. Castillo-Rama M, Sebah M, Sasatomi E, Randhawa P, Isse K, Salgarkar AD, et al. «Plasma cell hepatitis» in liver allografts: identification and characterization of an IgG4-rich cohort. *Am J Transplant*. 2013;13(11):2966–77. DOI: 10.1111/ajt.12413
96. Ahn KS, Kang KJ, Kim YH, Lim TJ, Jung HR, Kang YN, et al. Inflammatory pseudotumors mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver; IgG4-positivity and its clinical significance. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19(4):405–12. DOI: 10.1007/s00534-011-0436-z
97. Sheng RF, Zhai CW, Ji Y, Chen CZ, Yang L, Zeng MS. Role of MR in the differentiation of IgG4-related from non-IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumor. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(6):631–7. DOI: 10.1016/s1499-3872(17)60062-6
98. Yamamoto H, Yamaguchi H, Aishima S, Oda Y, Kohashi K, Oshiro Y, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor: a comparative clinicopathologic study. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(9):1330–40. DOI: 10.1097/pas.0b013e3181a5a207
99. Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(9):1193–203. DOI: 10.1097/01.pas.0000136449.37936.6c
100. Ko Y, Woo JY, Kim JW, Hong HS, Yang I, Lee Y, et al. An immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the small bowel: CT and small bowel series findings. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2013;14(5):776–80. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.5.776
101. Ciccone F, Ciccone A, Di Ruscio M, Vernia F, Cipolletti G, Coletti G, et al. IgG4-Related Disease Mimicking Crohn's Disease: A Case Report and Review of Literature. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(4):1072–86. DOI: 10.1007/s10620-018-4950-6
102. Bilal M, Gulati A, Clarke K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-associated pouchitis – Part of IgG4 related disease? A case series and review of the literature. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(7):817–9. DOI: 10.1016/j.dld.2016.03.010
103. Obiorah I, Hussain A, Palese C, Azumi N, Benjamin S, Ozdemirli M. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2017;30(12):1–7. DOI: 10.1093/dote/dox091
104. Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, et al. Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(7):845–53. DOI: 10.1007/s00535-017-1420-4

105. Topal F, Sarıtaş Yüksel E, Ekinci N, Pekdiker M, Cakalağaoğlu F, Alper E, et al. The prevalence of IgG4-positive plasma cell infiltrates in inflammatory bowel disease patients without autoimmune pancreatitis. The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. 2014;25(5):558–62. DOI: 10.5152/tjg.2014.5714
106. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, et al. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44(7):1072–7. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000438
107. Choi SB, Lim CH, Cha MG, Kang WK. IgG4-related disease of the rectum. *Ann Surg Treat Res*. 2016;90(5):292–5. DOI: 10.4174/astr.2016.90.5.292
108. Fujita K, Naganuma M, Saito E, Suzuki S, Araki A, Negi M, et al. Histologically confirmed IgG4-related small intestinal lesions diagnosed via double balloon enteroscopy. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(12):3303–6. DOI: 10.1007/s10620-012-2267-4
109. Harada A, Torisu T, Sakuma T, Esaki M. A case of duodenal bulb involvement of Immunoglobulin G4 related disease complicated by ulcerative colitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(5):515. DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.003
110. Watanabe A, Goto T, Kamo H, Komine R, Kuroki N, Sugase T, et al. Resection of lesions in the ileum of patients with IgG4-related disease may ameliorate disease progression without steroid administration. *Surgical case reports*. 2018;4(1):148. DOI: 10.1186/s40792-018-0546-9
111. Abe A, Manabe T, Takizawa N, Ueki T, Yamada D, Nagayoshi K, et al. IgG4-related sclerosing mesenteritis causing bowel obstruction: a case report. *Surgical case reports*. 2016;2(1):120. DOI: 10.1186/s40792-016-0248-0
112. Comtesse S, Friemel J, Fankhauser R, Weber A. Enterocolic lymphocytic phlebitis of the cecal pole and appendix vermiformis with increase of IgG4-positive plasma cells. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;464(1):113–6. DOI: 10.1007/s00428-013-1507-0
113. Kim HS, Kang WK, Chung DJ. Appendiceal Immunoglobulin G4-Related Disease Mimicking Appendiceal Tumor or Appendicitis: A Case Report. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2016;17(1):56–8. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.1.56
114. Hiyoshi Y, Oki E, Zaitzu Y, Ando K, Ito S, Saeki H, et al. IgG4-related disease of the ileocecal region mimicking malignancy: A case report. *International journal of surgery case reports*. 2014;5(10):669–72. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.08.003
115. Fujita T, Ando T, Sakakibara M, Hosoda W, Goto H. Refractory gastric ulcer with abundant IgG4-positive plasma cell infiltration: a case report. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(17):2183–6. DOI: 10.3748/wjg.v16.i17.2183
116. Wong DD, Pillai SR, Kumarasinghe MP, McGettigan B, Thin LW, Segarajasingam DS, et al. IgG4-related sclerosing disease of the small bowel presenting as necrotizing mesenteric arteritis and a solitary jejunal ulcer. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(6):929–34. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182495c96
117. Hasosah MY, Satti MB, Yousef YA, Alzahrani DM, Almutairi SA, Alshahfi AF, et al. IgG4-related sclerosing mesenteritis in a 7-year-old Saudi girl. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2014;20(6):385–8. DOI: 10.4103/1319-3767.145333
118. Coulier B, Montfort L, Beniuga G, Pierard F, Gielen I. Small bowel obstruction caused by peritoneal immunoglobulin g4-related disease mimicking carcinomatosis: case report. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2014;15(1):66–71. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.1.66
119. Skorus U, Kenig J, Mastalerz K. IgG4-related disease manifesting as an isolated gastric lesion- a literature review. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2018;90(4):41–5. DOI: 10.5604/01.3001.0012.0976
120. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology*. 2015;54(11):1982–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kev203
121. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466–75. DOI: 10.1002/art.39205
122. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(3):406–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214603
123. Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *International journal of rheumatology*. 2012;2012:602809. DOI: 10.1155/2012/602809
124. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2016;45(2):135–45. DOI: 10.3109/03009742.2015.1055796
125. Martinez-Pimienta G, Noriega-Álvarez E, Simó-Perdigó M. Study of systemic disease IgG4. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose -positron emission tomography/computed tomography for staging, selection of biopsy site, evaluation of treatment response and follow-up. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(3):222–5. DOI: 10.5152/eurjrh.2017.16118
126. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine*. 2015;94(15):e680. DOI: 10.1097/md.0000000000000680
127. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, Suzuki R, Yi ES, Ryu JH. IgG4-Related Disease: Retrospective Analysis of One Hundred Sixty-Six Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2290–9. DOI: 10.1002/art.39686
128. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):262. DOI: 10.1186/s13075-017-1467-x
129. van Bommel EFH, Jansen I, Hendriks TR, Aarnoudse A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine*. 2009;88(4):193–201. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181afc420
130. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine*. 2012;91(1):49–56. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77
131. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688–99. DOI: 10.1002/art.39132
132. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, Canevari C, Milani R, Lanzillotta M, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology*. 2017;56(12):2084–92. DOI: 10.1093/rheumatology/kex234
133. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(3):679–87. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.034
134. Grados A, Ebbo M, Piperoglou C, Groh M, Regent A, Samson M, et al. T Cell Polarization toward T(H)2/

- T(FH)2 and T(H)17/T(FH)17 in Patients with IgG4-Related Disease. *Frontiers in immunology*. 2017;8:235. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00235
135. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, Yasuoka H, Take-shita M, Kaneko Y, et al. Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2476–81. DOI: 10.1002/art.39209
 136. Takahashi H, Yamashita H, Morooka M, Kubota K, Takahashi Y, Kaneko H, et al. The utility of FDG-PET/CT and other imaging techniques in the evaluation of IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):331–6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.01.010
 137. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(8):1624–34. DOI: 10.1007/s00259-014-2729-3
 138. Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. Usefulness of 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis care & research*. 2014;66(1):86–96. DOI: 10.1002/acr.22058
 139. Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, Matsunaga K, Kanemoto H, Uesaka K, et al. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2009;9(5):694–9. DOI: 10.1159/000199439
 140. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis care & research*. 2018;70(11):1671–8. DOI: 10.1002/acr.23543
 141. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):14–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204907
 142. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1646–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x
 143. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clinical and experimental immunology*. 2015;181(2):191–206. DOI: 10.1111/cei.12641
 144. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1171–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206605
 145. Della-Torre E, Galli L, Franciotta D, Bozzolo EP, Briani C, Furlan R, et al. Diagnostic value of IgG4 Indices in IgG4-related hypertrophic pachymeningitis. *Journal of neuroimmunology*. 2014;266(1–2):82–6. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.008
 146. Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, Roveri L, Chieffo R, Anzalone N, et al. Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(11):1927–9. DOI: 10.3899/jrheum.130678
 147. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785–93. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.243
 148. Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, Bozzolo E, Bozzalla-Cassione E, Rovati L, et al. Increase of circulating memory B cells after glucocorticoid-induced remission identifies patients at risk of IgG4-related disease relapse. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):222. DOI: 10.1186/s13075-018-1718-5
 149. Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, Bozzolo E, Bozzalla-Cassione E, Rovati L, et al. Effects of glucocorticoids on B-cell subpopulations in patients with IgG4-related disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 118(3):159–66.
 150. Thompson A, Whyte A. Imaging of IgG4-related disease of the head and neck. *Clinical radiology*. 2018;73(1):106–20. DOI: 10.1016/j.crad.2017.04.004
 151. Narayan AK, Baer A, Fradin J. Sonographic findings of IgG4-related disease of the salivary glands: Case report and review of the literature. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2018;46(1):73–7. DOI: 10.1002/jcu.22482
 152. George V, Tammisetti VS, Surabhi VR, Shanbhogue AK. Chronic fibrosing conditions in abdominal imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2013;33(4):1053–80. DOI: 10.1148/rg.334125081
 153. Kim JH, Byun JH, Lee SS, Kim HJ, Lee MG. Atypical manifestations of IgG4-related sclerosing disease in the abdomen: imaging findings and pathologic correlations. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200(1):102–12. DOI: 10.2214/ajr.12.8783
 154. Nakatani K, Nakamoto Y, Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. *Clinical radiology*. 2012;67(4):297–305. DOI: 10.1016/j.crad.2011.10.011
 155. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0
 156. Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2011;31(5):1379–402. DOI: 10.1148/rg.315105735
 157. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric rheumatology online journal*. 2016;14(1):18. DOI: 10.1186/s12969-016-0079-3
 158. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M, et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(10):1604–11. DOI: 10.1038/ajg.2017.85
 159. Kołodziejczyk E, Wejnarska K, Oracz G. Autoimmune pancreatitis in the paediatric population – review of the literature and own experience. *Dev Period Med*. 2016;20(4):279–86.
 160. Lee HM, Deheragoda M, Harrison P, Devlin J, Sellars M, Hadzic N, et al. Autoimmune pancreatitis in children: A single centre experience in diagnosis, management and long term follow up. *Pancreatol*. 2019;19(1):169–76. DOI: 10.1016/j.pan.2018.11.004
 161. Aydemir Y, Akcoren Z, Demir H, Saltik Temizel IN, Ozen H, Yuce A. Clinical and histopathological features of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis in children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;34(4):742–6. DOI: 10.1111/jgh.14525
 162. Wolfson AR, Hamilos DL. Recent advances in understanding and managing IgG4-related disease. *F1000Res*. 2017;6. DOI: 10.12688/f1000research.9399.1
 163. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544–53. DOI: 10.1053/jhep.2001.22131
 164. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(2):345–60. DOI: 10.1097/mpg.0000000000001801

165. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, Aiglova K, Ehrmann J, Michalkova K, et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15(4):412–8. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60088-7
166. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M, et al. Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus From INSPPIRE. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2018;67(2):232–6. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002028
167. Párnitzky A, Abu-El-Haija M, Husain S, Lowe M, Oracz G, Sahin-Tóth M, et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(2):146–60. DOI: 10.1016/j.pan.2018.01.001
168. Fujii LL, Chari ST, El-Youssef M, Takahashi N, Topazian MD, Zhang L, et al. Pediatric pancreatic EUS-guided trucut biopsy for evaluation of autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy.* 2013;77(5):824–8. DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.019
169. Scandavini C, Valente R, Rangelova E, Segersvärd R, Arnelo U, Permert J, et al. Pancreatectomies for pancreatic neoplasms in pediatric and adolescent age: A single institution experience. *Pancreatology.* 2018;18(2):204–7. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.009
170. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2012;41(6):835–9. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99
171. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Journal of gastroenterology.* 2007;42 Suppl 18:6–8. DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y
172. Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, et al. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. *Journal of digestive diseases.* 2011;12(3):210–6. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00498.x
173. Miyazawa M, Takatori H, Shimakami T, Kawaguchi K, Kitamura K, Arai K, et al. Prognosis of type 1 autoimmune pancreatitis after corticosteroid therapy-induced remission in terms of relapse and diabetes mellitus. *PloS one.* 2017;12(11):e0188549. DOI: 10.1371/journal.pone.0188549
174. Ito N, Yagi K, Kawano M, Mori Y, Okazaki S, Chujo D, et al. Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging. *Endocrine journal.* 2014;61(8):765–72. DOI: 10.1507/endocrj.ej14-0078
175. Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM, Amadio A, Gabbriellini A, Zamboni G, et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology.* 2010;10(2–3):129–33. DOI: 10.1159/000265945
176. Maire F, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Lévy P, Hentic O, et al. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? *Pancreatology.* 2014;14(4):284–8. DOI: 10.1016/j.pan.2014.05.793
177. Masuda A, Shiomi H, Matsuda T, Takenaka M, Arikawa Y, Azuma T, et al. The relationship between pancreatic atrophy after steroid therapy and diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14(5):361–5. DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.005
178. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas.* 2006;32(3):244–8. DOI: 10.1097/01.mpa.0000202950.02988.07
179. Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruuma S, Chiba K, et al. Short and long-term outcomes of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis after steroid therapy. *Gut and liver.* 2012;6(4):501–4. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.501
180. Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med.* 2014;53(3):171–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1342
181. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association.* 2012;22(3):414–8. DOI: 10.1007/s10165-011-0520-x
182. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, et al. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *The Journal of rheumatology.* 2015;42(11):2135–42. DOI: 10.3899/jrheum.150436
183. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, Choi HK, Stone JH. Association of IgG4-Related Disease With History of Malignancy. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2283–9. DOI: 10.1002/art.39773
184. Ahn SS, Song JJ, Park YB, Lee SW. Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease. *International journal of rheumatic diseases.* 2017;20(8):1028–35. DOI: 10.1111/1756-185x.13093
185. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology.* 2013;108(4):610–7. DOI: 10.1038/ajg.2012.465
186. Schneider A, Hirth M, Münch M, Weiss C, Löhr JM, Ebert MP, et al. Risk of Cancer in Patients with Autoimmune Pancreatitis: A Single-Center Experience from Germany. *Digestion.* 2017;95(2):172–80. DOI: 10.1159/000455963
187. Hart PA, Law RJ, Dierkhising RA, Smyrk TC, Takahashi N, Chari ST. Risk of cancer in autoimmune pancreatitis: a case-control study and review of the literature. *Pancreas.* 2014;43(3):417–21. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000053
188. Lee HW, Moon SH, Kim MH, Cho DH, Jun JH, Nam K, et al. Relapse rate and predictors of relapse in a large single center cohort of type 1 autoimmune pancreatitis: long-term follow-up results after steroid therapy with short-duration maintenance treatment. *Journal of gastroenterology.* 2018;53(8):967–77. DOI: 10.1007/s00535-018-1434-6
189. Okamoto A, Watanabe T, Kamata K, Minaga K, Kudo M. Recent Updates on the Relationship between Cancer and Autoimmune Pancreatitis. *Intern Med.* 2019;58(11):1533–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.2210-18
190. Choi SY, Kim SH, Kang TW, Song KD, Park HJ, Choi YH. Differentiating Mass-Forming Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on the Basis of Contrast-Enhanced MRI and DWI Findings. *AJR American journal of roentgenology.* 2016;206(2):291–300. DOI: 10.2214/ajr.15.14974
191. Hur BY, Lee JM, Lee JE, Park JY, Kim SJ, Joo I, et al. Magnetic resonance imaging findings of the mass-forming type of autoimmune pancreatitis: comparison with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2012;36(1):188–97. DOI: 10.1002/jmri.23609
192. Yata M, Suzuki K, Furuhashi N, Kawakami K, Kawai Y, Naganawa S. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clinical radiology.* 2016;71(3):203–10. DOI: 10.1016/j.crad.2015.10.024
193. Lee TY, Kim MH, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim JS, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of

- autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(2):343–8. DOI: 10.2214/ajr.08.2297
194. Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A, Uesaka K, Sasaki K, Ono H. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43(11):869–74. DOI: 10.1016/j.dld.2011.05.021
 195. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(29):3883–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3883
 196. Morishima T, Kawashima H, Ohno E, Yamamura T, Funasaka K, Nakamura M, et al. Prospective multicenter study on the usefulness of EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(2):241–8. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.016
 197. Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Endoscopy*. 2016;48(4):339–49. DOI: 10.1055/s-0034-1393354
 198. Khan MA, Grimm IS, Ali B, Nollan R, Tombazzi C, Ismail MK, et al. A meta-analysis of endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration compared to endoscopic ultrasound-fine-needle biopsy: diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment. *Endosc Int Open*. 2017;5(5):E363–e75. DOI: 10.1055/s-0043-101693
 199. Karadsheh Z, Al-Haddad M. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration needles: which one and in what situation? *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2014;24(1):57–69. DOI: 10.1016/j.giec.2013.08.008
 200. Bateman AC, Culver EL, Sommerlad M, Chetty R. Intraduct papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a tumour linked with IgG4-related disease? *J Clin Pathol*. 2013;66(8):671–5. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201516
 201. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology*. 2012;143(3):550–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.009
 202. Kamisawa T, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Tsuruta K, et al. K-ras mutation in the major duodenal papilla and gastric and colonic mucosa in patients with autoimmune pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(7):771–8. DOI: 10.1007/s00535-010-0211-y
 203. Karagiannis P, Gilbert AE, Josephs DH, Ali N, Dodev T, Saul L, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(4):1457–74. DOI: 10.1172/jci65579
 204. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(1):1–6. DOI: 10.1016/j.pan.2016.12.003
 205. Ozden I, Dizdaroğlu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2–3):300–3. DOI: 10.1159/000085287
 206. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(1):151–6. DOI: 10.1038/ajg.2010.314
 207. Matsubayashi H, Kishida Y, Iwai T, Murai K, Yoshida M, Imai K, et al. Transpapillary biliary stenting is a risk factor for pancreatic stones in patients with autoimmune pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2016;4(8):E912–7. DOI: 10.1055/s-0042-111201
 208. Yukutake M, Sasaki T, Serikawa M, Minami T, Okazaki A, Ishigaki T, et al. Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(6):727–33. DOI: 10.3109/00365521.2014.900822
 209. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology*. 2004;233(2):345–52. DOI: 10.1148/radiol.2332031436
 210. Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(1):220–1.
 211. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66(3):487–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312049
 212. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancratic lesions, differential diagnosis. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(5):765–84. DOI: 10.1007/s00535-014-0944-0
 213. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(8):955–64. DOI: 10.1007/s00535-016-1302-1
 214. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, Pulido JS, Levy MJ, Kamath PS, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(3):364–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.020
 215. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(6):1755–62. DOI: 10.1002/art.27435
 216. Soliman H, Vullierme MP, Maire F, Hentic O, Ruszniewski P, Lévy P, et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. *United European gastroenterology journal*. 2019;7(8):1073–83. DOI: 10.1177/2050640619862459
 217. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Hayashi K, et al. Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions during a long-term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. *Intern Med*. 2009;48(23):2003–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2695
 218. Rovati L, Lanzillotta M, Bozzolo E, Arcidiacono PG, Falconi M, Dagna L, et al. Methotrexate as Induction of Remission Therapy for Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(5):831–3. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000232
 219. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology*. 2015;54(10):1934–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kev244
 220. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61302-7

221. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiaxin Z, *et al.* Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology*. 2019;58(1):52–60. DOI: 10.1093/rheumatology/key227
222. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, *et al.* Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Scientific reports*. 2017;7(1):6195. DOI: 10.1038/s41598-017-06520-5
223. Park S, Chu LC, Hruban RH, Vogelstein B, Kinzler KW, Yuille AL, *et al.* Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma with CT radiomics features. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(9):555–64. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.002
224. Lanzillotta M, Vinge-Holmquist O, Overbeek KA, Poulsen JL, Demirci AF, Macinga P, *et al.* PrescrAIP: A Pan-European Study on Current Treatment Regimens of Auto-Immune Pancreatitis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:408. DOI: 10.3389/fmed.2020.00408
225. Vujasinovic M, Pozzi Mucelli RM, Valente R, Verbeke CS, Haas SL, Löhr JM. Kidney Involvement in Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *J Clin Med*. 2019;8(2): 258. DOI: 10.3390/jcm8020258
226. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, *et al.* Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011;40(8):1172–9. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318233bec5



ВЕБИНАРЫ РГА.

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии.

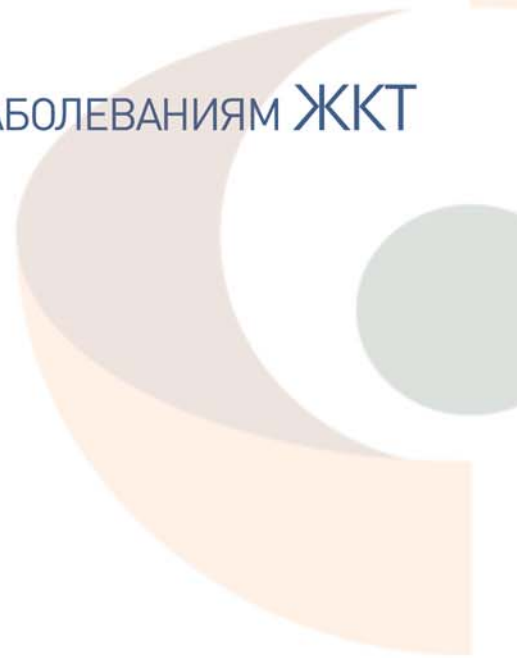
Онлайн. Регулярно.

Присоединяйтесь к нам и вы сможете:

- ПОЛУЧИТЬ АКТУАЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЖКТ
- ЗАДАТЬ СВОЙ ВОПРОС СПЕЦИАЛИСТУ
- ПОЛУЧИТЬ ЗАПИСЬ ВЕБИНАРА РГА

РАСПИСАНИЕ И РЕГИСТРАЦИЯ:

WWW.GASTRO.RU



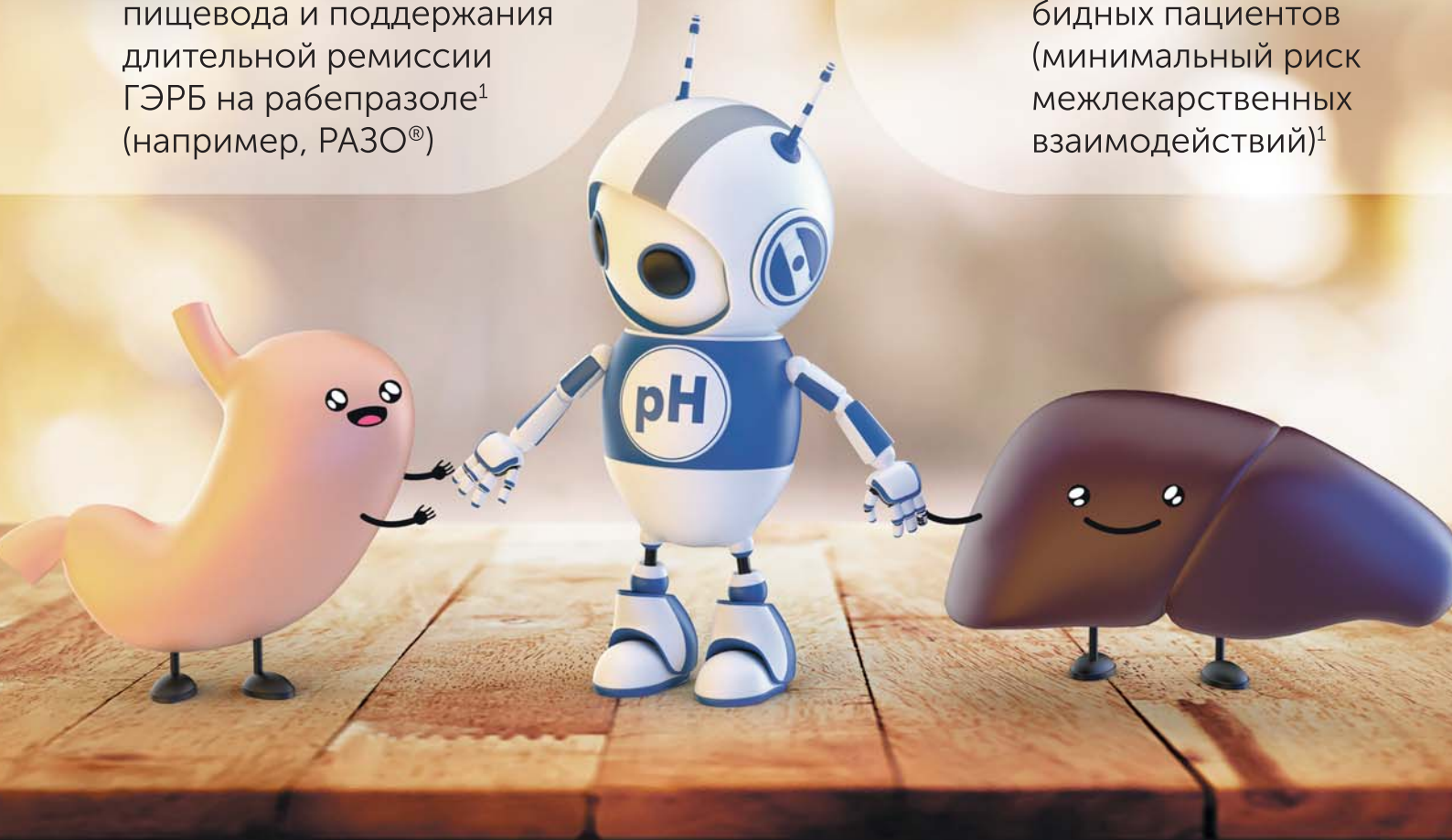
РАЗОбратиться с кислотой без компромиссов

Результат

Высокая частота
заживления эрозий
пищевода и поддержания
длительной ремиссии
ГЭРБ на рабепразоле¹
(например, РАЗО[®])

Защита

Рабепразол ИПП
выбора у полимор-
бидных пациентов
(минимальный риск
межлекарственных
взаимодействий)¹



1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Согласно данным базы ООО «АЙКЫЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», средняя розничная цена за 1 таблетку лекарственного препарата Разо[®] в июле 2020 года составила 17 рублей.



17
рублей
за таб²