

# *Гастро*энтерология *Санкт-Петербурга*

*Научно-практический  
рецензируемый журнал*



*Гастроэнтерология*

*Гепатология*

*Колопроктология*

*Фармакотерапия*

*Питание*

№ 1 / 2018

# Гастроэнтерология Санкт-Петербурга

Научно-практический рецензируемый журнал

**Председатель редакционного совета:**

Е.И. Ткаченко  
вице-президент Научного общества гастроэнтерологов  
России, главный гастроэнтеролог Комитета  
по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга,  
засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор

**Редакционный совет:**

М.Ш. Абдуллаев (д.м.н., проф., Алматы)  
А.Ю. Барановский (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
Р.Р. Бектаева (д.м.н., проф., Астана)  
С.В. Васильев (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
В.Ю. Голофеевский (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
В.Б. Гриневич (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
Н.Б. Губергриц (д.м.н., проф., Одесса)  
М.П. Захараш (д.м.н., проф., Киев)  
С.С. Козлов (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
Е.А. Корниенко (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
Л.Б. Лазебник (д.м.н., проф., Москва)  
Ю.В. Лобзин (д.м.н., проф., акад. РАН, Санкт-Петербург)  
В.А. Максимов (д.м.н., проф., Москва)  
С.И. Пиманов (д.м.н., проф., Витебск)  
Ю. Покротниекс (д.м.н., проф., Рига)  
В.Г. Радченко (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
М.Н. Рустамов (к.м.н., доц., Минск)  
В.И. Симаненков (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)  
А.И. Хавкин (д.м.н., проф., Москва)  
Н.В. Харченко (д.м.н., проф., Киев)

**Редколлегия:**

А. Деровс (д.м.н., доц., Рига)  
С.М. Захаренко (к.м.н., доц., Санкт-Петербург)  
И.А. Карпов (д.м.н., проф., Минск)  
Э.В. Комличенко (д.м.н., Санкт-Петербург)  
П.В. Селиверстов (к.м.н., доц., Санкт-Петербург)

**Ответственный секретарь:**

О.Г. Орлова

**Главный редактор:**

С.И. Ситкин

**Ответственный выпускающий редактор:**

Н.Н. Силивончик (д.м.н., проф., Минск)

Учредитель: ООО «Гастро»

Издатель: ООО «Аванетик»

Редакция: 197110, Санкт-Петербург,  
ул. Пионерская, д. 30, лит. В, оф. 202,  
тел. 8 (812) 644-53-44  
E-mail: gastro@peterlink.ru  
www.gastroforum.ru

**Распространение:**

Индекс издания в Объединенном каталоге  
«Пресса России» – П3871.

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным меж-  
региональным территориальным управлением Министрства  
РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-5904 от 12.04.2002 г.  
ISSN 1727-7906. Издается с 1998 года.

Ранее выходил под названием «Гастрооболетень».

Издание включено в базу данных РИНЦ.

На 1-й с. обл.: Павел Есков. 6-я линия Васильевского  
острова. Март. 2010. Холст, масло, 49 × 59 см.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.  
Все рекламируемые товары и услуги должны иметь соот-  
ветствующие сертификаты, лицензии и разрешения.  
Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. При использовании материалов  
издания ссылка на журнал обязательна.

Установочный тираж: 3000 экз.

Цена свободная.

© ООО «Гастро», 2018



## Содержание

Силивончик Н.Н.

Приветственное слово..... 3

### Актуальные проблемы

Горгун Ю.В., Боровиёва Е.А., Столярова Т.А., Юркевич А.С.,  
Жарская О.М., Владимиров И.А., Саевич-Офицере Н.И.

Эпидемиология хронических воспалительных  
заболеваний кишечника в Республике Беларусь ..... 4

### Оригинальные статьи

Силивончик Н.Н., Януль А.Н., Рудой А.С.,  
Демидович Ю.В., Рудкий И.П.

Оценка эндоскопической и морфологической картины  
верхнего отдела желудочно-кишечного тракта  
при диспепсии у военнослужащих срочной военной службы ..... 11

Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н.

Бактериальные инфекции у пациентов с циррозом печени  
и гастроинтестинальным кровотечением ..... 18

Рудой А.С., Загашвили И.В., Януль А.Н.

НПВС-гастропатия при краткосрочном  
лечении молодых пациентов без факторов риска ..... 24

Мараховский Ю.Х., Жарская О.М., Горгун Ю.В.,  
Карасева Г.А., Уласевич Д.Н.

Оценка эффективности и безопасность применения инфузионной  
лекарственной формы аминокислот с разветвленной боковой цепью  
у пациентов с циррозами печени ..... 28

Рукша К.Г., Перевоицков П.А., Малько М.Ю.,

Киселев П.Г., Горгун Ю.В., Портяшко А.С.

Изменение экспрессии посттрансляционных модификаций  $\alpha$ -тубулина  
в слизистой оболочке толстой кишки при хронических воспалительных  
заболеваниях ..... 36

### Клинический случай

Боровиёва Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н.,

Портяшко А.С., Корженевская Н.Г., Горгун Ю.В.

Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом  
амоксциллина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики) .. 43

### Обзоры

Малаева Е.Г.

Витамин D и гастроинтестинальная патология: есть ли взаимосвязь? ..... 48

Пиманов С.И., Ромапович А.В., Солодовникова О.И.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника:  
новые возможности в практике гастроэнтеролога ..... 55

Жигальцова-Кучинская О.А.

Лечение болезни Вильсона-Коновалова: традиции и новации ..... 62

№ 1 / 2018

# Gastroenterologia Sankt-Peterburga

A Peer-Reviewed Academic &amp; Clinical Journal

**Chairman of the Editorial Board:**

E.I. Tkachenko

Vice-President of the Gastroenterological  
Scientific Society of Russia,  
Chief Gastroenterologist of St. Petersburg Health  
Committee, Honored Science Worker of Russia,  
Dr. med. habil., Prof

**Editorial Review Board:**

M.Sh. Abdullayev (Dr. med. habil., Prof., Almaty)  
A.Yu. Baranovskiy (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
R.R. Bektaeva (Dr. med. habil., Prof., Astana)  
S.V. Vasilyev (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
V.Yu. Golofeevskiy (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
V.B. Grinevich (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
N.B. Gubergrits (Dr. med. habil., Prof., Odessa)  
M.P. Zakharash (Dr. med. habil., Prof., Kiev)  
S.S. Kozlov (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
E.A. Kornienko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
L.B. Lazebnik (Dr. med. habil., Prof., Moscow)  
Yu.V. Lobzin (Dr. med. habil., Prof.,  
Acad. of RAS, St. Petersburg)  
V.A. Maksimov (Dr. med. habil., Prof., Moscow)  
S.I. Pimanov (Dr. med. habil., Prof., Vitebsk)  
J. Pokrotnieks (Dr. med., Prof., Riga)  
V.G. Radchenko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
M.N. Rustamov (Dr., Assoc. Prof., Minsk)  
V.I. Simanenkov (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
A.I. Khavkin (Dr. med. habil., Prof., Moscow)  
N.V. Kharchenko (Dr. med. habil., Prof., Kiev)

**Editorial Board:**

A. Derovs (Dr. med., Assoc. Prof., Riga)  
S.M. Zakharenko (Dr., Assoc. Prof., St. Petersburg)  
I.A. Karpov (Dr. med. habil., Prof., Minsk)  
E.V. Komlichenko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)  
P.V. Seliverstov (Dr., Assoc. Prof., St. Petersburg)

**Executive Secretary:**

O.G. Orlova (Ph.D., St. Petersburg)

**Editor-in-Chief:**

S.I. Sitkin (Dr. med., St. Petersburg)

**Executive editor-in-chief**

N.N. Silivontchik (Dr. med. habil., Prof., Minsk)

**Editorial Office:**

Gastro Ltd.  
Pionerskaya St., 30B, office 202  
St. Petersburg, 197110, Russia  
Telephone: +7 (812) 644-53-44  
E-mail: gastro@peterlink.ru  
www.gastrojournal.ru  
www.gastroforum.ru

© Gastro Ltd., 2018



## Content

*Silivontchik N.N.*

Welcome speech..... 3

### Actual problems

*Gorgun J.V., Barauniova K.A., Stoljarova T.A., Yurkevich A.S.,  
Zharskaya O.M., Vladimirova I.A., Saevich-Oficiere N.I.*

Inflammatory Bowel Diseases' Epidemiology in Belarus ..... 4

### Original articles

*Silivontchik N.N., Yanul A.N., Rudoj A.S., Demidovich Y.V., Reutski I.P.*

Assessment of the endoscopic and morphological  
status upper part of the gastrointestinal tract in dyspepsia among  
soldiers of service for a fixed period ..... 11

*Hauriyenka D.I., Silivontchik N.N.*

Bacterial infections in patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding ..... 18

*Rudoj A.S., Zagashvili I.V., Yanul A.N.*

The cases of NSAID-gastropathys in presence of short-term  
treatment of young patients without risk factors..... 24

*Marakhouski Y., Zharskaya O., Gorgun J., Karaseva G., Ulasevich D.*

Efficacy and safety evaluation of branched-chain  
amino acids' infusion form it the liver cirrhosis..... 28

*Ruksha K.G., Peravoshchikay P.A., Malko M.Yu.,  
Kisialeu P.G., Gorgun J.V., Portyanko A.S.*

Changes in expression of posttranslational modifications of  $\alpha$ -tubulin  
in colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases ..... 36

### Case Report

*Barauniova K.A., Stoljarova T.A., Brashko O.N.,  
Portyanko A.S., Karzhaneuskaya N.G., Gorgun J.V.*

Case report: Chronic liver injury due to amoxicillin-clavulanate and ibuprofen ..... 43

### Reviews

*Malaeva E.G.*

Vitamin D and gastrointestinal diseases: is there any connection? ..... 48

*Pimanov S.I., Romanovich A.V., Solodovnikova O.V.*

Transabdominal ultrasound of the intestine: new possibilities  
in the practice of a gastroenterologist..... 55

*Zhigaltsova-Kuchinskaya O. A.*

Treatment of Wilson's Disease: Traditions and Innovations..... 62

## Уважаемые коллеги!



Редакция журнала «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» оказала честь белорусским гастроэнтерологам предложением предоставить материалы для отдельного выпуска журнала. С радостью и волнением представляем читателям наши работы.

Гастроэнтерологическая школа Беларуси имеет многолетние традиции, заложенные нашими учителями – Федором Оскаровичем Гаусманом, Александрой Ивановной Гурской, Иваном Иосифовичем Гончариком, Александром Израилевичем Франкфуртом. В то же время белорусская школа всегда была частью советской школы, считая своими учителями Цезаря Генриховича Масевича, Симона Михайловича Рысса, Евгения Симоновича Рысса, Юрия Израилевича Фишзон-Рысса, а монография «Гастро-дуоденальные язвы» (1978) и сегодня является образцом стиля научного изложения. Сегодняшние авторы отдельных статей (Ю.Х. Мараховский, А.С. Рудой, И.В. Загашвили) учились или работали в высших учебных заведениях Ленинграда и Санкт-Петербурга, а С.И. Пиманов является членом редакционного совета журнала «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». Наши специалисты регулярно участвуют в научных мероприятиях, проводимых в Санкт-Петербурге, и имеют возможность лично пообщаться с коллегами и еще раз испытать восторг от встречи с вашим городом. Мы были рады видеть у себя в Беларуси Евгения Ивановича Ткаченко, Владимира Борисовича Гриневича, Владимира Ильича Симаненкова с коллегами и надеемся на новые встречи.

Гастроэнтерология в Беларуси в последнее десятилетие получила развитие. Это касается расширения специализированной службы, повышения общего уровня подготовки практических врачей в области диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения, а также уровня научных исследований. Служба гастроэнтерологии располагает нормативными документами, в которых отражена структура и порядок оказания помощи пациентам с заболеваниями органов пищеварения, созданы и функционируют республиканские центры гастроэнтерологии и реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии, значительно улучшилась материально-техническая база с появлением методов диагностики, о которых еще недавно можно было только мечтать, трансплантация печени стала обычным явлением. Выполнен ряд научных исследований, выросли доктора и кандидаты медицинских наук по специальности «гастроэнтерология». Белорусские гастроэнтерологи «прорубили окно в Европу», принимая активное участие в больших международных научных мероприятиях, а полученная информация становится предметом обсуждения на республиканских и региональных конференциях и обучающих семинарах.

В 2017 г. Всемирная организация гастроэнтерологии (WGO) посвятила Всемирный день здоровья пищеварительной системы (World Digestive Health Day – WDHD) воспалительным заболеваниям кишечника. Официально WDHD отмечается во всем мире 29 мая, но кампания и ее мероприятия проводятся в течение всего года. Сегодня в нашей стране сформирована поэтапная система диагностики, консервативного лечения и наблюдения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, на государственном уровне регламентировано бесплатное обеспечение лекарственными средствами для базисного лечения на амбулаторном этапе, в области колоректальной хирургии

выполняются операции любой сложности, создана система реабилитации стомированных пациентов. Все перечисленное позволяет поддерживать высокий уровень оказания помощи пациентам, а ведущим специалистам в области гастроэнтерологии – достойно представлять нашу страну на международном уровне.

Проблеме воспалительных заболеваний кишечника посвящены три статьи данного номера. Передовая статья «Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника в Республике Беларусь» представлена коллективом авторов (Ю.В. Горгун и сотрудниками кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО и 10-й городской клинической больницы города Минска, где в настоящее время функционирует Республиканский центр гастроэнтерологии и где оказывается помощь наиболее диагностически сложным и тяжелым пациентам). Статья содержит сравнительный анализ эпидемиологии и клинических особенностей язвенного колита и болезни Крона, медицинской помощи пациентам и ее результатов в Республике Беларусь и других странах мира. Среди оригинальных работ читатель найдет статью, подготовленную коллективом авторов под руководством А.С. Портянко «Изменение экспрессии посттрансляционных модификаций  $\alpha$ -тубулина в слизистой оболочке толстой кишки при хронических воспалительных заболеваниях», которая представляет исследование дисрегуляторных процессов в слизистой оболочке при хроническом воспалении и имеет отношение к уточнению механизмов инвазии и метастазирования колоректального рака, а по своим задачам и методологии может быть отнесена, если так можно выразиться, к «высокой» гастроэнтерологии. Статья С.И. Пиманова и соавторов «Трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника: новые возможности в практике гастроэнтеролога» имеет практическую направленность и посвящена вопросам расширения трансабдоминальных ультразвуковых методов визуализации кишечника с применением контрастирования, а также систематизации эхографических критериев нормы и патологических изменений стенки кишечника у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Другие статьи номера демонстрируют научные интересы наших коллег и охватывают ряд вопросов патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и печени, побочного действия лекарств. Одной из актуальных проблем являются хронические диффузные заболевания печени. В Республике Беларусь создан и производится целый ряд лекарственных средств на основе аминокислот, в том числе разработанные коллективом под руководством Ю.Х. Мараховского препараты для внутривенного и орального применения на основе аминокислот с разветвленной боковой цепью. В статье Ю.Х. Мараховского и соавторов «Оценка эффективности и безопасности применения инфузионной лекарственной формы аминокислот с разветвленной боковой цепью у пациентов с циррозом печени» проанализированы результаты применения одного из таких средств, что имеет большое научное и практическое значение.

Коллектив авторов надеется, что данный номер журнала «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» станет полезным для специалистов. Желаю читателям и редакции сохранения здоровья, успехов и благополучия.

*С уважением – профессор кафедры  
общей врачебной практики  
Белорусской медицинской академии  
последипломного образования,  
д.м.н., профессор Н.Н. Силивончик*

УДК 616.34-002-036.12(476)

Получена 29.07.2017

## Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника в Республике Беларусь

Ю.В. Горгун<sup>1</sup>, Е.А. Боровнева<sup>1</sup>, Т.А. Столярова<sup>1</sup>, А.С. Юркевич<sup>2</sup>, О.М. Жарская<sup>1</sup>, И.А. Владимирова<sup>2</sup>, Н.И. Саевич-Офицере<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования; Минск;

<sup>2</sup>10-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

### Введение

К хроническим воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), а также промежуточные случаи с чертами обоих указанных вариантов, обозначаемые как неопределенный или неклассифицируемый колит. Этиология ВЗК неизвестна, они развиваются у лиц с генетической предрасположенностью в результате нарушения регуляции иммунного ответа на симбиотную микрофлору кишечника [1]. ЯК и БК обычно начинаются в молодом возрасте и нередко приводят к развитию осложнений, инвалидности, а иногда – даже к смерти. Большинству пациентов с ВЗК требуется пожизненная медикаментозная терапия, у части пациентов применяется хирургическое лечение. ЯК и БК наиболее распространены в индустриально развитых странах Северной Америки и Северной Европы, однако эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости и увеличении распространенности ВЗК в странах Восточной Европы и Азии [2, 3]. Для планирования и организации качественной медицинской помощи пациентам с ВЗК необходимы данные об эпидемиологии ЯК и БК, особенностях их манифестации и течения в популяции, сведения о потребности в различных видах лечения.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования являлась оценка эпидемиологической ситуации по ВЗК и характеристика особенностей ВЗК в Республике Беларусь (РБ).

### Материалы и методы

Данные о распространенности и заболеваемости ВЗК среди взрослого населения РБ были получены из официальных статистических отчетов Министерства здравоохранения РБ с 2008 по 2016 гг. Для изучения особенностей популяции пациентов с ВЗК в РБ был проведен анализ базы данных, созданной сотрудниками Республиканского центра гастроэнтерологии (РЦГ), функционирующего на базе учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница» города Минска, с апреля 2014 г. В базу данных включались все пациенты с верифицированными диагнозами «язвенный колит» и «болезнь Крона», прошедшие через консультативный прием в Республиканском консультативно-диагностическом гастроэнтерологическом кабинете. При внесении пациента в базу данных регистрировались следующие характеристики: дата включения в базу данных, демографические данные, индекс массы тела, длительность анамнеза, дата установления диагноза, основные характеристики заболевания, наличие и характер внекишечных проявлений, перенесенные оперативные вмешательства, осложнения, варианты медикаментозной терапии. Для харак-

теристики ЯК и БК в соответствии с рекомендациями Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО) использовали Монреальскую классификацию [4, 5]. Активность БК оценивали с учетом клинического индекса активности по Бесту, значений острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), результатов эндоскопического исследования. При повторном посещении Республиканского консультативного кабинета в базе данных регистрировалась информация о существенных изменениях в тактике ведения или течения заболевания.

Анализ базы данных осуществлялся с помощью программ Microsoft Excel, MedCalc.

### Результаты

В Республике Беларусь в формах государственной статистической отчетности по заболеваемости ЯК и БК отдельными строками регистрируются с 2008 г. За прошедшие с этого времени 8 лет абсолютное количество взрослых пациентов с ЯК и БК увеличилось более чем в 3 раза и по данным за 2016 г. достигает в настоящее время 2795 чел. для ЯК и 618 чел. для БК (рис. 1).

Это соответствует распространенности 36,4:100000 и 8,1:100000 соответственно. Первичная заболеваемость ВЗК также увеличилась и достигла 5,5:100000 для ЯК и 1,5:100000 для БК. В последнее время ежегодно в стране появляется около 400 новых пациентов с ЯК и 100 – с БК, в то время как в 2008–2009 гг. этот показатель составлял соответственно 170 чел. и 60 чел. Отмечается существенная вариабельность заболеваемости ВЗК по регионам (табл. 1), причем в Минске по-

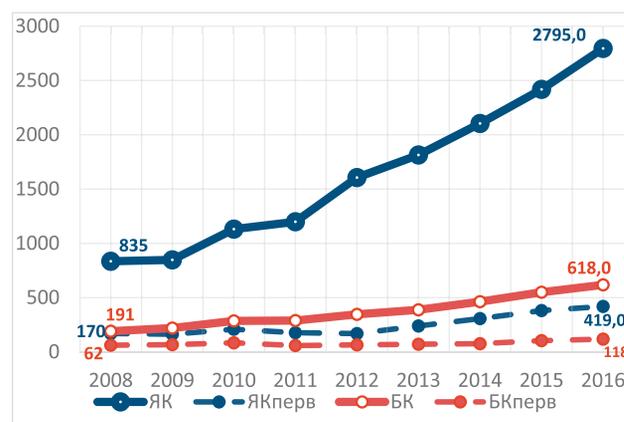


Рис. 1. Динамика первичной и общей заболеваемости (распространенности) ЯК и БК в РБ (абсолютные значения) за 2008–2016 гг.

Таблица 1

Показатели общей и первичной заболеваемости  
(число случаев на 100000 населения)  
ВЗК по регионам Республики Беларусь

Регион	Первичная заболеваемость		Общая заболеваемость (распространенность)	
	ЯК	БК	ЯК	БК
Минск	10,1	2,8	77,1	18,2
Брестская обл.	3,1	1,1	26,1	5,6
Витебская обл.	3,9	0,7	22,8	2,7
Гомельская обл.	3,8	1,4	32,4	6,6
Гродненская обл.	2,5	1,3	22,2	4,7
Минская обл.	5,1	1,7	22,1	7,2
Могилевская обл.	7,2	0,9	27,3	4,7
РБ	5,5	1,5	36,4	8,1

казатели первичной и общей заболеваемости в 2–3 раза превышают таковые в других регионах.

В базу данных пациентов с ВЗК за период с 01.04.2014 до 31.10.2016 были включены 473 пациента: 327 с ЯК и 146 с БК. Большую часть этих пациентов составили жители города Минска (51,4%). Основные демографические данные лиц с ВЗК представлены в табл. 2. Возраст пациентов с ЯК и БК, вошедших в базу данных, не различался. Пациенты с ЯК и БК в общей группе также не различались по возрасту установления диагноза: 30,9 (29,8–39,7) года против 31,6 (29,8–39,7) года соответственно (медиана, 95% ДИ), но при БК определялась тенденция к началу симптомов в более молодом возрасте ( $p = 0,059$ ). Эта тенденция была более заметна при распределении по возрасту пациентов, которым на момент включения в базу данных диагноз был установлен впервые (менее чем за 6 мес до обращения), их было 52% среди лиц с ЯК и 30% пациентов с БК (рис. 2). Длительность анамнеза с момента появления первых симптомов ВЗК и до установления верного диагноза составляла менее 1 года у 40% пациентов с ЯК и 42% с БК, от 1 года до 5 лет – у 35% и 33%, более 5 лет – у 22% и 22% соответственно. Однако средняя длительность анамнеза до установления диагноза при БК была достоверно длиннее, чем

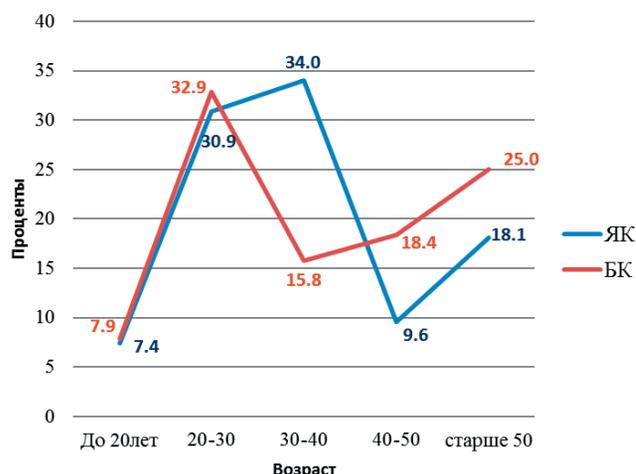


Рис. 2. Распределение по возрасту пациентов с диагнозом ВЗК, установленным впервые. Для БК возрастной пик приходится на 20–30 лет, для ЯК – на 30–40 лет (для возраста 30–40 лет  $p = 0,013$ ).

при ЯК – 2,93 (95% ДИ 1,98–3,88) года против 0,79 года (95% ДИ 0,58–1,01,  $p < 0,001$ ). Пациенты с БК имели более низкий индекс массы тела – 22,1 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 21,4–22,9) против 23,5 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 22,9–24,0) при ЯК. У 3,0% пациентов с ВЗК наследственность была отягощена по ЯК или БК, и, кроме того, у 6% лиц с БК и 4% лиц с ЯК родственники страдали колоректальным раком.

На момент включения в базу данных по протяженности поражения ЯК оценивался как распространенный в 35,2% случаев, левосторонний – в 48,5%, изолированный проктит – у 7,7%; в 8,5% случаев определить протяженность заболевания не представлялось возможным в связи с ограниченным объемом эндоскопического исследования кишечника. У большей части пациентов (36,7%) активность воспаления была умеренно выражена, в 9,9% случаев была выраженной, в 33,0% – легкой, 20,4% лиц с ЯК находились в состоянии ремиссии. У пациентов с ЯК были зарегистрированы следующие варианты внекишечных проявлений (всего в 20,3% случаев): артропатии (42 случая), афтозный стоматит (2 случая), гепатобилиарные проявления (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз – 7 случаев). Сочетанные проявления имели место у 4 человек, в единич-

Таблица 2

Некоторые характеристики белорусских пациентов с ВЗК в сравнении с данными европейского исследования EpiCom [1]

	Республика Беларусь		Западная Европа		Восточная Европа	
	БК N = 146	ЯК N = 327	БК	ЯК	БК	ЯК
Пол	М 49,6% Ж 50,4%	М 48% Ж 52%	М 51% Ж 49%	М 56% Ж 44%	М 60% Ж 40%	М 57% Ж 43%
Средний возраст (годы)	38,1	38,9	34	39	32	36
Макс – мин	16,7–82,3	15,8–81,1	16–89	15–89	15–78	18–81
Анамнез мин – макс (годы)	0–44	0–14	0–31	0–21	0–20	0–5
<b>Внекишечные проявления</b>						
Нет	75,7%		88%		85%	
Кожа	2,3%		2%		1%	
Суставы	13,9%		7%		10%	
Глаза	0,85%		2%		1%	
Другое	4,4%		1%		1%	

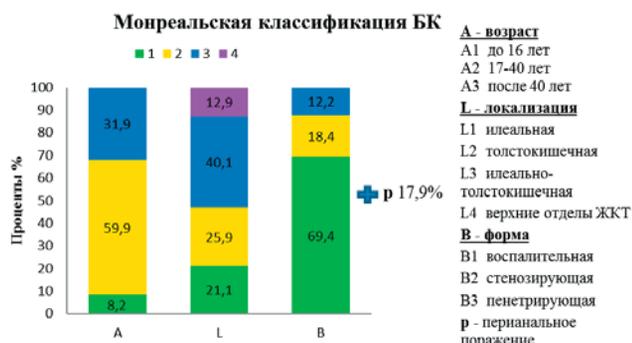


Рис. 3. Характеристика БК по Монреальской классификации.

ных случаях наблюдалось поражение глаз (конъюнктивит), узловая эритема, дерматит. Течение заболевания имело редко рецидивирующий характер у 33,1% пациентов, непрерывно рецидивирующий – у 15,2%, часто рецидивирующий – у 17,0%, у остальных пациентов заболевание было впервые возникшим. Частота госпитализаций при ЯК составила 61,0%. У 2,5% лиц с ЯК в анамнезе имелись следующие осложнения: дисплазия с подозрением на аденокарциному (n = 1), острый тромбоз флебита (n = 1), стенозирующий рак толстой кишки (n = 1), токсическая дилатация толстой кишки с рецидивирующими кровотечениями (n = 1), стеноз толстой кишки (n = 1), железодефицитная анемия тяжелой степени (n = 1), тромбоз нижней полой вены (n = 1). К моменту включения в базу данных 2 пациентов (0,62%) перенесли оперативное вмешательство – проктоколэктомии.

Пациенты с БК при включении в базу данных были охарактеризованы в соответствии с Монреальской классификацией (рис. 3). Преобладающей локализацией поражения являлась илеально-толстокишечная (40,1%), наиболее частой формой – воспалительная (69,4%). Периаанальные проявления (парапроктит, внутренние (ректовагинальный свищ, межкишечные свищи) и наружные свищи периаанальной области) наблюдались у 17,9% пациентов. Признаки высокой активности БК отмечались в 3,4% случаев, средней – в 40,0% случаев, легкой – в 40,7%, у 15,9% пациентов была констатирована ремиссия. Внекишечные проявления были представлены артралгией/артропатией в 24 случаях, афтозным стоматитом – у 3 пациентов, поражением глаз и поражениями кожи (дерматит, узловая эритема) – по 3 случая, гепатобилиарными проявлениями (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз) – в 4 случаях, у 9 пациентов имели место сочетания вышеуказанных вариантов. В целом внекишечные проявления при БК наблюдались с частотой 34,5% и превышали этот показатель при ЯК (95% ДИ 5,17–23,52, p = 0,0009 против ЯК). Оценка на предмет

наличия характеристик заболевания, позволяющих прогнозировать неблагоприятное инвалидизирующее течение, дала следующие результаты: периаанальные свищи – 17,9%, пенетрирующая форма БК – 12,2%, распространенное поражение тонкой кишки – 7,5%. Хотя бы один из предикторов неблагоприятного прогноза был выявлен у 37,4% пациентов.

Частота госпитализаций при БК достоверно не отличалась от таковой при ЯК и составила 67,8%. Осложнения при БК встречались значимо чаще, чем при ЯК – 32,4% (95% ДИ 22,04%–38,25%, p < 0,0001). Стенозы и стриктуры кишечника наблюдались в 15 случаях (30,6%), свищи – в 10 (22,2%), кровотечения – в 8 (17,8%), кишечная непроходимость развилась в 5 случаях (11,1%), перфорация кишечника и абсцессы брюшной полости – по 3 случая (6,7%), у 1 пациента была выявлена аденома сигмовидной кишки (2,2%). Хирургическое лечение применялось у 46 человек (31,7%, 95% ДИ 23,47%–39,30%, p < 0,0001 против ЯК), в том числе у 21 пациента – неоднократно (21,7%).

На момент включения в базу данных большинству пациентов уже была назначена медикаментозная терапия – ее получали 91,9% лиц с БК и 79,5% лиц с ЯК. При ЯК в 58,1% случаев использовалась монотерапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), у 24,5% пациентов эти препараты комбинировались с глюкокортикостероидами (ГКС). ГКС на момент начала наблюдения применялись в 31,1% случаев, в ходе дальнейшего лечения доля пациентов, получивших ГКС, возросла до 37,8%. Первоначальная частота использования азатиоприна составила 8,1% и в дальнейшем выросла до 18,3%; в 0,7% случаев был назначен метотрексат. Биологическая терапия на момент включения в базу данных была проведена в 1,2% случаев, в последующем ее получили 4,0% пациентов. В 12 случаях (92,3%) использовался инфликсимаб, который затем у 2 пациентов был заменен на адалимумаб из-за развития вторичной резистентности; в 1 случае (7,7%) первоначально использовался адалимумаб, который затем поменяли на инфликсимаб. За период наблюдения доля пациентов с ЯК, достигших ремиссии, увеличилась с 20,4% до 40,0% (95% ДИ 12,42%–26,57%, p < 0,0001).

При БК исходно монотерапия препаратами 5-АСК использовалась в 36,3% случаев (95% ДИ 11,8%–31,3%, p < 0,0001 против ЯК), в комбинации с ГКС – у 21,2% пациентов. ГКС первоначально получали 28,8% пациентов, в ходе дальнейшего лечения их доля возросла до 44,5%. Назначение азатиоприна исходно потребовалось в 18,5% случаев, в динамике таких пациентов стало 37,0% (95% ДИ 9,6%–28,0%, p < 0,0001 против ЯК). 1 пациент (0,7%) получал меркаптопурин. Биологическая терапия применялась на момент включения в регистр в 3,4% случаев, в дальнейшем – в 8,2% (p = 0,06 против ЯК). Во всех случаях использовался инфликсимаб, в дальнейшем у 1 пациен-

Таблица 3

Варианты лечения пациентов с ВЗК за период наблюдения 1 год в когорте ECCO-EpiCom [6]

Самый высокий уровень лечения за период наблюдения	Западная Европа		Восточная Европа	
	БК N = 405	ЯК N = 562	БК N = 104	ЯК N = 148
Без лечения	4%	7%	1%	1%
5-АСК	14%	45%	28%	62%
ГКС	19%	25%	23%	23%
Иммуномодуляторы	29%	15%	31%	11%
Биологическая терапия	18%	4%	6%	1%
Хирургическое лечение	16%	4%	12%	1%

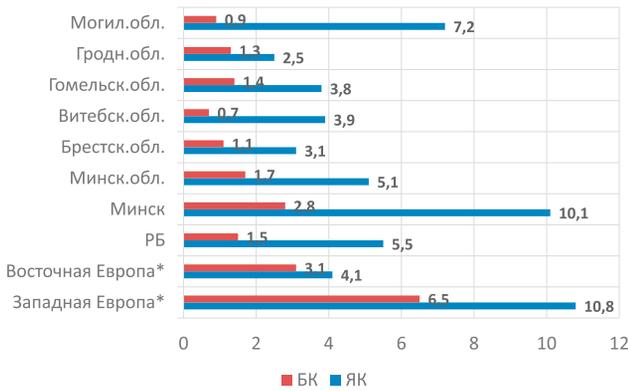


Рис. 4. Заболеваемость ЯК и БК по регионам РБ в сравнении с данными по Восточной и Западной Европе [18].

та (8,3%) препарат был заменен на адалимумаб. На повторных визитах наличие ремиссии было зафиксировано у 32% пациентов с БК по сравнению с 16% на момент первого посещения консультативного кабинета (95% ДИ 5,8%–25,9%,  $p = 0,0014$ ).

### Обсуждение

Мы проанализировали эпидемиологию ВЗК в РБ по данным статистических отчетов и базы данных, сформированной в результате работы республиканского консультативно-диагностического кабинета. Такой анализ в РБ ранее не проводился, в связи с чем представляет интерес его сопоставление с результатами других эпидемиологических исследований в европейских странах.

Распространенность ВЗК в разных регионах мира имеет широкие колебания и достигает наибольших показателей в Северной Америке и Северной Европе [2]. В Европе на 100000 человек населения ежегодно регистрируется от 0,5 до 10,6 новых случаев БК и от 0,9 до 24,3 новых случаев ЯК, распространенность БК колеблется от 1,5 до 213 на 100000 населения в год, ЯК – от 2,4 до 294 [1]. Установлено, что распределение ВЗК в Европе имеет градиент север – юг: в Северной Европе заболеваемость составляет 6,3:100000 в год для БК и 11,4:100000 – для ЯК, в то время как в Южной Европе – 3,6 и 8,0 соответственно [7]. Недавнее проспективное популяционное когортное исследование ЕССО-ЕpiCom (исследование эпидемиологического комитета Европейской организации по изучению ЯК и БК), направленное на оценку градиента запад – восток, показало, что медиана заболеваемости БК составляет 6,5:100000 в год (размах 0 – 10,7) в Западной Европе и 3,1:100000 (размах 0,4–11,5) – в Восточной Европе, для ЯК соответствующие показатели имеют значения 10,8 (размах 2,9–31,5) и 4,1 (размах 2,4–10,3), для неклассифицируемого ВЗК – 1,9 (размах 0–39,4) и 0 (размах 0–1,2) [8]. Таким образом, распространенность ВЗК в Беларуси, установленная по данным официальных статистических отчетов и составляющая 36,4:100000 для ЯК и 8,1:100000 для БК, находится в рамках диапазона данного показателя для европейских стран. Более высокая распространенность и заболеваемость ЯК, чем БК, зарегистрированная в РБ, соответствует данным в других европейских странах [3]. Низкий показатель первичной заболеваемости БК в нашей стране согласуется с результатами некоторых других центров Восточной Европы в исследовании ЕpiCOM – 0,8:100000 в России (Москва), 1,7:100000 в Румынии (Тимиш), 0,4:100000 в Молдове (Кишинев). Более высокая заболеваемость ВЗК в городе Минске по сравнению с другими регионами (рис. 4) соответствует представлениям о более широкой распространенности ВЗК в индустриально развитых регионах и среди городского населения по сравнению с сельским [9], а также может объясняться

более высоким уровнем доступности специализированной гастроэнтерологической помощи и лучшими диагностическими возможностями в Минске. Зарегистрированный в РБ рост заболеваемости ВЗК также не является специфичным для нашей страны и согласуется с данными о повышении частоты ЯК и БК в странах Восточной Европы и Азии [3, 10, 11].

Возраст манифестации ВЗК в большинстве популяций имеет пик, приходящийся на 20–40 лет, причем БК в среднем характеризуется началом на 5–10 лет раньше. В некоторых публикациях отмечают второй пик заболеваемости в возрасте 60–70 лет [9]. В нашем исследовании при распределении пациентов по возрасту прослеживались возрастные пики, приходящиеся для БК на возраст 20–30 лет и старше 50 лет, для ЯК – 30–40 лет и старше 50 лет. С учетом того, что средняя длительность анамнеза до установления диагноза у наших пациентов с БК была больше, чем при ЯК, можно думать также, что на отсутствие разницы в возрасте установления диагноза повлияла более поздняя диагностика БК.

При сопоставлении характеристик ЯК у белорусских пациентов с данными других европейских исследований обращает на себя внимание низкая доля проктита в нашем исследовании, составившая всего 8%, в то время как по данным публикаций при впервые диагностированном ЯК на долю проктита, как правило, приходится около 30% [1]. Однако следует учитывать, что в нашей когорте около 50% пациентов с ЯК уже имели длительность анамнеза более полугода, и за это время протяженность заболевания могла измениться по сравнению с первичной [12]. Сопоставление других особенностей течения заболевания сопряжено со сложностями, обусловленными различиями дизайна исследования. Так, например, у наших пациентов отмечалась более высокая доля непрерывного течения заболевания (15% против 9% в датской когорте и 1% в норвежской когорте IBSEN) и более низкая доля пациентов в ремиссии (40% против 48% и 50% соответственно) [1], однако необходимо принимать во внимание, что вышеуказанные когорты наблюдались исследователями активно, в то время как в нашем исследовании информация о состоянии пациентов регистрировалась только при их обращении, что могло привести к неполной регистрации случаев с достижением ремиссии либо более благоприятным течением заболевания.

Оценка фенотипа БК у белорусских пациентов позволила определить, что наиболее частой локализацией заболевания является тонко-толстокишечное поражение (L3), на долю которого пришлось 40,1%. В некоторых других исследованиях регистрировалась более низкая частота тонко-толстокишечного поражения и преобладание формы с изолированным поражением толстой кишки. Так, в норвежской когорте IBSEN на долю локализаций L1, L2 и L3 приходилось 27%, 48% и 23% пациентов соответственно [13], в датской когорте соответствующие показатели составили 31%, 37% и 24% [14], однако в исследовании из Венгрии также наиболее частой была тонко-толстокишечная локализация: L1 – 20%, L2 – 35%, L3 – 44% [16]. В указанных норвежской и венгерской когортах частота проксимального поражения (L4) была небольшой и составила около 2%, в то время как у наших пациентов поражение верхних отделов ЖКТ в рамках БК отмечалось в 12,9% случаев, несколько меньшая частота наблюдалась в датском исследовании – 8% [14]. В отличие от имеющихся в литературе данных о высокой частоте пенетрирующей либо стриктурирующей форм, достигающей по мере увеличения длительности анамнеза 50%–70% [1], в нашем исследовании существенно преобладала (69,4%) воспалительная форма заболевания, характеризующаяся более благоприятным течением. Однако частота перианальных поражений, составившая 17,9%, соответствовала данным литературы (10%–20% на момент начала заболевания) [1]. Хотя

в ходе наблюдения на республиканском уровне оказания медицинской помощи доля пациентов с БК, достигших ремиссии, увеличилась в 2 раза, она, тем не менее, имела более низкое значение, чем в когортах, описанных в литературе: 77% к концу первого года наблюдения в когорте EpiCom [6], 45% в каждый момент наблюдения – в датской когорте [16].

По данным Европейских исследований у 20%–40% пациентов с БК и 15–20% с ЯК имеются внекишечные проявления [15, 16], чему соответствуют также и наши данные.

В табл. 3 представлена информация по медикаментозной терапии, которая была назначена пациентам когорты ЕССО-EpiCom в течение первого года после установления диагноза. Хотя сопоставление данных по нашим пациентам, имевшим более длительный анамнез болезни и лечения, с этими результатами не совсем корректно, тем не менее, оно может позволить сделать некоторые выводы. Так, обращает на себя внимание более высокая частота применения кортикостероидов, особенно при БК, и более низкая – иммунодепрессантов. Это может свидетельствовать о том, что на этапах оказания медицинской помощи, предшествующих республиканскому, имеет место необоснованное воздержание от иммуномодулирующей терапии и неоправданное пролонгирование терапии препаратами 5-АСК и кортикостероидами, несмотря на их ограниченную эффективность. Также следует отметить, что частота назначения биологической терапии при ЯК и БК хотя и уступает данным по Западной Европе, согласуется с аналогичными показателями в Восточной Европе. В отношении частоты стационарного лечения при ВЗК по данным литературы можно выделить такую закономерность, как высокая частота (до 83%) госпитализаций при БК в первый год после установления диагноза с ее дальнейшим снижением до 20% в год. При этом частота госпитализаций пациентов с ЯК остается достаточно стабильной по мере наблюдения и обусловлена тяжестью заболевания и необходимостью проведения колэктомии, потребность в которой может достигать 10% в течение 10 лет после установления диагноза [1]. В канадском исследовании хирургическое лечение было проведено в 48% случаев госпитализаций пациентов с БК и 55% случаев госпитализаций пациентов с ЯК [17]. Среди наших пациентов общая доля лиц, хотя бы однократно госпитализированных за период болезни, превысила 60% и существенно не отличалась при ЯК и БК. При этом частота проктоколэктомии при ЯК составила 0,62%, доля пациентов с БК, получивших хирургическое лечение, достигла 31,7%, 21,7% пациентов перенесли несколько операций. Таким образом, особенностью ведения пациентов с ЯК в условиях РБ является высокая частота стационарного лечения, не обусловленная потребностью в хирургических вмешательствах, а также низкая частота колэктомий. При этом в литературе есть указания на более редкое проведение колэктомии в Восточной и Южной Европе по сравнению с Западной и Северной Европой, причина которого неясна [1]. Что касается частоты БК, требующей хирургического лечения, то она в нашем исследовании в высокой степени соответствует другим европейским данным – 30%–50% нуждаются в оперативном вмешательстве, около 20% – в повторных операциях [1].

#### Заключение

В Республике Беларусь отмечается повышение заболеваемости и распространенности ЯК и БК, что соответствует динамике эпидемиологических данных по этим заболеваниям в других странах Восточной Европы. Относительно низкие показатели заболеваемости БК в РБ по сравнению с другими странами требуют совершенствования диагностики этого заболевания и позволяют прогнозировать его рост в будущем. При сопоставлении с литературными данными анализируемая вы-

борка белорусских пациентов с ВЗК может быть охарактеризована такими особенностями, как низкая частота изолированного проктита и высокая доля непрерывного варианта течения ЯК, высокая доля сочетанного тонко-толстокишечного поражения при БК, более активное использование терапии кортикостероидами и низкая частота назначения иммунодепрессантов, высокая частота госпитализаций при ВЗК вне зависимости от проведения оперативных вмешательств и низкая частота хирургического лечения при ЯК, относительно низкая доля пациентов в состоянии ремиссии. Это требует совершенствования медицинской помощи данной категории пациентов как в диагностическом, так и в лечебно-профилактическом плане.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L.* The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohn's Colitis.* 2013; 7 (4): 322–337.
2. *Burisch J., Munkholm P.* The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 508 (50): 942–951.
3. *Vegh Z., Kurti Z., Lakatos P.* The epidemiology of inflammatory bowel diseases from West to East. *J. Dig. Dis.* 2017. DOI: 10.1111/1751-2980.12449.
4. *Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J. Crohns. Colitis.* 2012; 6 (10): 991–1030.
5. *Van Assche G., Dignass A., Bokemeyer B. et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J. Crohns. Colitis.* 2013; 7 (1): 1–33.
6. *Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S. et al.* Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20 (1): 36–46.
7. *Shivananda S., Logan R., Fear N. et al.* Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). 1996; (June): 690–697.
8. *Burisch J., Pedersen N., Čuković-Cavka S.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Dan. Med. J.* 2014; 61 (1): 588–597.
9. *Ananthakrishnan A.N.* Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12 (4): 205–217.
10. *Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z. et al.* Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977–2001. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10 (3): 404–409.
11. *Yang S.-K., Yun S., Kim J.-H. et al.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005: a KASID study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14 (4): 542–549.
12. *Henriksen M., Jahnsen J., Lyggen I. et al.* Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12 (7): 543–550.
13. *Solberg I.C., Vatn M.H., Høie O. et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (12): 1430–1438.
14. *Jess T., Riis L., Vind I. et al.* Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13 (4): 481–489.
15. *Lakatos L., Kiss L.S., David G. et al.* Incidence, disease phenotype at diagnosis and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17 (12): 2558–2565.
16. *Binder V., Hendriksen C., Kreiner S.* Prognosis in Crohn's disease--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut.* 1985; 26 (2): 146–150.
17. *Bernstein C.N., Nabalamba A.* Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (1): 110–118.
18. *Burisch J., Pedersen N., Cuković-Cavka S. et al.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014; 63 (4): 588–597.

**Аннотация**

**Цель исследования:** оценка эпидемиологических данных по хроническим воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) и характеристика особенностей их течения в Республике Беларусь (РБ).

**Материалы и методы:** анализ данных официальных статистических отчетов Министерства здравоохранения РБ по заболеваемости ВЗК за период 2008–2016 гг., анализ базы данных пациентов с ВЗК, сформированной на базе республиканского центра гастроэнтерологии за период с 2014 по 2016 гг.

**Результаты.** В РБ отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК. Текущие показатели распространенности составляют для язвенного колита (ЯК) 36,4:100000, для болезни Крона (БК) – 8,1:100000, показатели первичной заболеваемости – 5,5:100000 и 1,5:100000 в год соответственно. Выявлены следующие особенности анализируемой выборки: низкая частота изолированного проктита и высокая доля непрерывного варианта течения ЯК, высокая доля сочетанного тонко-толстокишечного поражения при БК, более активное использование терапии кортикостероидами и низкая частота назначения иммунодепрессантов, высокая частота госпитализаций при ВЗК вне зависимости от частоты проведения оперативных вмешательств и низкая частота хирургического лечения при ЯК, низкая доля пациентов в состоянии ремиссии.

**Выводы.** Эпидемиологические особенности ВЗК в РБ в целом соответствуют данным по другим странам Восточной Европы. Требуется совершенствование оказания медицинской помощи при ВЗК, в первую очередь направленное на улучшение диагностики болезни Крона и оптимизацию терапевтической тактики при ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, распространенность, заболеваемость, Республиканский центр гастроэнтерологии.

**Сведения об авторах:**

**Горгун Юлия Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; e-mail: julia.gorgun@mail.ru;

**Боровнева Екатерина Анатольевна**, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; e-mail: katuja.borovneva@gmail.com;

**Столярова Татьяна Александровна**, аспирант кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; e-mail: Sta-2005@tut.by;

**Юркевич Анна Сергеевна**, врач-гастроэнтеролог Республиканского центра гастроэнтерологии учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница», ул. Уборевича, д. 73, Минск, 220096, Республика Беларусь; e-mail: hanna.buka@gmail.com;

**Жарская Ольга Марьяновна**, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; e-mail: olga\_km@mail.ru;

**Владимирова Инна Алексеевна**, заведующая отделением гастроэнтерологии № 2 учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница», ул. Уборевича, д. 73, Минск, 220096, Республика Беларусь; e-mail: inna\_dergacheva@list.ru;

**Саевич-Официере Наталья Ивановна**, заместитель главного врача по медицинской части учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница», ул. Уборевича, д. 73, Минск, 220096, Республика Беларусь; e-mail: sayka70@mail.ru.

**Для контактов:**

Горгун Юлия Викторовна, e-mail: julia.gorgun@mail.ru.

**Как цитировать:**

Горгун Ю.В., Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Юркевич А.С., Жарская О.М., Владимирова И.А., Саевич-Официере Н.И. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника в Республике Беларусь. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (1):4-10.

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 29.07.2017

# Inflammatory Bowel Diseases' Epidemiology in Belarus

J.V. Gorgun<sup>1</sup>, K.A. Barauniova<sup>1</sup>, T.A. Stolyarova<sup>1</sup>, A.S. Yurkevich<sup>2</sup>, O.M. Zharskaya<sup>1</sup>, I.A. Vladimirova<sup>2</sup>, N. I. Saevich-Oficiere<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>10-th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

**Aim of the study:** to assess IBD epidemiology and course peculiarities of IBD in Belarus.

**Materials and methods:** analysis of the official statistical reports of Ministry of Health during 2008-2016 and IBD database formed by Republic Gastroenterology Centre during 2014-2016.

**Results.** There is an increase in incidence and prevalence of IBD in Belarus. Now, prevalence of ulcerative colitis (UC) has reached 36,4:100000, Crohn's disease (CD) – 8,1:100000 and incidence 5,5:100000 and 1,5:100000 per year, respectively. There are the following peculiarities of analyzed IBD-patients' sample: low rate of isolated proctitis and high rate of intermittent course in UC, high rate of ileocolonic involvement in CD, more active use of corticosteroids and low rate of treatment with immunomodulators, high rate of hospitalizations in IBD independent of IBD-surgery, low rate of surgical treatment in UC, low rate of remission in IBD.

**Conclusion.** In general, epidemiology of IBD in Belarus corresponds to the data from other East Europe countries. There is the need of IBD-care improvement in Belarus, first of all directed to the improvement of CD diagnosis and optimization of IBD management.

**Key words:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, prevalence, incidence, Republic center of gastroenterology.

## REFERENCES

1. *Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L.* The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohn's Colitis.* 2013; 7 (4): 322–337.
2. *Burisch J., Munkholm P.* The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 508 (50): 942–951.
3. *Vegh Z., Kurti Z., Lakatos P.* The epidemiology of inflammatory bowel diseases from West to East. *J. Dig. Dis.* 2017. DOI: 10.1111/1751-2980.12449.
4. *Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J. Crohn's Colitis.* 2012; 6 (10): 991–1030.
5. *Van Assche G., Dignass A., Bokemeyer B. et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J. Crohn's Colitis.* 2013; 7 (1): 1–33.
6. *Burisch J., Pedersen N., Cuković-Cavka S. et al.* Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20 (1): 36–46.
7. *Shivananda S., Logan R., Fear N. et al.* Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). 1996; (June): 690–697.
8. *Burisch J., Pedersen N., Čuković-Čavka S.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Dan. Med. J.* 2014; 61 (1): 588–597.
9. *Ananthakrishnan A.N.* Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12 (4): 205–217.
10. *Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z. et al.* Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977–2001. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10 (3): 404–409.

11. *Yang S.-K., Yun S., Kim J.-H. et al.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005: a KASID study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14 (4): 542–549.
12. *Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. et al.* Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12 (7): 543–550.
13. *Solberg I.C., Vatn M.H., Høie O. et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (12): 1430–1438.
14. *Jess T., Riis L., Vind I. et al.* Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13 (4): 481–489.
15. *Lakatos L., Kiss L.S., David G. et al.* Incidence, disease phenotype at diagnosis and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17 (12): 2558–2565.
16. *Binder V., Hendriksen C., Kreimer S.* Prognosis in Crohn's disease--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut.* 1985; 26 (2): 146–150.
17. *Bernstein C.N., Nabalamba A.* Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (1): 110–118.
18. *Burisch J., Pedersen N., Cuković-Cavka S. et al.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014; 63 (4): 588–597.

## Authors:

**Gorgun Julia**, DSc, Professor of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; e-mail: julia.gorgun@mail.ru;

**Barauniova Katsiaryna**, Clinical resident of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; e-mail: katya.borovneva@gmail.com;

**Stolyarova Tatyana**, Graduate student of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; e-mail: Sta-2005@tut.by;

**Yurkevich Anna**, Gastroenterologist of the Republic Gastroenterology Centre, City clinical hospital №10, Uborevicha st. 73, Minsk, 220096, Belarus; e-mail: hanna.buka@gmail.com;

**Zharskaya Olga**, PhD, Assistant of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; e-mail: olga\_km@mail.ru;

**Vladimirova Inna**, Chief of the Department of Gastroenterology №2, City clinical hospital №10, Uborevicha st. 73, Minsk, 220096, Belarus; e-mail: inna\_dergacheva@list.ru;

**Saevich-Oficiere Natalia**, Deputy Chief doctor of City clinical hospital №10, Uborevicha st. 73, Minsk, 220096, Belarus; e-mail: sayka70@mail.ru.

## Corresponding author:

Gorgun Julia, e-mail: julia.gorgun@mail.ru.

## Suggested citation for this article:

*Gorgun J. V., Barauniova K.A., Stolyarova T. A., Yurkevich A.S., Zharskaya O.M., Vladimirova I. A., Saevich-Oficiere N. I.* Inflammatory Bowel Diseases' Epidemiology in Belarus. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (1):4-10.

## Conflicts of Interest:

The authors declare no conflicts of interest.

УДК 616.33-002-055.1-053.81-036.1-072.1:611.33.018.73:612.325

Поступила 01.06.2017

## Оценка эндоскопической и морфологической картины верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при диспепсии у военнослужащих срочной военной службы

Н.Н. Силвиончик<sup>1</sup>, А.Н. Януль<sup>2</sup>, А.С. Рудой<sup>2</sup>, Ю.В. Демидович<sup>3</sup>, И.П. Реуцкий<sup>4</sup><sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>Военно-медицинский факультет в Белорусском государственном медицинском университете;<sup>3</sup>Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных сил Республики Беларусь; <sup>4</sup>432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Заболевания органов пищеварения занимают ведущую позицию в структуре патологии военнослужащих срочной военной службы и второе место среди причин увольнения из Вооруженных сил Республики Беларусь (А.А. Бова, Р.В. Криушев, 2009) [1]. Наиболее часто регистрируются заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющие широкий диапазон: от тяжелых, являющихся препятствием для военной службы, до мягких, совместимых со службой, но требующих медицинского сопровождения. Основное проявление заболеваний верхних отделов ЖКТ – диспепсия, сама по себе ухудшающая качество жизни и влияющая на учебно-боевую подготовку военнослужащих и являющаяся проявлением различных заболеваний. В последние два десятилетия в Республике Беларусь (РБ) в данной области выполнен ряд крупных исследований, касающихся заболеваний и состояний верхних отделов ЖКТ, прежде всего ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у взрослых, детей и подростков [2–6]. Симптомы диспепсии ассоциируются с визуальными и морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ), а также с ее контаминацией инфекцией *H. pylori* у мужчин призывного возраста (18–26 лет), что делает проблему диспепсии весьма актуальной [7].

### Цель исследования

Целью настоящей работы являлась оценка результатов эндоскопического и морфологического исследования верхнего отдела ЖКТ у военнослужащих срочной военной службы с синдромом диспепсии.

### Материал и методы

В исследование были включены 239 военнослужащих срочной военной службы (мужчин в возрасте 18–26 лет) Минского гарнизона воинских частей Военно-воздушных сил и войск противовоздушной обороны Вооруженных сил Республики Беларусь, обратившихся за медицинской помощью с симптомами диспепсии. Обследование выполнялось в лечебном отделении государственного учреждения «223-й центр авиационной медицины Военно-воздушных сил и войск противовоздушной обороны» с января 2010 г. по апрель 2013 г.

**Дизайн исследования:** одномоментное поперечное исследование, включающее оценку клинических симптомов, эндоскопических и морфологических изменений слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ при диспепсии.

**Критерии включения:** период срочной военной службы в Вооруженных силах, наличие жалоб, относящихся к категории диспепсии согласно Римскому III Консенсусу (2006) [8].

Всем пациентам выполнялась эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) с биопсией СОЖ с использованием видеогастроскопа «Fujinon» типа EG-250 HR2 и EG-250 WR5. Для стандартизации макроскопической оценки слизистой оболочки использовался эндоскопический вариант, предлагаемый Пятым пересмотренным изданием Z. Mařatka и соавт. по рекомендациям OMED-5 от 2011 г. [9]. Для эндоскопической классификации эзофагитов применяли Лос-Анджелесскую систему (1997). Биопсию СОЖ выполняли из 5 мест (два фрагмента из тела желудка по большой и малой кривизне, примерно в 8 см от кардии, два из антрального отдела в 2 см от привратника по большой и малой кривизне, 1 из угла желудка по малой кривизне). Для идентификации инфекции *H. pylori* использовались быстрый уреазный тест (тест-система «Хелпил» ООО «АМА» (Санкт-Петербург, Российская Федерация) и морфологический метод. Для оценки морфологической картины СОЖ использовали терминологию, критерии и градацию хронического гастрита в соответствии с «Classification and Grading Gastritis. The Updates Sydney System» (1990, Хьюстонское усовершенствование, 1996) по четырехуровневой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [10]. Дополнительно для ориентировочной оценки стадии атрофии/метаплазии СОЖ полученные результаты морфологического исследования соотносились с ВАШ системы the Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) [11]. Статистическую обработку полученных результатов исследования выполняли в операционной среде «Windows-XP» с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 6-Index). При анализе качественного (бинарного) признака частота оценивалась с помощью относительных величин в процентах (%) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), при сравнительном анализе двух независимых выборок использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Справедливость нулевой гипотезы признавалась при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Всем 239 военнослужащим с симптомами диспепсии при первичном обращении выполнена ЭГДС (табл. 1).

Как показал анализ, у 31 (13,0%) пациента не выявлялось визуальных изменений верхнего отдела ЖКТ, у остальных 208 обнаружены эндоскопические признаки патологии (87,0%). Эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) гастродуоденальной области с учетом рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) и антрального отдела желудка суммарно были выявлены у 64 (26,7%) пациентов.

Язва желудка (в анамнезе на основании эндоскопического постъязвенного рубца) отмечена у одного пациента (частота 0,4%).

Результаты эзофагогастродуоденоскопии у пациентов с диспепсией из числа военнослужащих срочной военной службы

Эндоскопические данные	Пациенты (n = 239)		
	абс.	%	95% ДИ
Без визуальных изменений	31	13,0	9,3–17,8
Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области (все случаи)	64	26,7	21,6–32,7
Рубцово-язвенная деформация антрального отдела желудка	1	0,4	0,1–2,3
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки	6	2,5	1,2–5,4
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки, рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозии антрального отдела желудка	2	0,8	0,2–3,0
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки, рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки	2	0,8	0,2–3,0
Рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки	12	5,0	2,9–8,6
Рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки,	6	2,5	1,2–5,4
Рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозии антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки	1	0,4	0,1–2,3
Рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, эзофагит степени В	1	0,4	0,1–2,3
Эрозии тела желудка (острые)	3	1,3	0,4–3,6
Эрозии антрального отдела желудка (острые)	6	2,5	1,2–5,4
Эрозии антрального отдела желудка (острые), эзофагит степени В	2	0,8	0,2–3,0
Эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки (острые)	10	4,2	2,3–7,5
Эрозии антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (острые)	8	3,4	1,7–6,5
Эрозии тела, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (острые)	4	1,7	0,7–4,2
Эзофагит степени А	2	0,8	0,2–3,0
Эзофагит степени В	8	3,4	1,7–6,5
Гастропатия и/или дуоденопатия (все варианты)	134	56,1	49,7–62,2

Язва луковицы ДПК (суммарно – с наличием и без язвенного дефекта, рубцово-язвенной деформации, эрозий верхнего отдела ЖКТ) имела место у 30 пациентов (12,6%). Среди них у 8 пациентов (3,4%; 95% ДИ: 1,7%–6,5%) язвенный дефект (острые язвы) определялся в день выполнения ЭГДС.

Таким образом, диагноз язвы желудка и/или луковицы ДПК был установлен всего у 31 пациента, а частота заболевания при симптомах диспепсии у военнослужащих составила 13,0% (95% ДИ: 9,3%–17,8%). По решению государственного учреждения «Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных сил Республики Беларусь» данные молодые люди были признаны негодными к военной службе в мирное время, ограниченно годными в военное время (2010–2012).

Эрозии в желудке и/или в луковице ДПК без язвенного дефекта и/или рубцово-язвенной деформации гастродуоденальной области имели место у 33 пациентов (13,8%; 95% ДИ: 10,0%–18,8%). После проведения курса антисекреторной терапии в стационарных условиях с последующим эндоскопическим контролем эпителизации эрозий военнослужащие продолжили службу в Вооруженных силах.

Эзофагит был выявлен у 13 военнослужащих (5,4%; 95% ДИ: 3,2%–9,1%), у всех пациентов наряду с диспепсией имела место изжога. В 2 случаях диагностирован эзофагит степени А и в 11 – В. Из 13 пациентов у 3 (1,3%; 95% ДИ: 0,4%–3,6%) эзофагит (степень В) сочетался с эрозивными изменениями (n = 2) и рубцово-язвенной деформацией (n = 1) гастродуоденальной области. Все пациенты за исключением одного с рубцово-язвенной деформацией после проведения курса антисекреторной терапии и эндоскопического контроля эпителизации эрозий продолжили службу в Вооруженных силах.

Из числа пациентов с установленным диагнозом язвы желудка и/или луковицы ДПК 14 (45%; n = 31) имели симптомы диспепсии до призыва на срочную военную службу, 5 были обследованы в разном возрасте с выполнением ЭГДС и биопсии СОЖ; у двух были выявлены эрозии в антральном отделе, у одного – в антральном отделе и луковице ДПК, еще у двух был диагностирован хронический антральный гастрит; у всех имела место инфекция *H. pylori*, всем проводились курсы эрадикационной терапии. В период приписной кампании (в возрасте 16–17 лет) молодые люди были повторно обследованы; ЭЯП не были выявлены, у всех отмечены морфологические признаки хронического гастрита, у двух – инфекция *H. pylori*. В период призывной кампании молодые люди жалоб не предъявляли и обследованы не были.

Язва луковицы ДПК без рубцово-язвенной деформации диагностирована у 2 пациентов в течение первых 3 месяцев срочной военной службы, а у 4 – в более позднем периоде (на 9, 10 и 15 мес). У 25 пациентов имела место рубцово-язвенная деформация желудка или луковицы ДПК с/без наличия язвенного дефекта, причем у 17 была выявлена в первые 3 месяца службы, что составило 15,1% (95% ДИ: 9,6%–22,8%) от общего числа обратившихся в данный период (n = 113). После 3 месяцев службы число пациентов с рубцово-язвенной деформацией было меньше (n = 8) и доля ниже (6,4%; 95% ДИ 3,3%–12,0%;  $\chi^2 = 3,93$ , p = 0,04). При уточнении анамнеза пациентов с рубцово-язвенной деформацией у 9 имели место клинические проявления диспепсии до службы в армии, при этом только 2 (из числа упомянутых 5) были обследованы в подростковом возрасте (у обоих выявлены эрозии антрального отдела желудка, инфекция *H. pylori*, проведена эрадикационная и антисе-

Общая характеристика результатов морфологического исследования СОЖ у пациентов с диспепсией без ЭЯП

Морфологические характеристики	Пациенты (n=165)	
	абс.	% (95% ДИ)
Без изменений	11	6,7 (3,8–11,5)
<u>Мононуклеарная инфильтрация:</u>		
тело желудка (все случаи)	85	51,5 (43,9–59,0)
антральный отдел (все случаи)	154	93,3 (88,5–96,2)
из них в теле и в антральном отделе желудка	85	51,5 (43,9–59,0)
<u>Полинуклеарная инфильтрация:</u>		
тело желудка (все случаи)	73	44,2 (36,9–51,9)
антральный отдел (все случаи)	130	78,8 (71,9–84,3)
из них в теле и в антральном отделе желудка	72	43,6 (36,3–51,3)
Атрофия (общее количество пациентов с положительным результатом в одном или двух отделах)	32	19,4 (14,1–26,1)
<u>Атрофия:</u>		
тело желудка (все случаи)	12	7,3 (4,2–12,3)
антральный отдел (все случаи)	28	16,9 (12,0–23,4)
из них в теле и в антральном отделе желудка	8	4,9 (2,5–9,3)
Метаплазия кишечная (общее количество пациентов с положительным результатом в одном или двух отделах)	2	1,2 (0,3–4,3)
<u>Метаплазия кишечная:</u>		
тело желудка (все случаи)	2	1,2 (0,3–4,3)
антральный отдел (все случаи)	1	0,6 (0,1–3,4)
из них в теле и в антральном отделе желудка	1	0,6 (0,1–3,4)
Лимфоидные фолликулы (общее количество пациентов с положительным результатом в одном или двух отделах)	57	34,6 (27,7–42,1)
<u>Лимфоидные фолликулы:</u>		
тело желудка (все случаи)	37	22,4 (16,7–29,4)
антральный отдел (все случаи)	37	22,4 (16,7–29,4)
из них в теле и в антральном отделе желудка	17	10,3 (6,5–15,9)
<i>H. pylori</i> (общее количество инфицированных пациентов)	101	61,2 (53,6–68,3)
<u><i>H. pylori</i>:</u>		
тело желудка (все случаи)	61	37,0 (29,9–44,6)
антральный отдел (все случаи)	99	60,0 (52,4–67,2)
из них в теле и в антральном отделе желудка	59	35,8 (28,8–43,3)

креторная терапия; оценка результатов эрадикации показала наличие инфекции *H. pylori*, повторная эрадикационная терапия не проводилась). Можно полагать, что у данных пациентов язвенный процесс с последующим формированием рубцово-язвенной деформации развился до призыва в Вооруженные силы. Несмотря на то, что в настоящее время язва желудка и/или луковицы ДПК (без отягощенного анамнеза) не является препятствием к срочной военной службе, остается актуальным своевременное установление заболевания на этапах отбора в Вооруженных силы для обеспечения надлежащего динамического наблюдения военнослужащих.

Всем 239 пациентам с диспепсией была выполнена биопсия СОЖ для морфологической оценки и степени контаминации инфекцией *H. pylori*. Морфологические изменения СОЖ отсутствовали только у 11 пациентов (4,6%; 95% ДИ: 2,6%–8,1%; n = 239). Уточнен диагноз 165 пациентов без ЭЯП верхних отделов ЖКТ. Результаты морфологического исследования без градации выраженности изменений СОЖ всех 165 пациентов без ЭЯП в общем виде представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание наличие случаев атрофии СОЖ (n = 32, 19,4%), в том числе фундального отдела желудка (n = 12, 7,3%), лимфоидных фолликулов (ЛФ) (n = 57, 34,6%), в том числе фундального отдела желудка (n = 37, 22,4%). Ки-

шечная метаплазия выявлена у 2 пациентов (1,2%), у обоих в теле и у одного из них – в сочетании с метаплазией в антральном отделе желудка (0,6%). При анализе индивидуальных морфологических характеристик у 154 пациентов без ЭЯП (93,3%; 95% ДИ: 88,5%–96,3%) имели место признаки, отвечающие критериям хронического гастрита: установлено 103 случая (62,4%; 95% ДИ: 54,8%–69,5%) антрального и 51 случай (30,9%; 95% ДИ: 24,4%–38,3%) пангастрита.

Для ориентировочной оценки стадии атрофии СОЖ полученные результаты морфологического исследования у пациентов без ЭЯП соотнесли с четырехуровневой ВАШ системы OLGA (табл. 3).

Согласно полученным данным риск развития неоплазии имел место у 32 пациентов (19,3%; 95% ДИ: 14,1%–26,1%). Стадия I и соответственно низкий риск определен у 28 (16,9%; 95% ДИ: 12,0%–23,4%), стадия II и средний риск – у 3 (1,8%; 95% ДИ: 0,6%–5,2%), стадия III и высокий риск – у 1 (0,6%; 95% ДИ: 0,1%–3,4%) среди 165 пациентов с симптомами диспепсии без ЭЯП.

Инфекция *H. pylori* выявлена у 156 (65,3%; 95% ДИ: 59,1%–71,1%; n = 239) пациентов. Контаминация бактерией *H. pylori* антрального отдела имела место в 150 случаях, из них изолированная у 63 (частота 26,4%; 95% ДИ 21,2%–32,3%), чаще – в

Характеристика результатов морфологического исследования слизистой оболочки желудка применительно к системе OLGA (n = 165)

Выраженность атрофии		Тело желудка			
		Нет (n = 153)	Легкая (n = 10)	Умеренная (n = 2)	Тяжелая (n = 0)
Антральный отдел	Нет (n = 137)	стадия 0 (n = 133)	стадия I (n = 4)	стадия II (n = 0)	стадия II (n = 0)
	Легкая (n = 25)	стадия I (n = 19)	стадия I (n = 5)	стадия II (n = 1)	стадия III (n = 0)
	Умеренная (n = 3)	стадия II (n = 1)	стадия II (n = 1)	стадия III (n = 1)	стадия IV (n = 0)
	Тяжелая (n = 0)	стадия III (n = 0)	стадия III (n = 0)	стадия IV (n = 0)	стадия IV (n = 0)

Таблица 4

Частота контаминации слизистой оболочки желудка *H. pylori* у военнослужащих срочной военной службы с диспепсией

Группы пациентов с диспепсией	n	Пациенты с инфекцией <i>H. pylori</i>		
		абс.	%	95% ДИ
Общая группа (мужчины в возрасте 18–26 лет)	239	156	65,3	59,1–71,1
Призванные из городских поселений	158	108	68,4	60,7–75,1
Призванные из сельских поселений	81	48	59,3	48,4–69,3
Имевшие диспепсию до призыва на срочную военную службу	88	63	71,5	61,4–79,9
С диспепсией, впервые возникшей во время срочной военной службы	151	93	61,6	53,6–68,9
С язвой желудка, язвой луковицы двенадцатиперстной кишки (все случаи – с наличием/отсутствием язвенного дефекта, рубцово-язвенной деформации, эрозий гастродуоденальной области)	31	25	80,7	63,7–90,8
С эрозиями желудка и/или луковицы двенадцатиперстной кишки (без язвенного дефекта и/или рубцово-язвенной деформации гастродуоденальной области)	33	24	72,7	55,9–84,9
С хроническим гастритом (все формы), в том числе:	154	101	65,6	57,8–72,6
с хроническим антральным гастритом	103	55	53,4	43,8–62,7
с хроническим пангастритом	51	46	90,2	79,0–95,7
Без визуальных изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	31	18	58,1	40,8–73,6
Без визуальных и морфологических изменений эзофагогастродуоденальной области	11	0	0	0

сочетании с колонизацией тела желудка (n = 87; частота 36,4%; 95% ДИ 30,6%–42,7%); у 6 человек (частота 2,5%; 95% ДИ 1,2%–5,4%) отмечена изолированная контаминация тела желудка.

Частота инфекции *H. pylori* (вне зависимости от отдела контаминации) у пациентов из числа военнослужащих с диспепсией в общей и селективных (по месту проживания до призыва, времени развития диспепсии, нозологическому признаку) группах представлена в табл. 4.

Как видно из представленных данных, среди военнослужащих, призванных из городов, *H. pylori* выявлялся чаще (68,4% против 59,3% из сельского населения), и хотя 95% ДИ частот перекрывались мало, их различия не были статистически значимыми ( $\chi^2 = 1,95$ ,  $p = 0,16$ ). При сравнении частоты контаминации СОЖ инфекцией *H. pylori* групп пациентов с дебютом диспепсии до призыва и во время срочной военной службы отмечена тенденция к нарастанию частоты при более длительном анамнезе диспепсии (71,5% против 61,6%;  $\chi^2 = 2,03$ ,  $p = 0,15$ ).

В общей группе пациентов с хроническим гастритом инфекция *H. pylori* выявлена у 65,3% пациентов. В группе пациентов с хроническим антральным гастритом частота контаминации бактерией *H. pylori* составила немногим более половины (53,4%), в то время как при хроническом пангастрите до-

стигла 90,2%. В группе пациентов с язвой желудка и луковицы ДПК инфекция *H. pylori* выявлена в 80,7% случаев, при эрозиях желудка и луковицы ДПК (без язвенного дефекта и/или рубцово-язвенной деформации гастродуоденальной области) в 72,7% случаев. Стоит отметить, что ни в одном из 11 случаев диспепсии без морфологических изменений СОЖ инфекция *H. pylori* не выявлена.

#### Обсуждение

Представляется важным сопоставить частоту структуры и патологии верхних отделов ЖКТ, инфекции *H. pylori*, полученные при обследовании военнослужащих срочной военной службы, с имеющимися данными в белорусской популяции. Согласно опубликованным результатам исследования подростков (2004) при наличии диспепсии и эндоскопической картины эритематозной гастропатии в 87,2% случаев выявляются морфологические признаки хронического гастрита, в 6,3% – атрофия в антральном отделе желудка [5]. Частота хронического атрофического гастрита у взрослых с симптомами диспепсии в отсутствие ЭЯП (2004) равна 5,76% [4]. При симптомах диспепсии ЭЯП желудка выявляются у 28,5% взрослых и 8% детей (2004) [4], ЭЯП в луковице ДПК (2012) – у 32,0% взрослых и у 19,7% детей [2].

Установлена высокая распространенность *H. pylori* в белорусской популяции: по данным С.И. Пиманова и соавторов (2004), около 75% людей в возрасте 20–30 лет имеют инфекцию *H. pylori*. [6]. По результатам исследования, проведенного кафедрой военно-полевой терапии (А.С. Рудой и соавторы, 2012) среди курсантов и слушателей военно-медицинского факультета в Белорусском государственном медицинском университете (возраст 17–23 года) без симптомов диспепсии, частота инфекции *H. pylori* составила 45,2% [12].

Частота контаминации СОЖ бактерией *H. pylori* при наличии гастроэнтерологической симптоматики составляет (2004) у взрослых от 60% до 94% [3, 4, 6], у детей – до 52% [4, 5]. По данным Е.В. Макаренко и С.И. Пиманова (2004) частота контаминации СОЖ бактерией *H. pylori* при дуоденальной язве близка к абсолютной [6]. Согласно данным К.Ю. Мараховского (2004), урбанизированная популяция детей с симптомокомплексом диспепсии отличается высоким уровнем колонизации (52%) СОЖ желудка инфекцией *H. pylori* с ежегодным приростом по возрастным категориям от 2% до 6% [4]. Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования в отношении тенденции к нарастанию частоты *H. pylori* у пациентов с более длительным анамнезом диспепсии (71,5% против 61,6%;  $\chi^2 = 2,03$ ,  $p = 0,1$ ). Проведенный в рамках настоящего исследования сравнительный анализ морфологических данных и частоты контаминации СОЖ инфекцией *H. pylori* групп пациентов с хроническим гастритом, имевших диспепсию до призыва на службу, и с диспепсией, развившейся во время службы, выявил различия по трем характеристикам, частота которых оказалась статистически значимо выше у военнослужащих с более длительным анамнезом диспепсии (дебют до призыва на службу) причем все эти характеристики имели отношение к телу желудка: контаминация инфекцией *H. pylori* (50,0%; 95% ДИ: 37,7%–62,3% против 29,5%; 95% ДИ: 21,7%–38,9%;  $\chi^2 = 6,87$ ,  $p = 0,01$ ), наличие лимфоидных фолликулов (31,7%; 95% ДИ: 21,3%–44,2% против 17,1%; 95% ДИ: 11,1%–25,5%;  $\chi^2 = 4,63$ ,  $p = 0,03$ ) и фовеолярной гиперплазии (11,7%; 95% ДИ: 5,8%–22,2% против 3,8%; 95% ДИ: 1,5%–9,4%;  $\chi^2 = 3,79$ ,  $p = 0,05$ ). Полученные данные могут в некоторой мере свидетельствовать о длительности инфекционного процесса в желудке, хотя дебют клинической симптоматики не обязательно означает момент инфицирования бактерией *H. pylori*, а длительность диспепсии не является критерием длительности ХГ.

### Заключение

Молодые мужчины (18–26 лет) в период срочной военной службы при наличии симптомов диспепсии имеют высокую частоту эрозивно-язвенных поражений, контаминацию инфекцией *H. pylori*, хронического гастрита, сопоставимую с показателями у взрослых. В мировой литературе преобладает мнение о меньшей частоте изменений СОЖ у лиц молодого возраста по сравнению со старшими, а в качестве главной причины формирования субъективной симптоматики рассматриваются функциональные расстройства. Между тем большинство исследований выполнено в индустриальных странах с низким распространением инфекции *H. pylori*, а международные согласительные документы не ориентируют на выполнение эндоскопии у молодых лиц в отсутствие симптомов тревоги.

Принимая во внимание полученные данные о частоте и структуре патологии верхних отделов ЖКТ, высокую распространенность *Helicobacter pylori* у мужчин призывного возраста с одной стороны, высокую социальную активность этой категории населения (служба в армии, а также получение профессии, создание семьи) – с другой, при их обращении следует тщательно оценивать диспепсические жалобы с выполнением эндоскопии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бова А.А., Криушев П.В. Диспепсия в свете Римского III Консенсуса. Военная медицина. 2009; 3: 17–18.
2. Белянская С.В. Диспепсия: сопряженность и диссоциация клинической манифестации с эндоскопическими характеристиками слизистой двенадцатиперстной кишки. Леч. дело. 2012; 5: 47–57.
3. Макаренко Е.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии: монография. Витебск: Издательство ВГМУ; 2009.
4. Мараховский К.Ю. Сопряженность изменений слизистой желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у детей и взрослых в урбанизированной популяции. Мед. новости. 2004; 9: 17–23.
5. Патко С.Б., Клецкий С.К., Силивончик Н.Н. Эритематозная гастропатия у подростков = гастрит?: сб. рец. стат. и тез. к респ. семинару «Достижения гастроэнтерологии – в практику» Альманах «Гастроэнтерология». 2004; 119–123.
6. Pimanau S., Makarenka A., Voropaeva A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic young adult population and patients with duodenal ulcer: study in Belarus. *Helicobacter*. 2004; 9 (5): 516.
7. Рудой А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04; 14.03.09 / А. С. Рудой; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб.; 2010.
8. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466–1479.
9. *Digestive endoscopy: terminology with Definitions and Classifications of Diagnosis and Therapy* / ed.: J.D. Wayne, Z. Ma atka, J.R. Armengol Miró. Bad Homburg: NORMED Verl.; 2011.
10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston Am. J. Surg. Pathol. 1994; 20: 1161–1181.
11. Ruge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig. Liver Dis*. 2008; 40: 650–658.
12. Рудой А.С., Яцель А.Н. Хронический гастрит, предраковые состояния и канцеропревенция: современные позиции: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2015.

### Аннотация

**Цель исследования:** оценка результатов эндоскопического и морфологического исследования верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у военнослужащих срочной военной службы с синдромом диспепсии.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты эндоскопического исследования верхнего отдела ЖКТ и морфологического исследования слизистой оболочки желудка (СОЖ) у 239 военнослужащих срочной военной службы (мужчин в возрасте 18–26 лет) с диспепсией.

**Результаты.** Эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) гастродуоденальной области с учетом рубцово-язвенной деформации (РЯД) суммарно были выявлены у 26,7% (95% ДИ: 21,6%–32,7%) пациентов. Диагноз язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) был установлен у 13,0% (95% ДИ: 9,3%–17,8%). Эрозии в желудке и/или в луковице ДПК без язвенного дефекта и/или РЯД гастродуоденальной области имели место у 13,8% (95% ДИ: 10,0–18,8%) пациентов. Из числа 154 пациентов без ЭЯП 93,3% (95% ДИ: 88,5%–96,3%) имели хронический гастрит; частота антрального гастрита составила 62,4% (95% ДИ 54,8%–69,5%), пангастрита – 30,9% (95% ДИ 24,4%–38,3%).

Инфекция *H. pylori* выявлена у 65,3% (95% ДИ: 59,1%–71,1%) пациентов.

**Заключение.** Молодые мужчины (18–26 лет) в период срочной военной службы при наличии симптомов диспепсии имеют высокую частоту эрозивно-язвенных поражений, хронического гастрита, контаминацию *H. pylori*.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, диспепсия, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Сведения об авторах**

**Силивончик Наталья Николаевна**, профессор, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, Минск, 220013, Республика Беларусь; e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru;

**Януль Александр Николаевич**, подполковник м/с, доцент кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр. Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь; e-mail: ynul-alex@mail.ru;

**Рудой Андрей Семенович**, д.м.н., доцент, полковник м/с, начальник кафедры военно-полевой терапии – профессор военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр. Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь; e-mail: andrewrudoj@gmail.com;

**Демидович Юрий Викторович**, полковник м/с, главный терапевт

Вооруженных сил государственного учреждения «Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных сил Республики Беларусь», ул. Куйбышева, д. 53, Минск, 220123, Республика Беларусь; e-mail: astat71@mail.ru;

**Реуцкий Игорь Павлович**, заведующий эндоскопическим отделением – врач-эндоскопист государственного учреждения «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь», пр. Машерова, д. 26, Минск, 220123, Республика Беларусь; e-mail: reutski@yandex.ru.

**Для контактов:**

Силивончик Наталья Николаевна, e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru.

**Как цитировать:**

*Силивончик Н.Н., Януль А.Н., Рудой А.С., Демидович Ю.В., Реуцкий И.П.* Оценка эндоскопической и морфологической картины верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при желудочной диспепсии у военнослужащих срочной военной службы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (1):11-17.

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 01.06.2017

# Assessment of the endoscopic and morphological status upper part of the gastrointestinal tract in dyspepsia among soldiers of service for a fixed period

N.N. Silivonschik<sup>1</sup>, A.N. Yanul<sup>2</sup>, A.S. Rudoy<sup>2</sup>, Y.V. Demidovich<sup>3</sup>, I.P. Reutski<sup>4</sup><sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>Military Medical Faculty at the Educational Institution of the Belarusian State Medical University;<sup>3</sup>Central Military Medical Commission of the Armed Forces of the Republic of Belarus; <sup>4</sup>432 General Military clinical medical center of Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

**The purpose of the work:** the aim of the study was to evaluate the results of the endoscopic and morphological examination of the upper gastrointestinal tract in soldiers of service for a fixed period with dyspepsia.

**Material and methods.** The results of endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract and morphological examination of the gastric mucosa in 239 military men (men aged 18-26 years) with dyspepsia were analyzed.

**Results.** Erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal region including cicatricial-ulcerative deformities were found in 26.7% (95% CI 21.6%–32.7) patients. The diagnosis of gastric and/or duodenal ulcer was established in 13.0% (95% CI 9.3%–17.8%). Gastric and/or duodenal erosions without ulcerative defect and/or cicatricial-ulcerative deformation were found in 13.8% (95% CI: 10.0%–18.8%) patients. Of the 154 patients without erosive-ulcerative lesion, 93.3% (95% CI: 88.5%–96.3%) had chronic gastritis; the incidence of antral gastritis was 62.4% (95% CI 54.8%–69.5%), pangastritis – 30.9% (95% CI 24.4%–38.3%).

*H. pylori* infection was detected in 65.3% (95% CI: 59.1-71.1%) patients.

**Conclusion.** Young men (18–26 years) in the period of service for a fixed period in the presence of symptoms of dyspepsia have a high incidence of erosive-ulcerative lesions, chronic gastritis and contamination of *H. pylori*.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastric dyspepsia, gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer.

## REFERENCES

1. Bova A.A., Kriushev P.V. Dyspepsia in the light of the Rome III Consensus. Voennaja medicina. 2009; 3: 17–18. Russian.
2. Beljanskaja S.V. Dyspepsia: conjugation and dissociation of clinical manifestation with endoscopic characteristics of duodenal mucosa. Lechebnoe delo. 2012; 5: 47–57. Russian.
3. Makarenko E.V. Infection of *Helicobacter pylori* in gastroenterology: monograph. Vitebsk: Izdatel'stvo VGMU; 2009. Russian.
4. Marahovskij K.Ju. Conjugation of changes in gastric mucosa associated with *H. pylori* in children and adults in an urbanized population. Medicinskie novosti. 2004; 9: 17–23. Russian.
5. Papko S.B., Kleckij S.K., Silivonschik N.N. Erythematous gastropathy in adolescents = gastritis?: sb. rec. stat. and theses. to the Rep. Seminar "The achievements of gastroenterology – in practice". Al'manah Gastrojenterologija. 2004; 119–123. Russian.
6. Pimanau S., Makarenka A., Voropaeva A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic young adult population and patients with duodenal ulcer: study in Belarus. Helicobacter. 2004; 9 (5): 516.

7. Rudoj A.S. Diseases of the upper gastrointestinal tract in young people associated with hereditary disorders of connective tissue (features of the clinical picture, etiology, pathomorphogenesis and prognosis of the clinical course): author's abstract. dis. Dr. med. Sciences: 14.01.04; 14.03.09 / A.S. Rudoj; Voenn.-med. akad. im. S.M. Kirova. – SPb., 2010. Russian.
8. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006; 130: 1466–1479.
9. Digestive endoscopy: terminology with Definitions and Classifications of Diagnosis and Therapy / ed.: J.D. Waye, Z. Mařatka, J.R. Armengol Miró. Bad Homburg: NORMED Verl.; 2011.
10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston Am. J. Surg. Pathol. 1994; 20: 1161–1181.
11. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig. Liver Dis. 2008; 40: 650–658.
12. Rudoj A.S., Yanul A.N. Hronicheskiy gastrit, predrakovye sostojanija i kanceroprevencija: sovremennye pozicii: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BGMU. 2015.

## Authors:

**Silivonschik Natalia N.**, DSc, Professor of the Department of General Medical Practice of State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", 3/3 Brovki Street, Minsk, 220013, Republic of Belarus; e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru;  
**Yanul Aliaksandr N.**, Lieutenant Colonel of the Medical Service; Associate Professor of the Department of Military Field Therapy of Military Medical Faculty at the Educational Institution of the "Belarusian State Medical University", 83 pr-t Dzerzhinsky, Minsk, 220116, Republic of Belarus; e-mail: ynul-alex@mail.ru;  
**Rudoy Andrei S.**, DSc, Associate Professor, Colonel of the Medical Service; The chief of chair of the Department of Military Field Therapy – Professor of Military Medical Faculty at the Educational Institution of the "Belarusian State Medical University", 83 pr-t Dzerzhinsky, Minsk, 220116, Republic of Belarus; e-mail: andrewrudoy@gmail.com;  
**Demidovich Yuriy V.**, Colonel of the Medical Service Chief Therapist of the Armed Forces state institution "Central Military Medical Commission of the Armed Forces of the Republic of Belarus", 53 Kuibyshev street, Minsk, 220123, Republic of Belarus; e-mail: astat71@mail.ru;  
**Reutski Ihar P.**, The Head of Endoscopy Department – endoscopist of state Institute «432 General Military clinical medical center of Military Forces of the Republic of Belarus», 26 pr-t Masherov, Minsk, 220123f, Republic of Belarus; e-mail: reutski@yandex.ru

## Corresponding author:

Silivonschik Natalia N., e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru;

## Suggested citation for this article:

Silivonschik N.N., Yanul A.N., Rudoi A.S., Demidovich Y.V., Reutski I.P. Assessment of the endoscopic and morphological status upper part of the gastrointestinal tract in dyspepsia among soldiers of service for a fixed period. Gastroenterologiya Sankt-Peterburg. 2018; (1):11-17.

## Conflict of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.36-004-022.7-07

Поступила 25.07.2017

## Бактериальные инфекции у пациентов с циррозом печени и гастроинтестинальным кровотечением

Д.И. Гавриленко<sup>1</sup>, Н.Н. Силивончик<sup>2</sup><sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель; <sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

Несмотря на успехи последних десятилетий в области гепатологии (расширение противовирусной терапии, усовершенствование эндоскопических технологий, трансплантация печени), цирроз печени (ЦП) остается тяжелым заболеванием с серьезным прогнозом и в европейских странах входит в десятку наиболее частых причин смерти [1]. Проблема ЦП является весьма актуальной для Республики Беларусь, с 2006 г. рассматривается в контексте демографической безопасности и находится в центре внимания ведущих специалистов. В настоящее время акцент в изучении ЦП сместился в сторону бактериальных инфекций и их последствий, почечной и полиорганной дисфункции, о чем свидетельствует тематика крупных международных научных мероприятий и публикаций в ведущих мировых журналах. Исследователи проблемы называют частоту бактериальных инфекций у пациентов с ЦП при госпитализации и в процессе стационарного лечения ЦП от 25% до 38%, 10% пациентов в течение стационарного лечения переносят более одного эпизода инфекции [2, 3]. Среди самых частых инфекций называют спонтанный бактериальный перитонит (СБП) и инфекции мочевыводящих путей (ИМП), пневмонию, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемию и сепсис [4, 5, 8].

Бактериальные инфекции – наиболее важное осложнение поздней стадии ЦП по частоте, тяжести и неблагоприятным исходам [2, 6, 8]. Около 20%–30% случаев госпитализации по причине острой декомпенсации ЦП связаны с инфекциями, или инфекции развиваются в процессе стационарного лечения [2, 7]. В связи с этим раннее распознавание бактериальных инфекций, предупреждение, выявление и оценка ослож-

нений является основным направлением при осуществлении медицинской помощи при декомпенсированном ЦП.

В контексте проблемы бактериальных инфекций значительное внимание уделяется гастроинтестинальным кровотечениям, прежде всего варикозным. Хотя существует мнение о повышенном риске инфекций при кровотечении и, в свою очередь, об инфекции как факторе риска кровотечения и его рецидива [9, 10], участники Специальной конференции Европейской ассоциации по изучению печени (EASL Special Conference, Барселона, 2013), посвященной проблеме инфекционных осложнений при ЦП, констатировали отсутствие однозначных доказательств этих рисков и потребность в дальнейших исследованиях в этой области [6].

### Цель

Целью настоящей работы является оценка частоты инфекционных осложнений у умерших в стационаре пациентов с ЦП и гастроинтестинальными кровотечениями.

### Материал и методы

В настоящем исследовании проанализированы секционные данные 308 умерших в лечебных учреждениях г. Гомеля пациентов с ЦП (мужчин 201, женщин 107; Ме возраста 52 года, класс тяжести В у 14,4%, С – у 85,6%) в период с 2000 по 2010 гг. Диагноз ЦП устанавливался при патологоанатомическом исследовании на основании макро- и микроморфологических признаков с учетом клинических данных. К гастроинтестинальным кровотечениям отнесены случаи варикозных и неварикозных кровотечений с источником в пищеводе, желуд-

Таблица 1

Структура гастроинтестинальных кровотечений у умерших в стационаре пациентов с циррозом печени

Кровотечения	Структура кровотечений n = 150		Частота у умерших пациентов с циррозом печени n=308 %; 95% ДИ
	абс.	%	
Варикозные кровотечения, в т.ч.:	125	83,3	40,6; 35,1–46,3
из варикозных вен пищевода	78		
из варикозных вен желудка	32		
из варикозных вен пищевода и желудка	13		
из экстрагепатических варикозных вен (париетальная брюшина, большой сальник)	2		
в т.ч. в сочетании с неварикозными	9		
Неварикозные кровотечения, в т.ч.:	25	16,7	
разрывно-геморрагический синдром (Меллори-Вейса)	6		
язва желудка, двенадцатиперстной кишки	14		
гастродуоденальные эрозии	8		
в т.ч. сочетанные	3		

Сравнительная характеристика видов бактериальных инфекций у пациентов с/без гастроинтестинальных кровотечений

Бактериальные инфекции	Пациенты с кровотечениями n = 150		Пациенты без кровотечений n = 158		$\chi^2$ (p)
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ	
Всего пациентов с бактериальными инфекциями	45	30,0; 22,8–38,0	84	53,2; 45,1–61,1	16,96 (p < 0,001)
Пневмония	38	25,3; 18,6–33,1	59	37,3; 29,8–45,4	5,14 (p = 0,023)
Пиелонефрит	6	4,0; 1,5–8,5	21	13,3; 8,4–19,6	7,13 (p = 0,007)
Сепсис	2	1,3; 0,2–4,7	11	7,0; 3,5–12,1	(p = 0,012)
Прочие	8	5,3; 2,3–10,2	30	19,0; 13,2–26,0	12,03 (p = 0,001)
Сочетание инфекций	6	4,0; 1,5–8,5	34	21,5; 15,4–28,8	20,90 (p < 0,001)

ке, двенадцатиперстной кишке, а также из экстрагических варикозных вен (брюшина и сальник). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 6.0. Результаты обработаны с помощью непараметрической статистики. Описательная статистика представлена 25-м квартилем (Q1) и 75-м квартилем (Q75), медианой (Me). Изучение частоты признаков проводилось с использованием процентов (%) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), а их сравнение – на основании критерия  $\chi^2$  (использовалось значение точного критерия Фишера, а также критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность). Для сравнительной вероятности изучаемых событий выполнен расчет отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% (p < 0,05).

#### Результаты и обсуждение

Гастроинтестинальные кровотечения имели место у 150 из 308 умерших в стационаре пациентов (частота составила 48,7% 95% ДИ 43,0–54,4), таким образом, кровотечения осложняли течение терминальной стадии ЦП почти в половине случаев. Структура и частота кровотечений представлена в табл. 1.

В структуре кровотечений преобладали варикозные – 83,3% (n = 125), а их частота оказалась очень высокой – 40,6% (95% ДИ 35,1%–46,3%, n = 308). В двух случаях имели место кровотечения из экстрагических варикозных вен – брюшины и большого сальника (в силу общности их происхождения с варикозными венами пищевода и желудка такие кровотечения отнесены к варикозным). Реже встречались неварикозные кровотечения – в структуре 16,7%, с частотой в общей группе 8,1% (95% ДИ

5,3%–11,8%). В 9 случаях наблюдалось сочетание варикозного и неварикозного кровотечения (эти случаи отнесены к варикозным). Также отмечались сочетания среди неварикозных кровотечений: в 3 случаях желудочно-пищеводный разрывно-геморрагический синдром сочетался с кровотечением из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

У 31 пациента с варикозными и неварикозными кровотечениями состояние слизистой оболочки желудка на основании визуальных изменений было интерпретировано как портальная гипертензивная гастропатия (участки эритемы с мозаичным рисунком слизистой, сливающиеся кровотокающие участки слизистой и др.).

Медиана возраста пациентов с кровотечениями равнялась 52 годам, и более половины их были моложе 60 лет; мужчин было 104 (69,3%). Период нахождения в стационаре до летального исхода был небольшим (Me = 5 суток).

Зонд Блэкмора при кровотечениях из варикозных вен пищевода применялся у 43 пациентов. У 8 пациентов выполнялись абдоминальные хирургические вмешательства (гемостаз варикозных вен пищевода/желудка, большого сальника и брюшины целью, деваскуляризация абдоминального отдела пищевода, трансекция пищевода). В 127 случаях (41,2; 95% ДИ 35,7–47,0; n = 308) кровотечение из верхних отделов ЖКТ указывалось в качестве причины смерти пациентов с ЦП.

Среди 150 умерших с кровотечениями инфекционные осложнения были обнаружены только в 45 случаях (30,0% 95% ДИ 22,8%–38,0%), из них с варикозными кровотечениями в 34 (27,2%; 95% ДИ 19,6%–35,9%; n = 125), с неварикозными – в 11 (44%; 95% ДИ 24%–65%; n = 25).

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с/без гастроинтестинальных кровотечений

Признаки	Пациенты с кровотечениями n = 150	Пациенты без кровотечений n = 158	U/ $\chi^2$	U/ $\chi^2$
Возраст, лет Me [Q1;Q3]	52 [45;59]	54 [45;60]	1116,0	1116,0
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	104 (69,3) /46 (30,7)	97 (61,4) /61 (38,6)	2,14	2,14
Алкогольная этиология ЦП, абс. (%)	96 (64,0)	96 (60,8)	0,34	0,34
Класс тяжести В, абс. (%)	20 (14,4)	17 (12,3)	0,26	0,26
Класс тяжести С, абс. (%)	119 (85,6)	121 (87,7)		
Асцит, абс. (%)	134 (89,3)	129 (81,7)	3,65	3,65
Гидроторакс, абс. (%)	33 (22,0)	48 (30,4)	2,79	2,79
Повышение уровня сывороточного креатинина более 133 мкмоль/л (по клиническим данным), абс. (%)	63 (42,0)	82 (51,9)	3,03	3,03
Хирургическое вмешательство, абс. (%)	14 (9,3)	15 (9,5)	0,0	0,0
Длительность пребывания в стационаре, суток Me [Q1;Q3]	5 [1;11]	7 [3;14]	9772,5	9772,5

Проведен сравнительный анализ видов бактериальных инфекционных осложнений в общей группе умерших с кровотечениями, которая сопоставлялась с группой без кровотечений (табл. 2).

Как видно из представленных данных, общая частота инфекционных осложнений у пациентов с кровотечениями оказалась значительно ниже (30%, 95% ДИ 22,8%–38,0%) по сравнению с пациентами без кровотечений (53,2%, 95% ДИ 45,1%–61,1%;  $\chi^2=16,96$ ,  $p < 0,001$ ). Структура инфекционных осложнений у пациентов с кровотечениями была аналогична таковой в общей группе ( $n = 308$ ).

Полученные результаты расходятся с рядом литературных данных, согласно которым пациент с гастроинтестинальным кровотечением особенно подвержен бактериальным осложнениям, которые отмечаются в 45%–65% случаев, в то время как распространенность инфекций в общей популяции пациентов с ЦП составляет 15%–35% [7, 9, 10].

Далее путем сравнительного анализа основных характеристик групп пациентов с ЦП с/без кровотечений была предпринята попытка установить обстоятельства, объясняющие менее высокую частоту инфекций у умерших пациентов с кровотечениями (табл. 3).

Единственным признаком, по которому были получены статистически значимые различия, оказалась длительность пребывания в стационаре до летального исхода: пациенты с кровотечениями имели более короткий период госпитализации ( $U_{[150;158]}=9772,5$ ;  $p = 0,008$ ).

Проведен сравнительный анализ группы пациентов с кровотечением в качестве причины госпитализации ( $n = 95$ ; 63,3%; 95% ДИ 55,1%–71,0%) с группой пациентов, у которых кровотечение развивалось в стационаре ( $n = 55$ ). Как показал анализ, для пациентов, госпитализированных с кровотечением, были характерны большая доля мужчин, некоторое преобладание в структуре варикозных кровотечений (87,4% против 76,4%;  $\chi^2 = 3,04$ ,  $p = 0,081$ ).

Доля пациентов с инфекционными осложнениями (23,2% против 41,8%;  $\chi^2 = 5,78$ ,  $p = 0,016$ ), а также частота отдельных видов инфекций (пневмония и пиелонефрит) у пациентов, поступивших с кровотечением, были ниже по сравнению с группой пациентов, у которых кровотечения развились в процессе стационарного лечения. Обращает на себя внимание меньшая длительность пребывания в стационаре до развития летального исхода ( $U_{[95;55]}=1257,0$ ,  $p < 0,001$ ) у пациентов, поступивших в стационар с кровотечением: значительная часть поступающих в стационар с кровотечением умирали в первые 2 суток ( $Me = 2$  сут).

Далее проанализированы особенности кровотечений у пациентов исследуемых групп. Предположительно эпизоды кровотечений, развившиеся до поступления в стационар, были более тяжелыми в сравнении с развившимися в стационаре. С целью проверки гипотезы выполнен сравнительный анализ некоторых параметров, характеризующих тяжесть кровотечений (табл. 4).

Как показал анализ, необходимость более частого использования зонда Блэкмора для остановки кровотечения из варикозных вен пищевода, рецидивы кровотечения подтверждают, что кровотечения, развивавшиеся до поступления в стационар, были более тяжелыми, значительно сокращали сроки госпитализации пациентов с ЦП, у которых летальный исход наступал до формирования инфекционных осложнений.

Это же подтверждают полученные данные о частоте инфекционных осложнений у лиц, умерших вне стационара ( $n = 70$ ): оказалось, что бактериальные инфекции имелись только в одном из 14 случаев смерти от ЦП с варикозным кровотечением (7,0%; 95% ДИ 0,2%–33,9%) и у 23 из 56 (41,0%; 95% ДИ 28,1%–55,0%) – без кровотечения ( $p = 0,025$ ; ОШ = 0,1; 95% ДИ 0–0,9).

С целью проверить предположение о связи инфекционных осложнений при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ с длительностью стационарного лечения были сформированы селективные группы пациентов с различными сроками пребывания в стационаре до летального исхода, а также проведен сравнительный анализ с группами пациентов без кровотечения с аналогичными сроками стационарного лечения. Ключевым сроком как необходимым для возможного развития нозокомиальной инфекции был выбран период до двух суток; дополнительными сроками выбраны 2 и более суток, 7 и более суток, а также 10 суток. В табл. 5 представлены результаты сравнительного анализа частоты бактериальных инфекций между различными селективными группами.

Как видно из представленных данных, риск бактериальной инфекции в общей группе пациентов с кровотечениями ниже по сравнению с группой без кровотечения (ОШ = 0,4; 95% ДИ 0,2–0,6;  $p < 0,001$ ).

Наименьшая частота бактериальных инфекций отмечалась в селективной группе пациентов, поступивших в стационар с кровотечениями и проживших менее двух суток (10,3%; 95% ДИ 2,9%–24,2%). По мере нарастания длительности стационарного лечения пациентов, поступивших с кровотечениями, частота бактериальных инфекционных осложнений и риск их развития возрастали, достигая максимума (56,2%; 95% ДИ 45,3%–66,7%) после 7 суток. Сравнение групп пациентов с/без кровотечения при длительности стационарного лечения не менее 2 суток продемонстрировало сохранение статистически значимого различия по частоте инфекций (32,1% против 60,0%; ОШ = 0,3; 95% ДИ 0,2–0,6;  $p < 0,001$ ). В сравниваемых группах получены различия по длительности нахождения в стационаре –  $Me$  5 [2;10] суток против  $Me$  10 [6;17],  $p < 0,001$ .

Аналогичная ситуация, свидетельствующая в пользу предположения о влиянии длительности нахождения в стационаре для развития инфекций, наблюдалась и в группах без кровотечений: инфекции также обнаруживались чаще в сроки госпитализации не менее 2 суток (60,0% против 27,3%; ОШ = 4,0; 95% ДИ 1,7–9,3;  $p = 0,001$ ) и не менее 7 суток (56,2% против 27,3%; ОШ = 3,4; 95% ДИ 1,4–8,2;  $p = 0,001$ ) по сравнению с коротким (до 2 суток). Частота бактериальных инфекций в

Таблица 4

Сравнительная характеристика тяжести гастроинтестинальных кровотечений, развившихся до и после госпитализации

Характеристики	Пациенты, поступившие в стационар с кровотечением n = 95		Пациенты с кровотечением, развившимся в стационаре n=55		$\chi^2$	p
	абс.	%	абс.	%		
Использование зонда Блэкмора	38	40,0	5	9,1	14,80	$p < 0,001$
Хирургический гемостаз	7	7,4	3	5,5		$p = 0,466$
Рецидивы кровотечения в стационаре	46	48,4	15	27,3	6,46	$p = 0,011$

Сравнительный анализ частоты бактериальных инфекций в группах пациентов с различной длительностью стационарного лечения

Сравниваемые группы	n	Частота эпизодов бактериальных инфекций % (95% ДИ)	$\chi^2$ (p)	ОШ (95% ДИ)
Все пациенты с кровотечением	150	30,0 (22,8–38,0)	16,96 (менее 0,001)	0,4 (0,2–0,6)
Все пациенты без кровотечения	158	53,2 (45,1–61,1)		
Пациенты, поступившие с кровотечением в стационар	95	23,2 (15,1–32,9)	5,78 (0,016)	2,4 (1,2–4,9)
Пациенты с кровотечением, развившимся в стационаре	55	41,8 (28,7–55,9)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие менее 2 суток	39	10,3 (2,9–24,2)	(0,014)	4,1 (1,3–13,4)
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 2 и более суток	56	32,1 (20,3–46,0)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие менее 2 суток	39	10,3 (2,9–24,2)	(0,073)	0,3 (0,1–1,1)
Пациенты без кровотечения, прожившие в стационаре менее 2 суток	33	27,3 (13,3–45,5)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 2 и более суток	56	32,1 (20,3–46,0)	12,1 (менее 0,001)	0,3 (0,2–0,6)
Пациенты без кровотечения, прожившие в стационаре 2 и более суток	125	60,0 (50,9–68,7)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 7 и более суток	19	52,6 (28,9–75,6)	0,08 (0,778)	0,9 (0,3–2,3)
Пациенты без кровотечения, прожившие в стационаре 7 и более суток	89	56,2 (45,3–66,7)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие менее 2 суток	39	10,3 (2,9–24,2)	(менее 0,01)	9,7 (2,5–38,3)
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 7 и более суток	10	52,6 (28,9–75,6)		

группах с/без кровотечений с сопоставимыми сроками стационарного лечения статистически значимо не различалась. Так, среди пациентов без кровотечений, умерших до 2 суток после госпитализации, инфекции обнаружены в 27,3% случаев (95% ДИ 13,3%–45,5%), а у умерших не менее чем через 7 суток – в 56,2% (95% ДИ 45,3%–66,7%;  $\chi^2 = 6,94$ ,  $p = 0,008$ ). При нахождении в стационаре более 7 суток инфекции обнаруживались у половины умерших пациентов как в группе с кровотечениями, так и без кровотечений, без статистически значимых различий.

На рис. 1 представлены ключевые данные о риске развития инфекций у пациентов с кровотечениями при различных сроках госпитализации.

Так, риск бактериальных инфекций в группе умерших с кровотечением пациентов после 2 суток увеличен в 4,1 раза (95% ДИ 1,3–13,4;  $p = 0,014$ ), а при длительности стационарного лечения не менее 7 суток по сравнению с коротким (до двух суток) отмечено почти десятикратное увеличение риска инфекций (ОШ = 9,7, 95% 2,5–38,3;  $p < 0,001$ ).

На рис. 2 представлена диаграмма, демонстрирующая изменение удельного веса случаев смерти с бактериальными инфекциями (процент умерших с инфекциями среди всех умерших) пациентов с кровотечением и без кровотечения с разной

длительностью стационарного лечения. Дополнительно проанализированы группы пациентов со сроком нахождения в стационаре не менее 10 суток.

Проанализированы сроки летальных исходов у пациентов с циррозом печени и гастроинтестинальными кровотечениями (рис. 3).

Как видно из рисунка, наибольшее число пациентов с кровотечениями умирали в первые 2 суток, еще до развития инфекционных осложнений, и это обстоятельство было причиной низкого показателя частоты инфекционных осложнений при кровотечениях.

Проанализирована частота бактериальных инфекций в группе пациентов, у которых кровотечения развивались в стационаре (независимо от срока возникновения кровотечения), в сравнении с пациентами без гастроинтестинальных кровотечений. Как оказалось, в группах отсутствовали статистически значимые различия в отношении доли пациентов с инфекционными осложнениями: соответственно 41,8% (95% ДИ 45,1%–61,1%;  $\chi^2 = 2,10$ ,  $p = 0,147$ ), а также ключевых для ЦП инфекций (пневмония, ИМП, сепсис). И хотя варикозное кровотечение традиционно рассматривается как фактор риска развития инфекции у пациентов с ЦП, а в свою очередь эпизоды инфекции

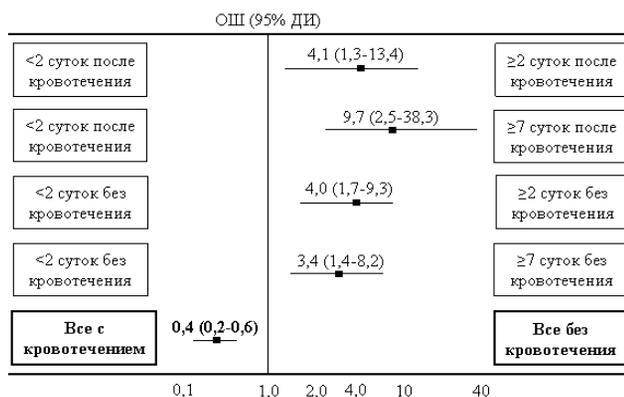


Рис. 1. Риск бактериальных инфекций у умерших в стационаре пациентов с гастроинтестинальным кровотечением.

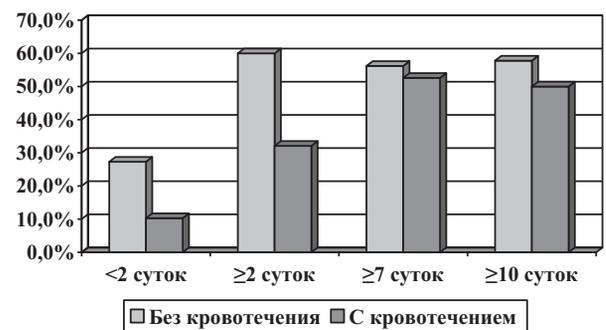


Рис. 2. Динамика удельного веса случаев смерти пациентов с бактериальными инфекциями (процент умерших с инфекциями) в зависимости от длительности стационарного лечения пациентов с ЦП.

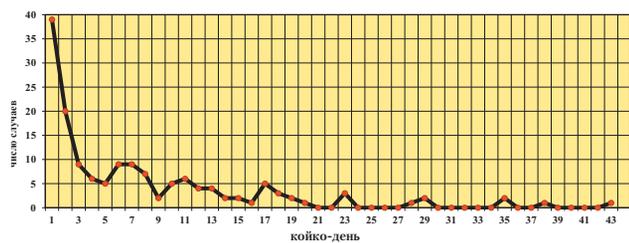


Рис. 3. Сроки летальных исходов у пациентов с циррозом печени и желудочно-кишечным кровотечением.

могут увеличивать риск варикозного кровотечения, участники упомянутой EASL Special Conference (2013), посвященной проблеме инфекционных осложнений при ЦП, констатировали, что существующая точка зрения о взаимосвязи желудочно-кишечного кровотечения и инфекций при ЦП должна быть подтверждена будущими исследованиями [6].

Таким образом, полученные в данной работе результаты позволили показать одну из возможных причин неоднозначного мнения о частоте бактериальных инфекций у пациентов с кровотечениями: выбор контингента изучаемых пациентов. В зависимости от подбора групп пациентов с кровотечениями (пациенты в гастроэнтерологическом стационаре; пациенты, умершие в стационаре; поступившие с кровотечением и умершие в стационаре; умершие с развившимся в стационаре кровотечением; умершие вне стационара) частота бактериальных инфекций может широко колебаться от невысоких до высоких значений.

#### Выводы

1. Частота инфекционных осложнений у умерших в стационаре пациентов с ЦП и кровотечениями составила (30,0%, 95% ДИ 22,8%–38,0%) и была ниже по сравнению с этим показателем у пациентов без кровотечений (53,2%, 95% ДИ 45,1%–61,1%;  $\chi^2 = 16,96$ ,  $p < 0,001$ ).

2. Пациенты с желудочно-кишечным кровотечением имели более короткий период госпитализации ( $Me = 5$  суток) в сравнении с пациентами без кровотечения ( $Me = 7$  сут.;  $U_{[150;158]} = 9772,5$ ;  $p = 0,008$ ).

3. Риск инфекционных осложнений у пациентов с ЦП и желудочно-кишечным кровотечением при нахождении в стационаре не менее 7 суток увеличивается с правдоподобностью 9,7 (95% ДИ 2,5–38,3,  $p < 0,001$ ) по сравнению с этим показателем у пациентов, умерших до 2 суток.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Leon D.A., J.McCambridge Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet*. 2006; 367: 52–56.
2. Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 727–738.
3. Fernandez J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012; 56: 1–12.
4. Costabeber A.M., de Mattos A.A., Sukiennik T.C.T. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in Southern Brazil: a new challenge. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2016; 58: 36.
5. Ximenes R.O., Farias A.Q., Scalabrini Neto A. et al. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am. J. Emerg. Med.* 2016; 34: 25–29.
6. Jalan R., Fernandez J., Wiest R. et al. Bacterial infections in cirrhosis. A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014; 60: 1310–1324.

7. Pant C., Olyae M., Gilroy R. et al. Emergency department visits related to cirrhosis: a retrospective study of the nationwide emergency department sample 2006 to 2011. *Medicine*. 2015; 94: e308.
8. Пиманов С.И. Декомпенсированный цирроз печени: лечение с учетом международных рекомендаций. М.: Практическая медицина. 2016.
9. Goulis J., Patch D., Burroughs A.K. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*. 1999; 353: 139–142.
10. Fernandez J., del Arbol L.R., Gomez C. et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1049–1056.

#### Аннотация

**Цель работы:** оценка частоты инфекционных осложнений у умерших в стационаре пациентов с ЦП и желудочно-кишечными кровотечениями.

**Материалы и методы.** Проанализирована частота, виды и факторы риска желудочно-кишечных кровотечений у 308 умерших пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

**Результаты.** Частота инфекционных осложнений у умерших в стационаре пациентов с ЦП и кровотечениями составила 30,0% (95% ДИ 22,8%–38,0%) и была ниже по сравнению с этим показателем у пациентов без кровотечений – 53,2% (95% ДИ 45,1%–61,1%;  $\chi^2 = 16,96$ ,  $p < 0,001$ ). Пациенты с желудочно-кишечным кровотечением имели более короткий период госпитализации ( $Me = 5$  сут) в сравнении с пациентами без кровотечения ( $Me = 7$  сут;  $U_{[150;158]} = 9772,5$ ;  $p = 0,008$ ). Риск инфекционных осложнений у пациентов с ЦП и желудочно-кишечным кровотечением при нахождении в стационаре не менее 7 суток увеличивается с правдоподобностью 9,7 (95% ДИ 2,5–38,3,  $p < 0,001$ ) по сравнению с этим показателем у пациентов, умерших до истечения двух суток.

**Закключение.** Полученные в данной работе результаты позволили показать одну из возможных причин неоднозначного мнения о частоте бактериальных инфекций у пациентов с кровотечениями: выбор контингента изучаемых пациентов. В зависимости от подбора групп пациентов с кровотечениями (пациенты в гастроэнтерологическом стационаре, умершие в стационаре пациенты, поступившие с кровотечением и умершие в стационаре, умершие с развившимся в стационаре кровотечением, умершие вне стационара) частота бактериальных инфекций может широко колебаться от невысоких до высоких значений.

**Ключевые слова:** цирроз печени, желудочно-кишечное кровотечение, инфекционные осложнения, нозокомиальные инфекции.

#### Сведения об авторах:

**Гавриленко Дмитрий Иванович**, врач функциональной диагностики, заведующий отделением функциональной диагностики Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека, ул. Ильича, 290, Гомель, 246040, Беларусь; e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com;

**Силивончик Наталья Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Белорусской медицинской академии последипломного образования, ул. П. Бровки, 3, Минск, 220013, Беларусь; e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru.

#### Для контактов:

Гавриленко Дмитрий Иванович, e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com.

#### Как цитировать:

Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н. Бактериальные инфекции у пациентов с циррозом печени и желудочно-кишечным кровотечением. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; (1):18–23.

#### Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 25.07.2017

# Bacterial infections in patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding

D.I. Haurilenka<sup>1</sup>, N.N. Silivontchik<sup>2</sup><sup>1</sup>Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Homel; <sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

**The purpose of the work:** to estimate the incidence of infectious complications among patients who died in the hospital with cirrhosis and gastrointestinal bleeding.

**Materials and methods.** The frequency, types and risk factors of gastrointestinal bleeding in 308 deceased patients with decompensated cirrhosis were analyzed.

**Results.** The incidence of infectious complications in hospitalized patients with cirrhosis and bleeding was 30.0% (95% CI 22.8%–38.0%) and was lower in comparison with patients without bleeding – 53.2% (95% CI 45.1%–61.1%,  $\chi^2 = 16.96$ ,  $p < 0.001$ ). Patients with gastrointestinal bleeding had a shorter length of stay (Me = 5 days) compared to patients without bleeding (Me = 7 days,  $U_{[150, 158]} = 9772.5$ ,  $p = 0.008$ ). The risk of infectious complications in patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding when in hospital  $\geq 7$  days increases with plausibility 9.7 (95% CI 2.5–38.3,  $p < 0.001$ ) compared with patients who died before 2 days.

**Conclusion.** The results obtained in this study demonstrate one of the possible reasons for the ambiguous opinion about the incidence of bacterial infections in patients with bleeding: the choice of a contingent of studied patients. Depending on the choice of groups of patients with bleeding (patients in the gastroenterological hospital, deceased patients in hospital, admitted with bleeding and died in hospital, died with bleeding that developed in the hospital, died outside the hospital), the incidence of bacterial infections can vary widely from low to high.

**Key words:** liver cirrhosis, gastrointestinal bleeding, infectious complications, nosocomial infections.

## REFERENCES

1. Leon D.A., J.McCambridge Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet*. 2006; 367: 52–56.
2. Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 727–738.

3. Fernandez J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012; 56: 1–12.
4. Costabeber A.M., de Mattos A.A., Sukiennik T.C.T. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in Southern Brazil: a new challenge. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2016; 58: 36.
5. Ximenes R.O., Farias A.Q., Scalabrini Neto A. et al. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am. J. Emerg. Med.* 2016; 34: 25–29.
6. Jalan R., Fernandez J., Wiest R. et al. Bacterial infections in cirrhosis. A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014; 60: 1310–1324.
7. Pant C., Olyae M., Gilroy R. et al. Emergency department visits related to cirrhosis: a retrospective study of the nationwide emergency department sample 2006 to 2011. *Medicine.* 2015; 94: e308.
8. Pimanov S.I. Decompensated liver cirrhosis: treatment with international recommendations. M.: *Prakticheskaya meditsina*, 2016. Russian.
9. Goulis J., Patch D., Burroughs A.K. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet.* 1999; 353: 139–142.
10. Fernandez J., del Arbol L.R., Gomez C. et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1049–1056.

## Authors:

**Haurilenka Dzmitry I.**, functional diagnostics doctor, head of department, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Iliycha str., 290, Homel, 246040, Belarus; e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com;

**Silivontchik Natalia N.**, DSc., Professor of Department of General Practice of Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Brovki str., 3, Minsk, 220013, Belarus; e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru.

## Corresponding author:

Haurilenka Dzmitry, e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com.

## Suggested citation for this article:

Haurilenka D.I., Silivontchik N.N. Bacterial infections in patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2017; (1):18-23.

## Conflict of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.037

Поступила 14.07.2017

## НПВС-гастропатия при краткосрочном лечении молодых пациентов без факторов риска

А.С. Рудой<sup>1</sup>, И.В. Загашвили<sup>2</sup>, А.Н. Янкуль<sup>1</sup><sup>1</sup>Военно-медицинский факультет в учреждении образования «Белорусском государственном медицинском университете», Минск, Республика Беларусь;<sup>2</sup>ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» УДП РФ, Санкт-Петербург, Россия

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ацетилсалициловая кислота (АСК) широко используются для лечения боли, лихорадки и воспалительных заболеваний. Ежедневно 30 млн людей в мире принимают НПВС для купирования болевого синдрома [1].

При всей несомненной терапевтической выгоде НПВС и АСК индуцируют изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые через свои проявления и осложнения оказывают заметное влияние на здоровье людей. По данным Chan F.K. и Graham D.Y. среди постоянных потребителей НПВС 25% имеют желудочно-кишечные побочные эффекты [2]. Исследования, проведенные в Республике Беларусь группой под руководством профессора С.И. Пиманова (Витебск), показали, что повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) развиваются у 30,5% пациентов, регулярно принимающих НПВС [3].

Наиболее хорошо известны поражения желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), которые в целом определяются термином «НПВС-гастропатия»; после *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) НПВС/АСК являются вторым по частоте этиологическим фактором язвы желудка и луковицы ДПК. При использовании «классических» или «традиционных» НПВС (тНПВС) примерно у 1% пациентов в течение года развиваются серьезные гастродуodenальные осложнения – кровотечения или перфорации язвы, у 15%–25% длительно принимающих НПВС выявляются язвы желудка или луковицы ДПК, что приводит к большим дополнительным материальным затратам по профилактике, выявлению и лечению неблагоприятных последствий [2].

Известно, что в течение первых часов и дней после начала приема НПВС важную роль в развитии повреждения СОЖ играют местные эффекты лекарственных средств: будучи производными слабых органических кислот, большинство НПВС в кислой среде желудка не ионизированы и проникают через гидрофобные мембраны в цитозоль эпителиоцитов, вызывая появление эрозий и даже неглубоких язв, преимущественно верхних отделов желудка [4, 5].

В настоящее время безопасность применения НПВС является одной из актуальных проблем клинической медицины.

Предлагаем ряд собственных клинических наблюдений НПВС-гастропатии у пациентов, получавших НПВС в течение короткого периода (до 7 дней) и обсуждение возможных мер по предупреждению их развития.

### Наблюдение первое

Женщина 35 лет при падении с велосипеда получила ушиб мягких тканей в области коленного сустава. Хирург поликлиники с анальгетической и противовоспалительной целью назначил лорноксикам внутрь по 8 мг 2 раза в сутки. На 4-е сутки приема пациентка, ранее считавшая себя абсолютно здоровой, обратилась к терапевту с жалобами на жгучие боли в

эпигастральной области. При выполненной в день обращения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлена следующая картина (здесь и далее приводятся только патологические изменения): в абдоминальном отделе пищевода проксимальнее зубчатой линии две продольно расположенные линейные эрозии с геморрагической поверхностью, длиной 0,6 и 0,8 см; в антральном отделе на нижней, верхней, передней и задней стенках около двух десятков эрозий диаметром от 0,1 до 0,4 см; луковица ДПК деформирована, воздухом раздувается плохо, стенки ригидные, на верхне-задней стенке язва овальной формы (1,0×0,5 см), кратер глубокий, основание фибринозное.

**Комментарии.** С учетом рубцовой деформации луковицы ДПК наиболее вероятно, что эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) возникли под влиянием НПВС на фоне имевшегося хронического процесса в гастродуоденальной зоне, протекавшего бессимптомно.

### Наблюдение второе

50-летний мужчина перед плановой нейрохирургической операцией по поводу компрессионного синдрома на фоне грыжи диска L4-5 принимал диклофенак внутрь по 25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Жалоб со стороны внутренних органов не предъявлял, в анамнезе не имел хронических заболеваний. В первую ночь после проведенной операции возникла кинжальная боль в эпигастрии. Выполнена ургентная ЭГДС, обнаружена перфоративная язва желудка.

**Комментарии.** Причиной осложнения мог быть как прием НПВС, так и стресс-индуцированное (хирургическое вмешательство) повреждение СОЖ. Однако и исключить фоновую гастродуоденальную патологию не представляется возможным.

### Наблюдение третье

У военнослужащего срочной службы 25 лет без язвенного анамнеза на 7-е сутки стационарного лечения по поводу острого пояснично-крестцового радикулита на фоне приема внутрь диклофенака по 25 мг 3 раза в сутки возникли тупые боли и чувство тяжести в эпигастрии, тошнота. Ранее пациент никогда жалоб со стороны ЖКТ не предъявлял. Выполнена ЭГДС, при которой были обнаружены две рубцующиеся язвы (0,1×1,0 см и 0,3×0,3 см) луковицы ДПК.

**Комментарии.** Причиной осложнения мог быть прием НПВС. Как и во втором случае, исключить фоновую хроническую гастродуоденальную патологию не представляется возможным.

### Наблюдение четвертое

У военнослужащего срочной службы 23 лет без язвенного анамнеза на 5-е сутки приема диклофенака внутрь по 25 мг 2 раза в сутки по поводу люмбагии возникли распирающие боли в эпигастрии. На ЭГДС обнаружен рубец в антральном отделе желудка.

**Комментарии.** По-видимому, у пациента имело место бессимптомное течение язвенного процесса с самопроизвольным рубцеванием язвенного дефекта. Прием НПВС индуцировал проявления диспепсии, но не привел к новым ЭЯП СОЖ (возникновение и быстрое рубцевание язвы желудка за такой короткий период терапии диклофенаком маловероятно, хотя само заживление повреждений на фоне приема НПВС может наступить).

### Обсуждение

Все рассмотренные случаи гастродуоденальных ЭЯП объединяет ряд обстоятельств: 1) молодой возраст пациентов; 2) острые ситуации, потребовавшие приема НПВС; 3) преимущественная цель приема – обезболивание; 4) использование традиционных – неселективных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), но с неплохим профилем гастроинтестинальной безопасности НПВС; 5) регулярный прием НПВС во время короткого (до 7 дней) периода лечения; 6) отсутствие в анамнезе патологии ЖКТ; 7) отсутствие традиционных факторов риска НПВС-гастропатии. У двух пациентов обнаружены рубцовые изменения, которые в клинической практике трактуются в пользу предшествующего язвенного процесса. У двух других клинических и подобных эндоскопических признаков не обнаружено, однако исключить то, что НПВС могли быть назначены пациентам с патологией ЖКТ, невозможно.

При назначении пациенту НПВС/АСК врачу надлежит с учетом всех обстоятельств выявить факторы риска и оценить суммарную степень риска гастроинтестинальных нарушений. Существующие рекомендации по профилактике НПВС-гастропатии 1) ориентированы на оценку риска НПВС-гастропатии; 2) основаны на использовании ЦОГ-2 селективных НПВС; 3) при наличии факторов риска основаны на одновременном с использованием ЦОГ-2 селективных НПВС приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) или только на приеме ИПП без НПВС; 4) адресованы долговременным потребителям НПВС.

К настоящему времени проведены исследования, создан ряд национальных и международных согласительных документов по оценке и стратификации факторов риска НПВС-гастропатии, однако единое мнение отсутствует. В 2016 г. завершено исследование по оценке риска НПВС-гастропатии с использованием двух наиболее авторитетных рекомендаций. Как оказалось, в случае оценки риска развития НПВС-гастропатии у пациентов, не принимавших ИПП, на основе Рекомендаций 1 Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС и антиагрегантов [6] точность диагностики составила лишь 57,6%, чувствительность 59,7%, специфичность 56,7%, у принимавших ИПП – соответственно – 43,9%, 71,4%, 36,1%.

Близкие результаты получены при оценке риска развития НПВС-гастропатии на основе Рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению язвенных осложнений, ассоциированных с приемом НПВС [7]. Авторы на основании результатов собственного исследования показали, что наличие атрофии слизистой оболочки тела желудка ассоциируется с меньшей частотой эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов с ревматоидным артритом, получающих НПВС, а повышение возможности оценки риска НПВС-гастропатии достигается путем учета клинических данных и морфологических характеристик СОЖ [8].

Относительно краткосрочного назначения НПВС рекомендации отсутствуют, а на практике в последние годы применение НПВС даже при краткосрочном лечении в отсутствие факторов риска очень часто сопровождается назначением ИПП, хотя это считается необоснованным и чрезмерным. Относительно роли сроков лечения известно, что наибольшая выраженность

изменений СОЖ и вероятность развития НПВС-гастропатии возникает в первый месяц применения НПВС, особенно в первые 3–7 дней, так что короткие сроки появления повреждений слизистой оболочки в представленных клинических случаях не являются казуистикой, и у всех пациентов формальные показания к профилактическому приему ИПП, как и к выполнению ЭГДС отсутствовали. Причем в таких острых ситуациях (травма, острая боль при дорсопатии) предвзвешивать ЭГДС назначению НПВС нереально. Однако тяжесть ЭЯП у пациентов продемонстрировала опасность краткосрочного приема НПВС у молодых лиц без факторов риска и нерешенность проблемы профилактики НПВС-гастропатии у данной категории пациентов. Тем более это важно при широкой распространенности ЭЯП в популяции, так что, «практически здоровый» пациент может оказаться больным с активной язвой и получить НПВС.

В качестве возможных мер предлагаем назвать следующие:

- 1) в каждом случае тщательно оценивать обоснованность назначения НПВС;
  - 2) при назначении НПВС тщательно уточнять анамнез желудочно-кишечных заболеваний или жалоб;
  - 3) информировать пациента о риске приема НПВС;
  - 4) в нетяжелых случаях (например, при легкой травме) не практиковать с целью обезболивания рутинное назначение НПВС в виде курсов регулярного лечения: у таких пациентов может быть вполне достаточным одно-двукратный прием препарата;
  - 5) в случаях предстоящего планового хирургического вмешательства у пациентов, принимающих НПВС, профилактический прием ИПП оправдан, а выполнение ЭГДС целесообразно.
- Представленные случаи позволяют обратить внимание на риск побочных эффектов на фоне краткосрочного применения НПВС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Al-Saeed A.* Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Oman. Med. J.* 2011; 26: 355–391.
2. *Chan F.K., Graham D.Y.* Review article: prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 1051–1061.
3. *Дикарева Е.А., Макаренко Е.В., Пиманов С.И.* Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов. *Вестник ВГМУ.* 2015; 14 (5): 39–45.
4. *Карамеев А.Е., Насонова В.А.* Проблема НПВП-индуцированных гастропатий: прошлое и настоящее. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2004; 1: 36–42.
5. *Scarpignato C., Hunt R.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2010; 39: 433–464.
6. *Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L.* First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2908–2918.
7. *Lanza F.L., Chan F.K.L., Quigley E.M.M.* Guidelines Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 728–738.
8. *Пиманов С.И., Семенова Е.В., Руселик Е.А. и др.* Факторы риска и профилактика гастродуоденальных язв, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Мед. панорама.* 2009; 9: 104–107.

**Аннотация**

Широкое применение НПВС в качестве противовоспалительных, жаропонижающих и обезболивающих средств нередко способствует развитию различных осложнений, среди которых одними из наиболее частых являются НПВС-гастропатии – ЭЯП гастроинтестинальной области. Разнообразие вариантов возникновения НПВС-гастропатий требует от практикующего врача дифференцированного подхода к их профилактике, что и определяет актуальность проблемы.

В статье приводятся собственные клинические наблюдения некоторых вариантов гастропатий, индуцированных приемом НПВС. Рассмотренные клинические случаи НПВС-индуцированных гастропатий подчеркивают их многообразие и неоднозначную трактовку рекомендаций по их профилактике. Общепринятые подходы к терапии НПВС-гастропатий дополняются авторскими предложениями.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, НПВС-гастропатия, профилактика.

**Сведения об авторах:**

**Рудой Андрей Семенович**, д.м.н., доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры военно-полевой терапии, профессор

военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр-т Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь; e-mail: andrewrudoj@gmail.com;

**Загашвили Игорь Владимирович**, к.м.н., доцент, заведующий кабинетом профилактики Федерального государственного бюджетного учреждения «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Морской пр-т, 3, Санкт-Петербург, 197110, Российская Федерация, профиль 0000-0001-6946-5744; e-mail: izaga@yandex.ru;

**Януй Александр Николаевич**, подполковник медицинской службы, доцент кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр-т Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь; e-mail: ynul-alex@mail.ru.

**Для контактов:**

Януй Александр Николаевич, e-mail: ynul-alex@mail.ru.

**Как цитировать:**

*Рудой А.С., Загашвили И.В., Януй А.Н.* Случаи НПВС-гастропатии при краткосрочном лечении молодых пациентов без факторов риска. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (1):24-27.

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 14.07.2017

# The cases of NSAID-gastropathys in presence of short-term treatment of young patients without risk factors

A.S. Rudoy<sup>1</sup>, I.V. Zagashvili<sup>2</sup>, A.N. Yanul<sup>1</sup><sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; <sup>2</sup>Advisory and diagnostic center with polyclinic, St-Peterburg, Russia

## Abstract

Wide spread using of NSAIDs with the purpose of anti-inflammatory, anti-pyretic and analgetic effects frequently conduce to development of different complications, which among probably are NSAID-gastropathys – erosive ulcerous damage of gastrointestinal region. The variety of NSAID-gastropathys require differential approach to prevent it, which is determine actuality of problem.

This article shows personal clinical impressions of some forms of gastropathys induced by using of NSAIDs. Investigated clinical accidents of NSAID-induced gastropathys underline it variety and multivalated representation of prophylactic recommendations. Generally accepted management of NSAID-gastropathys accompanied with investigator offers.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-gastropathy, prevention.

## REFERENCES

1. *Al-Saeed A.* Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Oman. Med. J.* 2011; 26: 355–391.
2. *Chan F.K., Graham D.Y.* Review article: prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 1051–1061.
3. *Dikareva E.A., Makarenko E.V., Pimanov S.I.* Assessment of the risk of developing gastropathy, induced by the intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs, based on international conciliation documents. *Vestnik VGMU.* 2015; 14 (5): 39–45. Russian.
4. *Karateyev A.E., Nasonova V.A.* The problem of NSAID-induced gastropathies: past and present. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2004; 1: 36–42. Russian.
5. *Scarpignato C., Hunt R.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2010; 39: 433–464.
6. *Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L.* First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Non-

steroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2908–2918.

7. *Lanza F.L., Chan F.K.L., Quigley E.M.M.* Guidelines Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 728–738.
8. *Pimanov C.I., Semenova E.V., Ruselik E.A. et al.* Risk factors and prevention of gastroduodenal ulcers induced by the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med. panorama.* 2009; 9: 104–107. Russian.

## Authors:

**Rudoy Andrei S.**, DSc, Associate Professor, Colonel of the Medical Service; The chief of chair of the Department of Military Field Therapy - Professor of Military Medical Faculty at the Educational Institution of the “Belarusian State Medical University”, 83 pr-t Dzerzhinsky, Minsk, 220116, Republic of Belarus; e-mail: andrewrudoy@gmail.com;

**Zagashvili Igor V.**, PhD., Sciences associate Professor, head of the office for the prevention of the Federal state budget institution “Advisory and diagnostic center with polyclinic” of administrative Department of the President of the Russian Federation, 3 Morskoy Prospekt, St-Peterburg, 197110, Russia Federation; profile 0000-0001-6946-5744; e-mail: izaga@yandex.ru;

**Yanul Aliaksandr N.**, Lieutenant Colonel of the Medical Service; Associate Professor of the Department of Military Field Therapy of Military Medical Faculty at the Educational Institution of the “Belarusian State Medical University”, 83 pr-t Dzerzhinsky, Minsk, 220116, Republic of Belarus; e-mail: ynul-alex@mail.ru.

## Corresponding author:

Yanul Aliaksandr, e-mail: ynul-alex@mail.ru.

## Suggested citation for this article:

*Rudoi A.S., Zagashvili I.V., Yanul A.N.* The cases of NSAID-gastropathys in presence of short-term treatment of young patients without risk factors. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (1):24-27.

## Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.36-004-085.272.036

Поступила 07.07.2017

# Оценка эффективности и безопасность применения инфузионной лекарственной формы аминокислот с разветвленной боковой цепью у пациентов с циррозом печени

Ю.Х. Мараховский, О.М. Жарская, Ю.В. Горгун, Г.А. Карасева, Д.Н. Уласевич

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

## Введение

Расшифровка молекулярных механизмов действия аминокислот с разветвленной боковой цепью (branched-chain amino acids – ВСАА) в серии публикаций по регуляции функции клеток позволила установить критические точки в этом процессе, прежде всего значение mTOR. mTOR – особая форма протеинкиназы, обнаруженная преимущественно в цитоплазме клеток и имеющая ключевое значение в обеспечении многих биологически важных процессов – от клеточной пролиферации и ангиогенеза до аутофагии. mTOR проявляет регуляторное действие преимущественно через трансляционные механизмы клеток, которые являются ответственными за синтез белка [1].

В базе публикаций Национальной библиотеки США (PubMed) имеется всего 1692 публикации, в которых значатся ключевые слова «branched-chain amino acids». При использовании дополнительных ключевых слов из категории Mesh (Therapy/Broad [filter] AND (branched [All Fields] AND chain [All Fields] AND amino [All Fields]) AND («2004/01/08» [PDate]: «2014/01/04» [PDate])) за последние 10 лет найдено 545 публикаций. Данные по терапии с применением ВСАА у человека опубликованы в 371 из 545.

За этот же промежуток времени опубликованы результаты клинических испытаний в 137 работах, а также имеются два согласительных документа. По этим данным за период 2010–2013 гг. выполнены 26 клинических испытаний по ВСАА.

Авторы из Японии сообщили, что раннее назначение ВСАА может значительно продлить выживаемость пациентов с циррозом, ожидающих пересадку печени [2].

Большинство исследований касается пероральных форм ВСАА. При этом в отношении инфузионных форм сохраняется несколько проблемных положений в клинической эффективности ВСАА.

В Республике Беларусь в 2010 г. зарегистрировано и используется готовое лекарственное средство (ГЛФ) «Гепавил» – инфузионная форма ВСАА.

## Цель исследования

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности и безопасности пострегистрационного применения инфузионной формы ВСАА (готовая лекарственная форма (ГЛФ) «Гепавил») при лечении цирроза печени (ЦП).

## Материалы и методы

**Методы выбора популяции исследования.** Популяция выбрана из 7 центров исследования. Вначале использовали метод сплошной выборки наблюдений (случаев), при которых применялся гепавил, с параллельной сплошной выборкой случаев с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), при которых были использованы другие лекарственные средства, но не применялись аминокислоты, затем проведен слу-

чайный выбор пациентов, у которых была применена инфузионная форма лекарственного средства «Гепавил», и группы без применения данного лекарственного средства.

Обследование пациентов и диагностика заболеваний соответствовали утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь клиническому протоколу обследования для данной категории пациентов.

**Формальные положения.** Исследование проведено на основе программы (протокола) исследования, утвержденной этическим комитетом Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), протокол № 3 от 25.02.2014.

Лекарственное средство назначалось в дозах, указанных в инструкции к препарату. При исследовании выполнялись положения надлежащей клинической практики, локальный национальный технический кодекс установившейся практики (ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика»).

**Методы статистического анализа.** Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программных пакетов Statistica 6.1 (серия 1203d), WinPepi, NCSS 2004.

Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные и относительные (%) значения. Для относительных значений определяли 95% доверительный интервал (95% ДИ). Соответствие распределения признака в генеральной совокупности нормальному распределению проверяли с помощью теста D'Agostino – Pearson. Для характеристики исследуемых групп в случаях нормального распределения использовали арифметическое среднее и 95% ДИ, а при распределении, отличном от нормального, – медиану и ее 95% ДИ, интерквартильный размах, минимальное и максимальное значения. Сравнение частот осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$

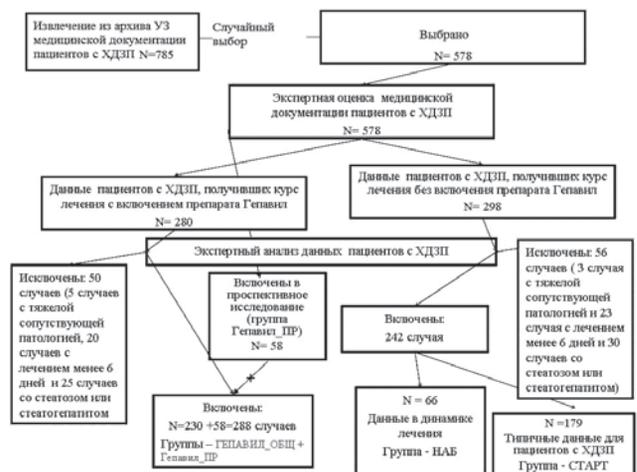


Рис. 1. Поточковая диаграмма выбора популяции исследования.

или точного критерия Фишера (в случаях, когда значение хотя бы одной из ожидаемых частот было ниже 5%). Для парного сравнения независимых групп, сформированных с нормальным характером распределения признака, применяли двусторонний t-критерий; при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Парное сравнение связанных групп осуществляли с помощью теста Вилкоксона. Множественные сравнения проводили с помощью теста Краскела – Уоллиса. Для характеристики ассоциации между признаками использовали отношение шансов (ОШ), для которого определяли 95% доверительный интервал (ДИ). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали  $p_{\text{тренд}}$  менее 0,05.

Общая схема исследования в виде потоковой диаграммы представлена на рис. 1.

### Результаты и обсуждение

Всего были получены полноценные данные о 578 случаях (наблюдениях). Для дальнейшего анализа случайным образом выбрано 245 случаев. Выделена отдельная группа с циррозом печени (ЦП), получившая лечение исследуемым препаратом – 143 случая (группа ЦП-Гепавил). Средний возраст составлял 52 года при 95% ДИ = 50,2–52,8 и значениях медианы 52 года. Средний индекс массы тела (ИМТ) – 26,8 при 95% ДИ = 25,9–27,7, медиана – 26 (95% ДИ = 25–28). Для сопоставления сформирована группа с ЦП (n = 21), в которой не применялось лекарственное средство «Гепавил» (группа ЦП-контроль). Средний возраст этой группы составил 51,7 года при 95% ДИ = 43,9–59,6 и медиане 54. Средний ИМТ – 28,7 при 95% ДИ = 25,2–32,1, медиана – 27 (95% ДИ = 25–32). Среднее значение ИМТ составляет 27,7 при 95% ДИ = 26,5–28,9.

**Оценка эффективности.** В соответствии с утвержденной программой первичными точками эффективности являлись:

- изменения в содержании альбумина в крови до и после курса лечения;
- сопоставление прогностического индекса смертельных исходов до и после курса лечения.

Вторичными точками эффективности являются изменения в гематологических показателях с акцентом на тромбоциты и гемоглобин.

Длительность инфузий ГЛФ «Гепавил» в группе ЦП-Гепавил (n = 143) оказалась следующей: средняя – 9,9 дня при 95% ДИ = 9,4–10,5 и медиане 9 дней (95% ДИ = 8–10).

По первичной точке оценки эффективности (изменения в содержании альбумина в крови до и после курса лечения):

имеется достоверная разность значений содержания альбумина в крови, при этом значения альбумина до лечения при циррозе печени (группа ЦП-Гепавил) достоверно ниже значений после лечения: среднее – 27,7 г/л (при 95% ДИ = 26,7–28,7), медиана – 28 г/л (95% ДИ = 26–29) до лечения и среднее – 35,1 г/л (при 95% ДИ = 34,1–36,1), Ме – 36 (95% ДИ = 34–38) после лечения.

Доля пациентов в общей группе ЦП-Гепавил (n = 143) со значениями альбумина 35 г/л и более до начала лечения составила 11,8%, после лечения – 52,7% ( $\chi^2 = 50,9$  при  $p_{\text{тренд}} = 0,00001$ ). Отношение шансов (Odds Ratio – OR) увеличения доли пациентов с уровнем альбумина в крови 35 г/л и более до/после проведения курса инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил» составляет 8,28 (при 95% ДИ = 4,44–15,42). Показатель NNT (NNT – number needed to treat to produce one episode of success [10]) составил 2,2 (95% ДИ = 2,0–3,4).

По вторичной точке оценки эффективности (изменения в содержании тромбоцитов в крови до и после курса лечения) имеется достоверная разность значений содержания тромбоцитов крови, при этом значения тромбоцитов до лечения при циррозе печени (группа ЦП-Гепавил) достоверно ниже значений после лечения: среднее –  $146,4 \times 10^9$  (при 95% ДИ =  $131,4 \times 10^9$ – $161,4 \times 10^9$ ), медиана –  $123 \times 10^9$  (95% ДИ =  $104 \times 10^9$ – $141 \times 10^9$ ) до лечения и среднее –  $169,4 \times 10^9$  (95% ДИ =  $151,7 \times 10^9$ – $186,9 \times 10^9$ ), Ме –  $144 \times 10^9$  (95% ДИ =  $122 \times 10^9$ – $165 \times 10^9$ ) после лечения.

**Оценка ассоциации эффектов с дозой ГЛФ «Гепавил».** В качестве условного показателя дозы использовали длительность инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил» в днях с разделением на периоды: от 6 до менее 8 дней, от 8 до менее 13, более 13 дней. Анализ проведен с применением дисперсии (ANOVA). Получены следующие результаты: по содержанию тромбоцитов в крови 6–8 дней Ме =  $125 \times 10^9$ , 8–13 дней –  $157 \times 10^9$ , более 13 –  $150 \times 10^9$ ; по содержанию альбумина в крови – 33 г/л, 34 г/л и 37 г/л соответственно. Обнаружена тенденция ( $p_{\text{тренд}} = 0,07$ ) сопряженности в содержании тромбоцитов и альбуминов с длительностью инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил».

Из группы ЦП-Гепавил были извлечены данные пациентов с циррозом стадии С (шкала Child – Pugh) – подгруппа цирроз С (ЦП-С-Гепавил), в которой всего был насчитан 61 человек (n = 61).

Длительность инфузий в этой подгруппе ГЛФ «Гепавил» была следующей: средняя – 10,2 дня при 95% ДИ = 9,4–11,0 и медиане 10 дней (95% ДИ = 9–11). Возраст пациентов 54,2 года при 95% ДИ = 51,4–56,9 и медиане 56 (95% ДИ = 50–58). В этой подгруппе по ИМТ получены следующие результаты:

Таблица 1

Описательная медианная статистика данных по уровню альбумина (г/л) в крови у пациентов подгруппы ЦП-С-Гепавил до начала лечения ГЛФ «Гепавил» и после курса лечения

Параметр	Процентиль				
	10-я	25-я	50-я (медиана)	75-я	90-я
<b>До лечения</b>					
Значение	17	23	25	30	34
95% ДИ, минимум	13	19,3	24	27,9	32
95% ДИ, максимум	20	24	27,9	32	37
<b>После курса лечения</b>					
Значение	25	30	34	39,2	40,1
95% ДИ, минимум	24	27	32	37	40
95% ДИ, максимум	28	32	37	40	42

Примечание: 10-я – десятая процентиль, 25-я – двадцать пятая процентиль и т.д.

средний – 26,8 (при 95% ДИ = 24,8–28,8), медиана – 26 (95% ДИ = 24–28). Гендерное соотношение (М/Ж: М – мужчины, Ж – женщины) было 27/34, или доля мужчин – 43% (95% ДИ = 31,5%–57,6%).

Анализ данных по уровню альбумина в крови у пациентов подгруппы ЦП-С-Гепавил до и после лечения ГЛФ «Гепавил» представлен в табл. 1.

Результаты анализа методом парного сопоставления уровня альбумина (г/л) в крови в подгруппе пациентов с циррозом С до и после лечения препаратом «Гепавил» показали следующее: имелась достоверная разность значений медиан, при этом значения альбумина до лечения достоверно ниже значений после лечения: среднее – 25,7 г/л при 95% ДИ = 24,1–27,4 и медиане (Ме) – 24,9 г/л (95% ДИ = 23,3–26,7) до лечения, среднее – 34,0 г/л при 95% ДИ = 32,5–35,5 и Ме 34 г/л (95% ДИ = 32–37) после лечения.

Анализ с применением частотных таблиц показал, что доля пациентов с уровнем альбумина в крови более 30 г/л до лечения составила 23,7% при циррозе С, после курса лечения препаратом «Гепавил» – 72,4%. При этом имеется четкий сдвиг в частоте долевых значений содержания альбумина: до лечения наибольшая доля пациентов (60%) приходится на содержание альбумина в пределах 16–28 г/л, после курса лечения – на 30–40 г/л (60%).

Для оценки NNT использовали отсекающее значение альбумина в крови 35 г/л. После лечения доля пациентов со значением альбумина 35 г/л и более составила 44,8%, до – 8,5% ( $\chi^2 = 19,847$ ,  $p_{\text{тренд}} = 0,000\ 001$ ), получено отношение шансов (Odds Ratio – OR), равное 8,78 (95% ДИ = 3,1–24,9), и NNT = 2,8 (95% ДИ = 2,0–5,1). Также имеются доказательства достоверно более частой встречаемости уровня альбумина в крови 35 г/л и более после курса лечения ГЛФ «Гепавил»: 23,7% до лечения против 72,4% после курса лечения препаратом «Гепавил».

Оценка корреляции содержания альбумина в крови с дозой ГЛФ «Гепавил». В качестве показателя дозы использовали длительность инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил» в днях и регрессионную модель анализа данных. Результаты регрессионного анализа (простая модель регрессии) корреляции дозы ГЛФ «Гепавил» и уровня альбумина крови после курса лечения позволили установить достоверную корреляцию между уровнем альбумина в крови и длительностью инфузионного курса (в днях) ГЛФ «Гепавил». С использованием линейной модели регрессии проведен расчет прогноза уровня альбумина в крови при разной длительности курса инфузионной терапии. Полученные результаты позволили установить минимально

необходимую длительность (в днях) инфузий ГЛФ «Гепавил» для достижения значений альбумина в крови более 35 г/л: 12 дней по 800 мл ГЛФ «Гепавил» достаточны для достижения у пациентов с циррозом С содержания альбумина в крови, равного 36,2 г/л, при 95% ДИ = 35,9 г/л–36,4 г/л.

Расчет прогностического индекса смерти у пациентов до и после лечения ГЛФ «Гепавил» в подгруппе цирроз-С. Был использован прогностический индекс вероятности смертельного исхода в течение 1 года [11]. До начала лечения в подгруппе из 61 пациента с циррозом печени С число лиц с индексом более 25% составило 50 пациентов (82,0% при 95% ДИ = 70,0%–90,6%), после лечения таких пациентов осталось 32 (52,5% при 95% ДИ = 39,3%–65,4%). Анализ по частотным таблицам показал, что лечение достоверно уменьшает частоту встречаемости (долю в %) пациентов (цирроз-С) с прогностическим индексом смертельного исхода более 25% в течение года. При этом отношение шанса (Odds Ratio – OR) уменьшения прогностической частоты встречаемости смертельных исходов составляет 4,5 (95% ДИ = 1,7–10,4) (при  $p = 0,012$ ), то есть лечение гепавилом уменьшает в 4,5 раза частоту высокого риска смерти (более 25%) при циррозе-С.

Оценка значений тромбоцитов в крови у пациентов с циррозом-С до и после лечения. Существенное значение при циррозе печени имеет уровень тромбоцитов (число клеток в литре), поскольку он является у таких пациентов фактором риска развития кровотечений. Проведена дополнительная оценка эффекта инфузий ГЛФ «Гепавил» на уровень тромбоцитов в крови у пациентов с циррозом-С.

В табл. 2 представлены результаты статистического анализа уровня тромбоцитов крови у пациентов подгруппы ЦП-С-Гепавил.

Для сопоставления данных применен тест Вилкоксона (Wilcoxon Signed-Rank Test for Difference in Medians). Результаты показывают достоверную разность медианных значений по простой и уточненной аппроксимации: нулевая гипотеза (H0) отсутствия разности отвергается с трендом  $p = 0,003$  при простой и  $p = 0,044$  при уточненной аппроксимации, с мощностью 0,77 ( $\text{Alpha} = 0,05$ ).

Доля пациентов с уровнем тромбоцитов в крови 150 (нижнее референтное значение) и более в подгруппе цирроз-С составила до начала лечения 25,4%, после курса лечения препаратом «Гепавил» – 42,6%. Сопоставление по частотным таблицам показало следующие результаты:  $p_{\text{тренд}} = 0,042$ ,  $\chi^2 = 3,724$ , OR = 2,18 при 95% ДИ = 1,04–4,59. Таким образом, при циррозе-С лечение ГЛФ «Гепавил» достоверно увеличивает содержание

Таблица 2

Описательная медианная статистика данных по содержанию тромбоцитов в крови подгруппы ЦП-С-Гепавил до назначения ГЛФ «Гепавил», процентильные значения

Параметр	Процентиль				
	10-я	25-я	50-я (медиана)	75-я	90-я
<b>До лечения</b>					
Значение, $\times 10^9$ /л	59	81	105	165	267
95% ДИ, минимум, $\times 10^9$ /л	37	68,8	90	137	196
95% ДИ, максимум, $\times 10^9$ /л	70	90	137	221	361
<b>После курса лечения</b>					
Значение, $\times 10^9$ /л	59,95	96,5	128	192,25	301,5
95% ДИ, минимум, $\times 10^9$ /л	34	65	107	160	212
95% ДИ, максимум, $\times 10^9$ /л	80	108	160	225	352

тромбоцитов в крови и долю пациентов с уровнем тромбоцитов  $150 \times 10^9/\text{л}$  и более, при этом шанс увеличения уровня тромбоцитов составляет 2,2.

**Сопоставление реакции на инфузии при циррозе С и В разной степени тяжести.** Подгруппа цирроз-В была представлена 58 случаями. Длительность инфузий ГЛФ «Гепавил» оказалась следующей: средняя – 10,2 дня при 95% ДИ = 9,2–11,0 и медиане 9 дней (95% ДИ = 8–11). Возраст пациентов – 49,6 года (при 95% ДИ = 46,7–52,5), медиана – 50 (95% ДИ = 48–54).

Сопоставление возраста показывает достоверное различие с подгруппой цирроз-С, то есть по возрасту эти группы гетерогенны, и требуется учет возраста при сопоставлении этих групп, что и проведено с применением дисперсионного анализа (MANOVA).

Полученные результаты дисперсионного анализа доказывают отсутствие достоверного влияния возраста пациентов на содержание альбумина в крови до начала лечения ( $r_{\text{тренд}} = 0,77$ ) и после курса инфузионной терапии ( $r_{\text{тренд}} = 0,55$ ). При этом, как и ожидалось, установлено, что степень тяжести цирроза печени достоверно ( $r_{\text{тренд}} = 0,0009$ ) сопряжена с уровнем альбумина в крови до начала лечения: среднее при циррозе-В – 29,5 г/л (95% ДИ = 28,0 г/л–31,0 г/л), при циррозе-С – 25,8 г/л (95% ДИ = 24,1 г/л–27,4 г/л), однако после инфузионной терапии такая сопряженность теряется,  $r_{\text{тренд}} = 0,13$ : среднее при циррозе-В – 35,6 г/л (95% ДИ = 34,1–37,2), при циррозе-С – 34,0 г/л (95% ДИ = 32,5–35,5).

Более того, уровень альбумина в крови при циррозе-В после инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил» достоверно повышается: до лечения 29,5 г/л (95% ДИ = 28,0–31,0), а после лечения 35,6 г/л (95% ДИ = 34,1 г/л–37,2 г/л;  $\chi^2 = 19,783$ ,  $r_{\text{тренд}} = 0,000001$ ). Частота (% от всех) случаев в подгруппе цирроз-В с уровнем альбумина в крови 35 г/л и выше до лечения составила 15,0%, после инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил» – 56,9%, ОР повышения альбумина при лечении ГЛФ «Гепавил» – 7,41 (95% ДИ = 2,9–18,7), NNT – 2,4 (95% ДИ = 1,7–4,5).

ОР повышения альбумина в крови при сопоставлении степени цирроза-В и цирроза-С показало значение 1,62 при 95% ДИ = 0,77–3,44 и  $r_{\text{тренд}} = 0,073$ , то есть не обнаружено достоверности отличий в значениях отношения шансов.

**Сопоставление подгруппы цирроза алкогольной этиологии с подгруппой цирроза неалкогольной этиологии.** Для выделения группы алкогольного цирроза использовали расчет индекса ANI, и при значениях индекса 5,0 и более выбрали случаи с циррозом, которые были сгруппированы в подгруппу ЦП-Гепавил-Ал ( $n = 40$ ). Пациенты с циррозом с индексом минус 5 и менее были отнесены в подгруппу неалкогольного цирроза – ЦП-Гепавил-НеАл ( $n = 36$ ).

Сопоставление по возрасту не выявило достоверных отличий между подгруппой ЦП-Гепавил-Ал в сравнении с подгруппой ЦП-Гепавил-НеАл. Средний возраст составил 52,7 года при 95% ДИ = 48,9–56,7, медиана – 50,5 (95% ДИ = 48–58) против 55,8 года (при 95% ДИ = 51,9–59,8), медиана – 57 (95% ДИ = 50–61). Длительность курса инфузий ГЛФ «Гепавил» в подгруппе ЦП-Гепавил-Ал средняя – 10,5 дня при 95% ДИ = 9,5–11,6, медиана – 10 (95% ДИ = 8–12), в подгруппе ЦП-Гепавил-НеАл средняя длительность 9,2 дня при 95% ДИ = 8,0–10,3, медиана – 8 (95% ДИ = 7–9). Длительность курса инфузий достоверно более продолжительная при алкогольном циррозе (подгруппа ЦП-Гепавил-Ал против ЦП-Гепавил-НеАл): по средним значениям  $r_{\text{тренд}} = 0,046$ , мощность (Power/Alpha) = 0,05, по тесту Вилкоксона для значений медиан (Wilcoxon Rank – Sum Test for Difference in Medians)  $r_{\text{тренд}} = 0,02$ , Z-value = –1,9802.

Не обнаружено достоверных отличий в значениях ИМТ и гендерном соотношении. Таким образом, эти подгруппы являются гомогенными по базовым характеристикам.

Сопоставление уровня альбумина в крови до лечения ГЛФ «Гепавил» достоверных отличий в данных подгруппах не выявило:  $r_{\text{тренд}} = 0,07$  для средних значений и 0,6 – для значений медиан.

Сопоставление уровня альбумина в крови после инфузий ГЛФ «Гепавил» достоверных отличий между группами также не выявило:  $r_{\text{тренд}} = 0,2$  для средних значений, и  $r_{\text{тренд}} = 0,3$  для значений медиан.

Сопоставление частоты встречаемости значений альбумина в крови 35 г/л и выше в подгруппе неалкогольного цирроза (ЦП-Гепавил-НеАл) дало следующие результаты: до начала лечения – 11,8%, через 10 дней инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил» – 47,1% ( $r_{\text{тренд}} = 0,003$ ). Отношение шансов частоты более высоких значений альбумина после курса лечения ГЛФ «Гепавил» составило 6,67 (95% ДИ = 1,96–22,7). Показатель NNT равен 2,2 (95% ДИ = 1,8–7,8).

Аналогичный анализ для подгруппы алкогольного цирроза (ЦП-Гепавил-Ал) показал следующие результаты: до лечения – 7,5%, после лечения – 53,9% ( $r_{\text{тренд}} = 0,00001$ ). Отношение шансов (OR) для лечения ГЛФ «Гепавил» с целью повышения альбумина в крови составило 14,4 (95% ДИ = 3,9–53,7). Показатель NNT равен 2,2 (95% ДИ = 1,6–4,0). Сопоставление полученных результатов показывает одинаковую эффективность ГЛФ «Гепавил» при алкогольном и неалкогольном циррозе-С.

**Анализ эффективности гепавила при циррозе-С, осложненном асцитом.** Дополнительно проведен анализ эффективности ГЛФ «Гепавил» при циррозе-С, осложненном асцитом. Для этого сформирована подгруппа цирроза-С с асцитом ( $n = 29$ ).

Таблица 3

Описательная статистика значений общего белка, альбумина и тромбоцитов в крови в подгруппе цирроза-С, осложненного асцитом, до и после курса лечения ГЛФ «Гепавил»

	N – число набл.	Средн.	ДИ –95,0%	ДИ +95,0%	Me	Процентиль		Дисперсия	Станд. отклонение	Станд. ошибка
						10-я	90-я			
Тромбоциты до	8	57,2	20,7	93,6	28,5	7,0	81,0	832,5	3,9	7,8
Тромбоциты после	6	133,5	5,2	71,8	07,5	4,1	87,0	011,3	4,9	18,6
Альбумин до	9	3,5	0,9	6,1	4,0	4,0	4,0	7,7	6,9	1,3
Альбумин после	8	3,5	1,2	5,9	4,0	5,0	0,0	6,5	6,0	1,1
Белок до	9	67,1	62,7	71,4	66,0	49,9	84,40	131,5	11,5	2,1
Белок после	3	64,4	60,6	68,2	64,1	53,7	75,1	79,0	8,9	1,8

Длительность инфузий ГЛФ «Гепавил» оказалась следующей: средняя – 9,9 дня при 95% ДИ = 8,8–10,9 и Me = 10 дней (95% ДИ = 6–14). Возраст пациентов составил 53,4 года (95% ДИ = 49,1–57,7), Me – 56 (95% ДИ = 38–68).

Результаты анализа значений общего белка, альбумина и тромбоцитов в крови представлены в табл. 3.

**Примечание:** достоверных отличий значений уровня тромбоцитов ( $p_{\text{тренд}} = 0,05$ ) и общего белка ( $p_{\text{тренд}} = 0,7$ ) не выявлено. Обнаружены достоверные отличия в содержании альбумина в крови:  $p_{\text{тренд}} = 0,000\ 02$  для средних значений и  $p_{\text{тренд}} = 0,0007$  для значений медиан.

Полученные результаты (табл. 3) показывают достоверное увеличение содержания альбумина в крови после инфузионной терапии ГЛФ «Гепавил»: до лечения среднее 23,5 г/л (95% ДИ = 20,9–26,1) и Me = 24 г/л (95% ДИ = 20–25), после лечения среднее 33,5 г/л (95% ДИ = 31,2–35,9) и Me = 34 г/л (95% ДИ = 29–37).

Доля пациентов с альбумином 35 г/л и более до лечения составила 6,9%, после лечения – 46,4%,  $\chi^2 = 28$ ,  $p_{\text{тренд}} = 0,000\ 04$ , OR = 11,7 (95% ДИ = 2,4–57,3), NNT = 2,5 (95% ДИ = 1,7–7,0).

**Оценка безопасности и переносимости.** Оценка безопасности по регистрации клинических проявлений обнаружила одну неблагоприятную реакцию легкой степени у 230 пациентов, полностью прошедших курс лечения препаратом «Гепавил», в виде ощущения тошноты и горечи во рту, которая не потребовала проведения дополнительного лечения или исключения пациента из курса лечения препаратом «Гепавил». Частота таких легких неблагоприятных реакций по клинической оценке составила 0,04% (95% ДИ = 0,00–0,2%), то есть может быть отнесена к очень редким неблагоприятным реакциям. Общеврачебная оценка безопасности препарата «Гепавил»: в 90% случаев (95% ДИ = 85,4–93,6) отмечено улучшение общего самочувствия пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, включая цирроз. ГЛФ «Гепавил», по полученным данным безопасности, может быть отнесен к высоко безопасным и хорошо переносимым препаратам.

Оценка безопасности по регистрации лабораторно-биохимических данных при циррозе печени не имеет стандартного подхода. В данной работе был использован статистический принцип оценки с отсекающими значениями на уровне 10-й или 90-й перцентилей, рассчитанных в группе до начала лечения ( $n = 143$ ).

Формула оценки неблагоприятных явлений (НЯ) по показателям гемоглобина и эритроцитов в крови: если значение индивидуального наблюдения (у пациента) до лечения было выше 10-й перцентили для данной группы, а после лечения это значение стало ниже 10-й перцентили для группы до начала лечения, то данное наблюдение рассматривается как неблагоприятное явление (НЯ) в ответ на инфузию ГЛФ «Гепавил».

Для эритроцитов 10-я перцентиль до лечения составил  $2,3 \times 10^9$ . После лечения было зарегистрировано 3 наблюдения (пациента) со значениями эритроцитов выше  $2,3 \times 10^9$  до лечения и ниже  $2,3 \times 10^9$  после лечения. Частота НЯ со снижением эритроцитов составила 2,1% (95% ДИ = 0,4–6,1). Для гемоглобина 10-я перцентиль до лечения составила 77. После лечения было зарегистрировано 2 наблюдения (пациента) со значениями эритроцитов выше 77 г/л до лечения и ниже 77 г/л после лечения. Частота НЯ со снижением гемоглобина составила 1,4% (95% ДИ = 0,2%–4,9%).

Формула оценки НЯ по показателям АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерина, мочевины билирубина крови: если значение индивидуального наблюдения (у пациента) до лечения было ниже 90-й перцентили для данной группы, а после лечения это значение стало выше значения 90-й перцентили до начала лечения, то данное наблюдение рассматривается как неблагоприятное явление (НЯ) в ответ на инфузию ГЛФ «Гепавил».

Для АСТ 90-я перцентиль до лечения составила 186 ед./л. После лечения было зарегистрировано 1 наблюдение (пациент) со значениями АСТ ниже 186 ед./л до лечения и выше 186 ед./л после лечения. Частота НЯ с повышением АСТ составила 0,7% (95% ДИ = 0,02%–3,8%). Для АЛТ 90-я перцентиль до лечения составила 150 ед./л. Для АЛТ не зарегистрировано НЯ. Для ГГТ 90-я перцентиль до лечения составила 904 ед./л. Для ГГТ не зарегистрировано НЯ. Для холестерина 90-я перцентиль до лечения составила 6,8 ммоль/л. Для холестерина не зарегистрировано НЯ. Для ЩФ 90-я перцентиль до лечения составил 595 ед./л. Для ЩФ не зарегистрировано НЯ. Для мочевины 90-я перцентиль до лечения составила 13,1 ммоль/л. После лечения было зарегистрировано 1 наблюдение (пациент) со значениями содержания мочевины ниже 13,1 ммоль/л до лечения и выше 13,1 ммоль/л после лечения. Частота НЯ с повышением мочевины составила 0,7% (95% ДИ = 0,02%–3,83%). Для глюкозы 90-я перцентиль до лечения составила 7,5 ммоль/л. После лечения было зарегистрировано 1 наблюдение (пациента) со значениями глюкозы ниже 7,5 ммоль/л до лечения и выше 7,5 ммоль/л после лечения. Частота НЯ с повышением глюкозы составила 0,7% (95% ДИ = 0,02%–3,8%). Для креатинина 90-я перцентиль до лечения составила 100,1 мкмоль/л. После лечения было зарегистрировано 2 наблюдения (пациента) со значениями креатинина ниже 100,1 мкмоль/л до лечения и выше 100,1 мкмоль/л после лечения. Частота НЯ с повышением креатинина составила 1,4% (95% ДИ = 0,2%–4,9%). Для билирубина 90-я перцентиль до лечения составила 7,5 мкмоль/л. После лечения было зарегистрировано 1 наблюдение (пациент) со значениями билирубина ниже 7,5 мкмоль/л до лечения и выше 7,5 мкмоль/л после лечения. Частота НЯ с повышением билирубина составила 0,7% (95% ДИ = 0,02%–3,83%).

Всего были определены НЯ: по клинической оценке у одного пациента, по лабораторно-биохимическим показателям – у 9 пациентов. Общая частота (доля в % от всех случаев) НЯ составила 7,0% (95% ДИ = 3,4%–12,5%).

Проведен расчет NNT (number needed to treat to produce one episode of harm): в контрольной группе цирроза (без инфузий ГЛФ «Гепавил») у 3 пациентов из 21 зарегистрированы НЯ, в группе цирроза с применением инфузий ГЛФ «Гепавил» – у 10 из 143. Расчеты показали следующее: абсолютный риск НЯ составил 0,07 и NNT – 13,7 (95% ДИ = 3–¥), при этом OR 0,45 (95% ДИ = 0,1–1,7) и статистически не значимо. По отношению шансов (OR) развития НЯ достоверных отличий группы цирроза печени, получавшей ГЛФ «Гепавил», по сравнению с группой цирроза без лечения ГЛФ «Гепавил» не обнаружено.

Дополнительный анализ группы пациентов с НЯ ( $n = 10$ ) показал следующие особенности: в большинстве случаев НЯ отмечены при циррозе-С – у 8 из 10 пациентов, и при наличии напряженного асцита у 5 из 8 пациентов. Эта группа отличалась большим возрастом: средний – 57 лет (95% ДИ = 51–63), Me = 59 (95% ДИ = 48–63). Других отличий не выявлено, включая наличие положительной реакции на уровень альбумина в крови.

### Обсуждение

В публикациях в Европе и Северной Америке, касающихся ВСАА, в качестве обычной мишени для оценки их клинического значения указывается печеночная энцефалопатия (ПЭ). В то же время в публикациях японских авторов акцент делается прежде всего на влияние ВСАА на уровень альбумина в крови. Более того, в Японии опыт использования ВСАА в качестве лекарственных средств является традиционным. Первые лекарственные средства на основе ВСАА зарегистрированы в Японии в 1995 г., в настоящее время именно в Японии заре-

гистрированы 9 вариантов лекарственных средств на основе ВСАА, два из которых являются брендовыми (Aminopleban и Livact), остальные рассматриваются как дженерики. В США в качестве лекарственного средства на основе ВСАА зарегистрирована только инфузионная форма – Branchamin. Формы для приема внутрь в США и Европейских странах рассматриваются как нутрицевтики. Естественно, что более качественные клинические исследования по ВСАА относятся к их лекарственным формам и опубликованы авторами из Японии, Китая и Кореи.

Учитывая существенное значение публикаций авторов из Японии, проведено суммирование результатов этих публикаций. Всего оценено 19 публикаций. Применение ВСАА было осуществлено у 2106 пациентов с циррозом и у 454 пациентов с раком печени с хорошими положительными результатами [3–9]. Акцент в большинстве (в 10 из 19) этих исследований сделан на повышение уровня альбумина в крови при лечении препаратами на основе ВСАА.

В представленном исследовании также сделан акцент на альбумин в крови. Повышение уровня альбумина обнаружено при циррозе печени, причем этот эффект выявлен при тяжелой форме цирроза (цирроз-С), имеющей неблагоприятный прогноз по смертельным исходам при алкогольном и неалкогольном циррозе, а также при циррозе, осложненном асцитом.

Как следует из полученных результатов, пациенты с циррозом печени характеризуются экстремально низкими уровнями альбумина, особенно при циррозе-С, осложненном асцитом (23,5 г/л). Подчеркнем, что такие низкие значения альбумина рассматриваются, с одной стороны, как показатель мальнутриции, с другой стороны, как показатель степени тяжести поражения печени. Действительно, с низкими значениями альбумина крови связывают повышенный риск смертельных исходов. Однако попытки доказательно оценить инфузии альбумина при заболеваниях печени не увенчались успехом. Более того, имеются исследования, показывающие отрицательное влияние инфузий альбумина на результаты лечения пациентов с циррозом печени. Именно такие публикации способствовали формированию следующей парадигмы: при белковой intolerance у пациентов с заболеваниями печени (обычно при циррозе) можно использовать незаменимые разветвленные аминокислоты (ВСАА). Такое осторожно скептическое представление четко просматривается в рекомендациях Американского и Европейского обществ по заболеваниям печени. В отличие от этих рекомендаций национальные рекомендации по заболеваниям печени в Японии [10] содержат однозначную позицию – ВСАА должны назначаться при низких уровнях альбумина крови (35 г/л и менее) у пациентов с заболеваниями печени, и обосновывают эту позицию данными о повышении выживаемости пациентов с циррозом печени.

В данном клиническом исследовании показано, что инфузии ВСАА (препарат «Гепавил») значительно уменьшают прогностический индекс смертельного исхода при циррозе-С, что соответствует представлениям японских авторов.

Более того, результаты этого исследования доказывают, что при циррозе печени лекарственное средство «Гепавил» (инфузионная форма разветвленных аминокислот) по показателю уровня альбумина в крови и NNT можно оценить как

высокоэффективное. Эффективность ГЛФ «Гепавил» по повышению уровня альбумина крови отмечена при алкогольной природе цирроза печени, что имеет существенное практическое значение в силу социальной значимости таких форм заболеваний печени.

Оценка 10 основных публикаций по внутривенному введению ВСАА позволяет подсчитать общее число пациентов, получивших ВСАА (1231 пациент), однако в этих публикациях не был сделан четкий акцент на уровень альбумина в крови.

#### Заключение

Установлена высокая эффективность инфузий ВСАА при циррозе печени в отношении уровня альбумина крови. Показатель NNT составил 2,2 (95% ДИ = 2,0–3,4). Доказано, что при циррозе класса С инфузии ВСАА уменьшают прогностическую частоту смертельных исходов, ОР составляет 4,5 (95% ДИ = 1,7–10,4) (при  $p = 0,012$ ). Значения тромбоцитов крови до лечения при циррозе печени достоверно ниже значений после лечения. Частота легких неблагоприятных явлений (реакций) по клинической оценке и лабораторно-биохимическим показателям составила 7,0% (95% ДИ = 3,4%–12,5%). NNH (number needed to treat to produce one episode of harm) – 13,7 (95% ДИ = 3,3–∞). ОР развития неблагоприятных явлений достоверно не отличается между группами ЦП, пациенты которых получали лечение ВСАА, в сравнении с группой ЦП без такого лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kimball S.R., Jefferson L.S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 500–507.
2. Muto Y. et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 705–713.
3. Sato S. Clinical comparison of branched chain amino acid (l-Leucine, l-Isoleucine, l-Valine) granules and oral nutrition for hepatic insufficiency in patients with decompensated liver cirrhosis (LIV-EN study). *Hepatol. Res.* 2005; 31: 232–240.
4. Kobayashi M. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J. Gastroenterol.* 2008; 43: 63–70.
5. Kawamura E. et al. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for preliver transplant status. *Liver Transpl.* 2009; 15: 790–797.
6. Togo S. Usefulness of granular BCAA after hepatectomy for liver cancer complicated with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2005; 21: 480–486.
7. Meng W.C. Prospective randomized control study on the effect of branched chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1999; 69: 811–815.
8. Kuroda H. Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 1550–1555.
9. Poon R.T. et al. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 779–788.
10. Suzuki K. For the Japanese Nutritional Study Group for Liver Cirrhosis 2008. Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 2012; 42: 621–626.

**Аннотация**

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность пострегистрационного применения инфузионной формы аминокислот с разветвленной боковой цепью (ВСАА) (готовая лекарственная форма (ГЛФ) «Гепавил») при лечении цирроза печени (ЦП).

**Материалы и методы.** Применялся метод сплошной выборки наблюдений (случаев), при которых был использован гепавил, с параллельной сплошной выборкой случаев с ХДЗП, при которых были использованы другие лекарственные средства, но не применялись аминокислоты, с последующей случайной выборкой групп для анализа. Протокол (программа) исследования утвержден этическим комитетом.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программных пакетов Statistica 6.1 (серия 1203d), WinPepi, NCSS 2004.

**Результаты.** По группе цирроза печени ( $N = 143$ ) имеется достоверная разность значений содержания альбумина крови: среднее – 27,7 г/л (95% ДИ = 26,7–28,7), медиана – 28 (95% ДИ = 26–29) до лечения, и среднее – 35,1 г/л (95% ДИ = 34,1 г/л–36,1 г/л), медиана (Ме) – 36 (95% ДИ = 34–38) после лечения. ОР увеличения доли пациентов с уровнем альбумина крови 35 г/л и более до/после проведения курса инфузионной терапии ВСАА составляет 8,28 при 95% ДИ = 4,44–15,42. Показатель NNT составил 2,2 (95% ДИ = 2,0–3,4). ОР более частой встречаемости альбумина крови 35 г/л и более после лечения при циррозе-В составляет 7,41 (95% ДИ = 2,9–18,7), циррозе-С – 8,78 (95% ДИ = 3,1–24,9), циррозе-С с асцитом – 11,7 (95% ДИ = 12,4–57,3), алкогольном циррозе-С – 14,4 (95% ДИ = 3,9–53,7), неалкогольном циррозе-С – 6,67 (95% ДИ = 1,96–22,7).

При циррозе-С лечение достоверно уменьшает частоту встречаемости (долю в %) пациентов с высоким прогностическим индексом смертельного исхода в течение года: ОР составляет 4,5 (95% ДИ = 1,7–10,4),  $p = 0,012$ .

Имеется достоверная разность значений содержания тромбоцитов крови (вторичная точка эффективности): до лечения среднее составляло  $146,4 \times 10^9$  (95% ДИ =  $131,4 \times 10^9$ – $161,4 \times 10^9$ ), медиана –  $123 \times 10^9$  (95% ДИ =  $104 \times 10^9$ – $141 \times 10^9$ ), после лечения среднее –  $169,4 \times 10^9$  (95% ДИ =  $151,7 \times 10^9$ – $186,9 \times 10^9$ ), Ме –  $144 \times 10^9$  (95% ДИ =  $122 \times 10^9$ – $165 \times 10^9$ ).

Суммарная частота легких неблагоприятных явлений (реакций) составила 7,0% (95% ДИ = 3,4%–12,5%), абсолютный риск неблагоприятных явлений (реакций) составил 0,07 и NNT – 13,7 (95% ДИ = 3,3–∞), при этом ОР статистически не значим – 0,45 (95% ДИ = 0,1–1,7). По ОР развития неблагоприятных явлений достоверных отличий группы цирроза печени, пациенты которой получали лечение ВСАА, в сравнении с группой без лечения не обнаружено.

**Заключение.** Установлена высокая эффективность инфузий ВСАА при циррозе печени по содержанию альбумина крови. Показатель NNT составил 2,2 (95% ДИ = 2,0–3,4). Доказано, что при циррозе-С инфузии ВСАА уменьшают прогно-

стическую частоту смертельных исходов, ОР составляет 4,5 (95% ДИ = 1,7–10,4) (при  $p = 0,012$ ). Значения тромбоцитов крови до лечения при циррозе печени достоверно ниже значений после лечения. Частота легких неблагоприятных явлений (реакций) по клинической оценке и лабораторно-биохимическим показателям составила 7,0% (95% ДИ = 3,4–12,5) и NNT = 13,7 (95% ДИ = 3,3–∞). ОР развития неблагоприятных явлений достоверно не отличается между группами ЦП, получавшими и не получавшими лечение ВСАА.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, аминокислоты с разветвленной боковой цепью (ВСАА), цирроз печени.

**Сведения об авторах:**

**Мараховский Юрий Харитонович**, д.м.н., профессор клинической медицины, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; ID: orcid.org/0000-0001-7327-7762; e-mail: marakhouski@yahoo.co.uk;

**Жарская Ольга Марьяновна**, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; ID: orcid.org/0000-0002-3511-0707; e-mail: olga\_km@mail.ru;

**Горгун Юлия Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; ID: orcid.org/0000-0002-4595-9659; e-mail: julia.gorgun@mail.ru;

**Карасева Галина Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; ID: orcid.org/0000-0002-0819-8301; e-mail: he11ena@list.ru;

**Уласевич Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3-3, Минск, 220013, Республика Беларусь; ID: orcid.org/0000-0001-9743-8364; e-mail: Helen6808@mail.ru;

**Для контактов:**

Мараховский Юрий Харитонович, e-mail: marakhouski@yahoo.co.uk.

**Как цитировать:**

Мараховский Ю.Х., Жарская О.М., Горгун Ю.В., Карасева Г.А., Уласевич Д.Н. Оценка эффективности и безопасности применения инфузионной лекарственной формы аминокислот с разветвленной боковой цепью у пациентов с циррозом печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (1):28-35.

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информация об источниках финансирования:**

Исследование выполнено в рамках утвержденной научно-исследовательской разработки «Разработка вариантов рациональной фармакотерапии основных социально и демографически значимых заболеваний органов пищеварения у взрослых», госрегистрация № 20130896.

Received 07.07.2017

# Efficacy and safety evaluation of branched-chain amino acids' infusion form in the liver cirrhosis

Y. Marakhouski, O. Zharskaya, J. Gorgun, G. Karaseva, D. Ulasevich

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

**Aim of the study:** branched-chain amino acids' (BCAA) efficacy and safety evaluation in intravenous infusion form (registered drug «Hepavil») at the post-marketing application for liver cirrhosis (LC) treatment.

**Materials and methods.** Continuous sampling method applied for the cases at which Hepavil was used, with parallel continuous sampling of cases with chronic liver disease, in which other drugs were used, but no amino acids, followed by random sampling of the groups for analysis. Study protocol (program) was approved by the ethical committee. Data statistical processing was carried out using the software packages Statistica 6.1 (series 1203d), WinPepi, NCSS 2004.

**Results.** There was a significant difference in the blood albumin levels in the liver cirrhosis group (LC) (N = 143): mean – 27.7 g/l (95% CI = 26.7–28.7), median – 28 (95% CI = 26–29) before treatment and an average of 35.1 g/l (95% CI = 34.1–36.1), median (Me) 36 (95% CI = 34–38) after treatment. OR increase in the proportion of patients with a blood albumin level of 35 g/l and more before / after the BCAA infusion therapy course is 8.28 at 95% CI = 4.44–15.42. The NNT was 2.2 (95% CI = 2.0–3.4). OR of the more frequent occurrence of blood albumin 35 g/l and higher after treatment with cirrhosis-B patients was 7.41 (95% CI = 2.9–18.7), with cirrhosis-C – 8.78 (95% CI = 3.1–24.9), with cirrhosis-C and ascites – 11.7 (95% D = 12.4–57.3), alcoholic cirrhosis-C – 14.4 (95% CI = 3.9–53.7), non-alcoholic cirrhosis-C – 6.67 (95% CI = 1.96–22.7). Hepavil treatment significantly reduced the patients' incidence (in %) of a high prognostic per year mortality outcome index in patients with cirrhosis C: OR 4.5 (95% CI = 1.7–10.4) (for p = 0.012).

There was a significant difference in blood platelet counts (secondary efficacy point): before treatment, mean was  $146.4 \times 10^9$  (95% CI = 131.4–161.4), median (Me) –  $123 \times 10^9$  (95% CI = 104–141) and after treatment mean was  $169.4 \times 10^9$  (95% CI = 151.7–186.9), Me –  $144 \times 10^9$  (95% CI = 122–165). The total incidence of mild adverse events (reactions) was 7.0% (95% CI = 3.4–12.5), the absolute risk of adverse events (reactions) was 0.07 and NNH – 13.7 (95% CI = 3.3–∞), while OR was statistically insignificant – 0.45 (95% CI = 0.1–1.7). There were no significant differences in OR of adverse events in the group of liver cirrhosis treated with BCAA in comparison with the group without treatment.

**Conclusion.** BCAA infusions in liver cirrhosis demonstrated high efficacy on the blood albumin's level. The NNT was 2.2 (95% CI = 2.0–3.4). Treatment with BCAA significantly reduced the patients' with cirrhosis C incidence (in %) of a high prognostic per year mortality outcome index: OR is 4.5 (95% CI = 1.7–10.4)

(for p = 0.012). Values of blood platelets before treatment were significantly lower than after treatment in patients with liver cirrhosis. The incidence of mild adverse events (reactions) according to clinical evaluation and laboratory-biochemical indicators was 7.0% (95% CI = 3.4–12.5) and NNH = 13.7 (95% CI = 3.3–∞). OR of adverse events' development was not significantly different between LC treated groups, compared with the LC group without Hepavil treatment.

**Keywords:** clinical study, branched-chain amino acids (BCAA), liver cirrhosis.

## References

Presented above.

## Authors:

**Marakhouski Yury**, DSc, Professor of Clinical Medicine, Head of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3-3 Brovki st., Minsk, 220013, Belarus; ID:orcid.org/0000-0001-7327-7762; Scopus Author ID: 34872755100; Researcher ID: M-7128-2015; e-mail: marakhouski@yahoo.co.uk;

**Zharskaya Olga**, PhD, Assistant of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3-3 Brovki st., Minsk, 220013, Belarus; ID:orcid.org/0000-0002-3511-0707; e-mail: olga\_km@mail.ru;

**Gorgun Julia**, DSc, Professor of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; ID:orcid.org/0000-0002-4595-9659; e-mail: julia.gorgun@mail.ru;

**Karaseva Galina**, PhD, Associate Professor of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; ID:orcid.org/0000-0002-0819-8301; e-mail: he11ena@list.ru;

**Ulasevich Dmitry**, PhD, Associate Professor of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; ID:orcid.org/0000-0001-9743-8364; e-mail: Helen6808@mail.ru.

## Corresponding author:

Yury Marakhouski, e-mail: marakhouski@yahoo.co.uk

## Suggested citation for this article:

Marakhouski Y., Zharskaya O., Gorgun J., Karaseva G., Ulasevich D. Efficacy and safety evaluation of branched-chain amino acids' infusion form in the liver cirrhosis. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2018; (1):28-35.

## Conflicts of Interest:

The authors declare no conflicts of interest.

## Funding:

The research was carried out within the framework of the approved research project «Development of rational pharmacotherapy options for basic socially and demographically significant diseases of the digestive system in adults», state registration No. 20130896.

УДК 616.345–002:612.015(476)

Поступила 09.07.2017

## Изменение экспрессии посттрансляционных модификаций $\alpha$ -тубулина в слизистой оболочке толстой кишки при хронических воспалительных заболеваниях

К.Г. Рукша<sup>1</sup>, П.А. Перевозчиков<sup>1</sup>, М.Ю. Малько<sup>2</sup>, П.Г. Киселев<sup>1</sup>, Ю.В. Горгун<sup>3</sup>, А.С. Портянко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова; <sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет; <sup>3</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

### Введение

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), на сегодняшний день являются актуальной социально значимой проблемой, поскольку данная группа заболеваний чаще всего поражает пациентов молодого возраста и сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов и развитием осложнений, требующих интенсивной терапии и хирургического лечения и приводящих к инвалидизации. По данным официальной статистической отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, распространенность ХВЗК в 2012 году составляла 20,8 случаев ЯК и 4,5 случая БК на 100 тысяч населения. У пациентов с ХВЗК риск злокачественного роста в толстой кишке в 2–4 раза превышает общепопуляционный, причем колоректальный рак развивается в более раннем возрасте [1].

С морфологической точки зрения при ХВЗК наблюдаются как алтернативные, так и репаративные изменения эпителия, что делает эти заболевания удобной моделью для изучения диапазона молекулярных изменений в клетках эпителия при хроническом воспалении.

Известно, что движение клеток, вариантами которого являются миграция клеток при воспалении или инвазия при опухолевом процессе, тесно связано с перестройкой структур цитоскелета, в частности, с полимеризационной динамикой микротрубочек. Микротрубочки – компоненты цитоскелета, состоящие из уложенных по окружности полого цилиндра протофиламентов из гетеродимеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина. Тубулин – белок, представленный  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -единицами.  $\gamma$ -субъединицы принимают участие в закоривании микротрубочек в клеточном центре, а  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы составляют основу перестраивающихся плюс-концов микротрубочек. В свою очередь,  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы способны подвергаться многочисленным посттрансляционным модификациям (ПТМ), таким как ацетилирование, фосфорилирование, тирозинирование, полиглутаминирование и др.

Ацетилированный  $\alpha$ -тубулин (Ацет-тубулин) образуется в просвете микротрубочек в результате присоединения остатка уксусной кислоты к лизину-40. Согласно имеющимся наблюдениям, данная ПТМ участвует в кинезин-1-опосредованном внутриклеточном транспорте и преобладает среди более стабильных структур (аксономы жгутиков и ресничек) и в составе более дифференцированных клеток [2]. Описана роль нарушения процессов ацетилирования  $\alpha$ -тубулина в ряде нейродегенеративных заболеваний, однако какие-либо данные, свидетельствующие о значении данного белка в патогенезе ХВЗК, отсутствуют [3].

В качестве С-концевой аминокислоты большинства молекул  $\alpha$ -тубулина выступает тирозин, который может быть удален ферментом карбоксипептидазой с образованием детирозинированного  $\alpha$ -тубулина, содержащего концевой аминокислотой глутамин. Такой  $\alpha$ -тубулин получил название «глу-тубулин». Возможен и обратный процесс ретирозинирования с участием фермента тубулин-тирозинлигазы. Тирозинированный  $\alpha$ -тубулин (тир-тубулин) преобладает в более подвижных микротрубочках митотического веретена, интерфазной сети, в то время как глу-тубулин – в стабильных (микротрубочки перинуклеарной зоны, центриоли, аксономы жгутиков и ресничек) [4]. Такое строение С-конца тубулина способствует связыванию тубулина с различными белками, такими как Kinesin1, MAPK, CLIP-170, а также разному функциональному предназначению [5, 6]. Тем не менее, изменение структуры микротрубочек и биологические функции при различных патологических процессах, в частности опухолях разной локализации, остается малоисследованной областью. Таким образом, актуальность данного исследования определяется вышеизложенным научным, медицинским и социальным значением ХВЗК как на региональном уровне, так и в мировом масштабе.

### Цель исследования

Целью настоящей работы являлось определение спектра изменений экспрессии посттрансляционных модификаций  $\alpha$ -тубулина (ацетилированный, тирозинированный, детирозинированный  $\alpha$ -тубулин) при ЯК и БК, а также оценка связи этих изменений с клиническими параметрами и гистологическими характеристиками.

### Материалы и методы

Исследование экспрессии ацетилированного (ацет-), тирозинированного (тир-) и детирозинированного (глу-) тубулина в слизистой оболочке толстой кишки при ХВЗК было проведено на биопсийном материале из 76 сегментов толстой кишки от 39 пациентов с ХВЗК, из них 27 с диагнозом «язвенный колит» (14 мужчин и 13 женщин, средний возраст  $(35,4 \pm 5,3)$  года) и 12 пациентов с болезнью Крона (8 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $(42,7 \pm 11,0)$  года). В качестве группы сравнения использовались биопсийные фрагменты слизистой оболочки толстой кишки 23 пациентов (9 мужчин и 14 женщин, средний возраст  $(49,7 \pm 6,6)$  года), которым колоноскопия с биопсией проводилась в рамках диагностического алгоритма и у которых были исключены ХВЗК и другие морфологические изменения слизистой оболочки толстой и терминального отдела подвздошной кишки. Поводом для проведения колоноскопии послужили следующие симптомы: хрони-

Значения  $p_{mn}$  при сравнении нормализованных уровней экспрессии Ацет-тубулина в различных компартаментах слизистой оболочки толстой кишки при ХВЗК и в группе сравнения

		Болезнь Крона			
			Эпителий крипт	Поверхностный эпителий	Строма
		q1 Me q3	29,1 35,9 48,4	19,2 23,6 33,7	9,8 13,0 19,8
Группа сравнения	Эпителий крипт	37,5 42,6 53,2	0,005	< 0,001	
	Поверхностный эпителий	24,0 29,8 39,1	0,014	0,013	
	Строма	13,3 16,1 19,9			1,000
Язвенный колит	Эпителий крипт	19,7 27,7 35,2	< 0,001	1,000	
	Поверхностный эпителий	13,7 19,2 26,1	< 0,001	0,003	
	Строма	8,4 10,5 13,7			0,001

Примечание: q1 Me q3: q1 – первый квартиль, Me – медиана, q3 – третий квартиль.

ческая диарея – 7 случаев, абдоминальная боль – 9 случаев, анемия – 5 случаев, хронический запор – 1 случай, лихорадка – 1 случай. В результате диагностического обследования были установлены диагнозы: функциональные заболевания кишечника – в 19 случаях, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия – в 2 случаях, целиакия – в 1 случае, другие заболевания, не связанные с кишечником, – 1 случай.

Биопсийный материал забирался в соответствии с диагностическими требованиями – не менее 2 фрагментов из каждого сегмента толстой кишки. Материал из каждого сегмента помещался в отдельный флакон. Фрагменты ткани фиксировались в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 48 ч, после чего проводились по батарею спиртов восходящей концентрации и заключались в парафин. В исследование были включены биоптаты из 2 наиболее измененных участков кишечника, мелкие малоинформативные биоптаты исключались.

**Иммунофлуоресценция.** Гистологические срезы окрашивались с применением метода двойной иммунофлуоресценции с антителами к цитokerатину и ацет-, тир- или глу-тубулину в соответствии с описанным ранее протоколом [7]. В качестве первичных использовались моноклональные мышинные антитела к ацет- (клон 6-11В-1, изотип IgG2b, разведение 1:800, Sigma-Aldrich, США) и тир-тубулину (TUB-1A2, изотип IgG3, разведение 1:800, Sigma-Aldrich, США) и к цитokerатину (клон AE1/3, изотип IgG1, разведение 1:400, DAKO, Дания), а также поликлональные кроличьи антитела к глу-тубулину (разведение 1:200, Merck Millipore, Германия). Для визуализации применялись вторичные гусиные антитела, конъюгированные с флуорохромами AlexaFluor® 488 и 555 (Molecular Probes, Invitrogen, США) в разведении 1:200.

**Морфометрия.** Съемка микрофотографий слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ХВЗК и группы сравнения для морфометрического анализа проводилась аналогично описанному методу [7]. Для детекции флуоресценции DAPI (ядра) применялся куб флуоресцентных фильтров Leica A4, AlexaFluor® 488 (цитокератин и Ацет-тубулин) – L5, AlexaFluor® 555 (тир- или глу-тубулин) – Y3. Для исключения систематической ошибки выбора, связанной с влиянием видимой позитивной искомой реакции на решение исследователя, выбор поля зрения для съемки производился по каналу L5 (цитокератин).

Средняя интенсивность свечения региона ( $I_{\text{рег}}$ ) определялась как отношение суммарной интенсивности пикселей региона к его площади. Также измерялась интенсивность свечения нервных стволиков, служивших внутренним позитивным контролем ( $I_{\text{к+}}$ ) и свечение эпителия и стромы в отрицательном контрольном препарате ( $I_{\text{эп.к-}}$  и  $I_{\text{стр.к-}}$  соответственно).

Нормализованный уровень экспрессии (НУЭ) вычислялся по формуле:

$$\text{НУЭ} = \frac{I_{\text{рег}} - I_{\text{эп.к-}}}{I_{\text{к+}} - I_{\text{стр.к-}}} \times 100.$$

**Статистический анализ** производился с использованием пакета RStudio, v. 0.98.1103 (RStudio, Inc., США). Сравнение групп проводили при помощи двустороннего теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони ( $p_{mn}$ ). Определение связи между параметрами проводилось методом многофакторного линейного регрессионного анализа. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Экспрессия Ацет-тубулина присутствовала во всех случаях. В биоптатах толстой кишки максимальная экспрессия в эпителиальном компарimente наблюдалась в эпителии крипт группы сравнения, минимальная – в поверхностном эпителии при ЯК. В строме имело место градиентное снижение экспрессии от нормальной слизистой оболочки к слизистой оболочке при ЯК. Экспрессия Ацет-тубулина при БК в обоих компариментах имела промежуточное значение (рис.1, табл.1).

Многофакторный линейный регрессионный анализ выявил, что снижение экспрессии Ацет-тубулина как в эпителии, так и в строме у пациентов с ХВЗК сочетается с наличием язвенного колита ( $p < 0,001$ ) и эрозий в биопсийном материале ( $p = 0,025$ ).

Экспрессия тир-тубулина присутствовала во всех случаях, при этом в цитоплазме эпителиальных клеток отчетливо выявлялись микротрубочки в виде нитевидных структур, а также положительно окрашивались митотические веретена. В нормальной слизистой оболочке максимальная интенсивность свечения и, соответственно, наибольший НУЭ тир-тубулина наблюдались в эпителии крипт, а в строме – достоверно более низкий (табл. 2). По содержанию этого белка поверхностный эпителий значимо не отличался от эпителия крипт и стромального компонента. В биоптатах толстой кишки пациентов с БК наблюдалась достоверно более высокая экспрессия тир-тубулина в эпителии крипт ( $p = 0,008$ ) и в стромальном компарimente, чем у пациентов группы сравнения (рис.2, табл.2).

Проведение многофакторного линейного регрессионного анализа выявило положительную корреляцию наличия БК с экспрессией тир-тубулина в эпителии крипт ( $p = 0,006$ ), поверхностном эпителии ( $p = 0,046$ ) и строме ( $p = 0,013$ ), а также негативную ассоциацию НУЭ этого тубулина в эпителии крипт с мужским полом ( $p = 0,013$ ).

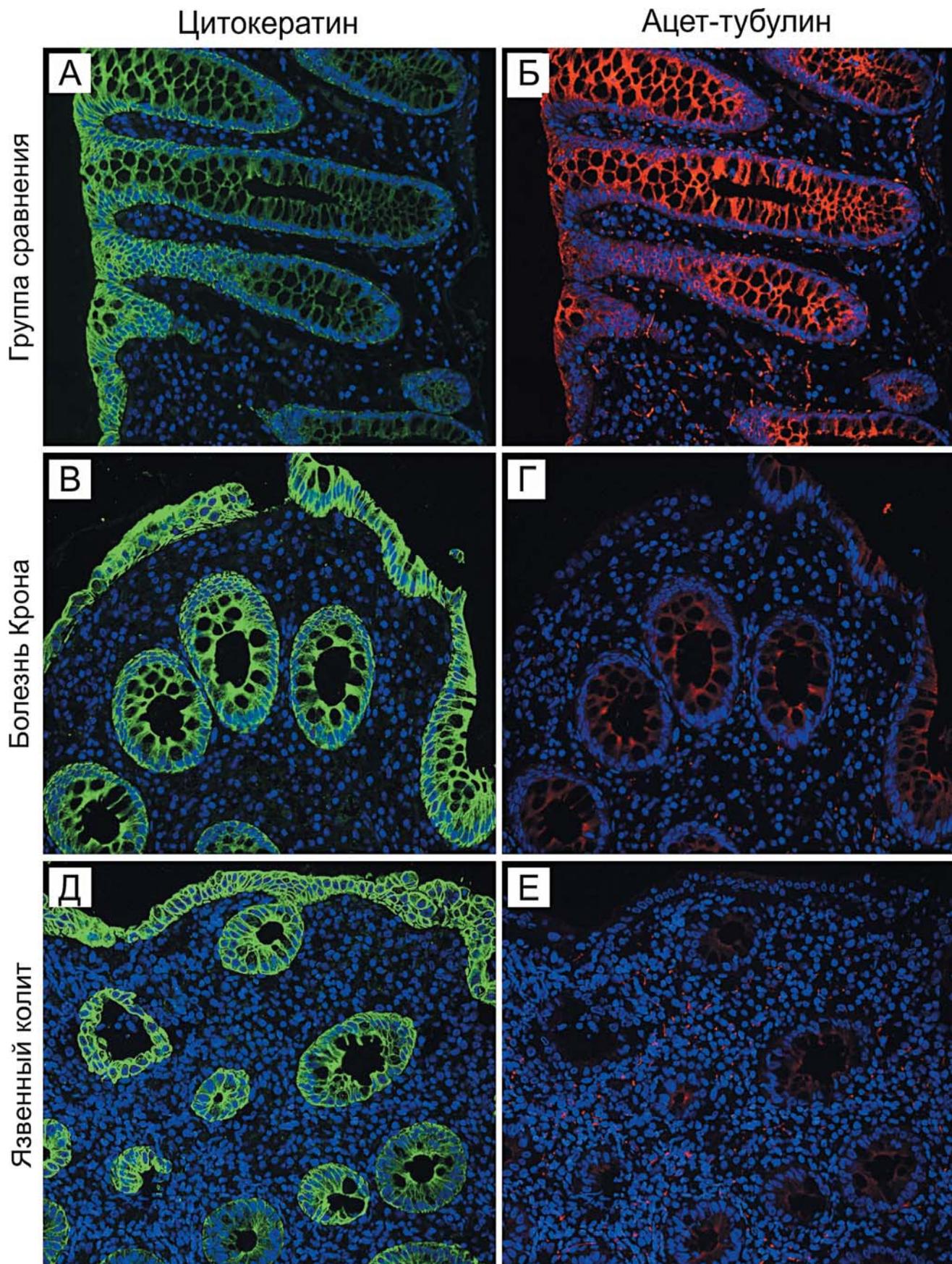


Рис. 1. ХВЗК и группа сравнения: двойная иммунофлуоресцентная окраска антителами к Ацет-тубулину (Б, Г, Е) и к цитокератину (А, В, Д),  $\times 200$ .

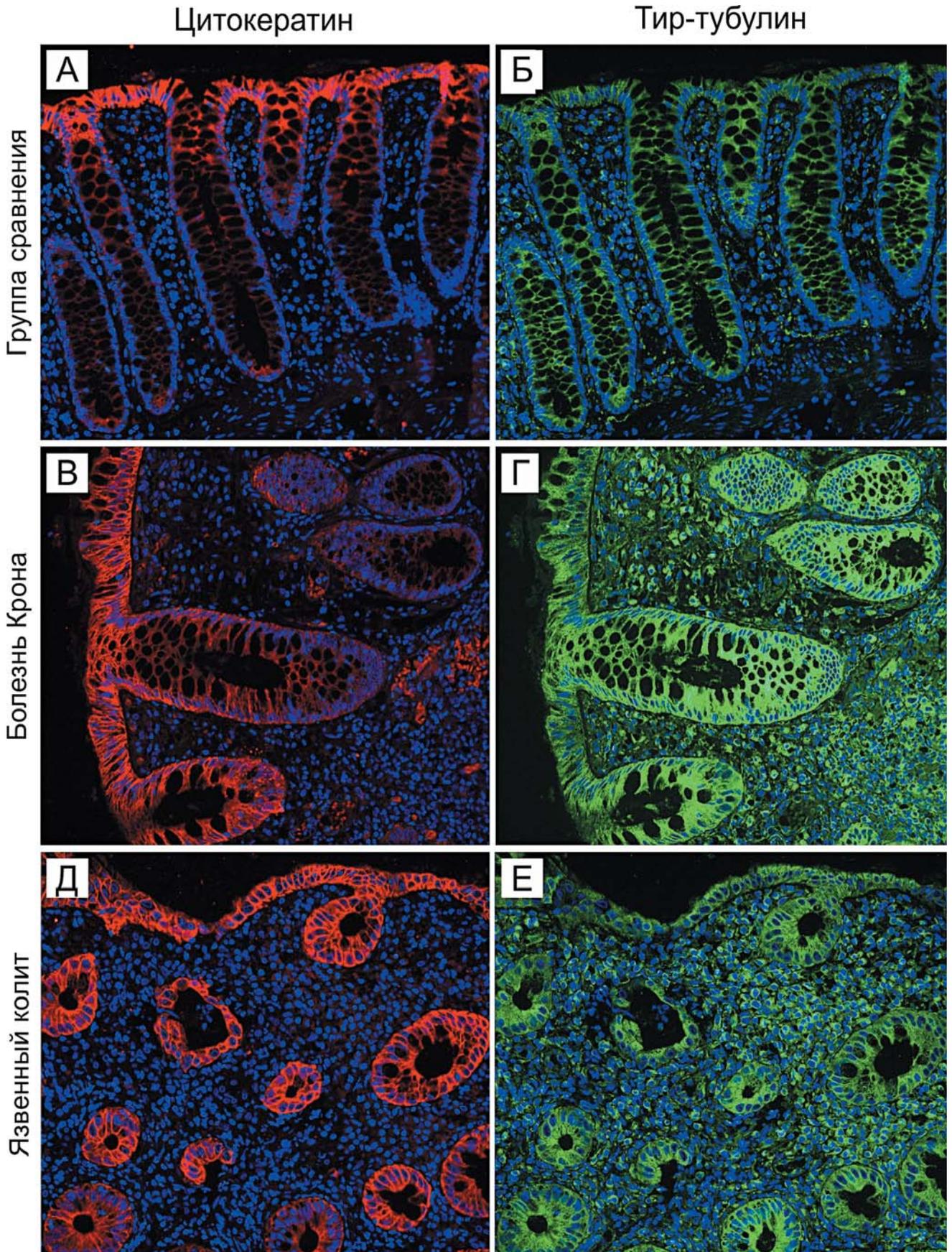


Рис. 2. ХВЗК и группа сравнения: двойная иммунофлуоресцентная окраска антителами к Тир-тубулину (Б, Г, Е) и к цитокератину (А, В, Д),  $\times 200$ .

Значения  $p_{min}$  при сравнении нормализованных уровней экспрессии тир-тубулина в различных компартаментах слизистой оболочки толстой кишки при ХВЗК и в группе сравнения

		q1 Me q3	Группа сравнения		
			Эпителий крипт	Поверхностный эпителий	Строма
			47,7 64,5 90,3	36,1 47,1 68,0	19,2 28,4 38,4
Болезнь Крона	Эпителий крипт	60,2 85,0 116,0	0,008	< 0,001	
	Поверхностный эпителий	43,0 58,4 71,8	1,000	1,000	
	Строма	28,2 37,0 50,1			0,001
Язвенный колит	Эпителий крипт	55,3 75,8 99,5	0,384	< 0,001	
	Поверхностный эпителий	39,6 53,7 73,5	0,003	1,000	
	Строма	20,3 30,6 46,0			1,000

Примечание: q1 Me q3: q1 – первый квартиль, Me – медиана, q3 – третий квартиль.

Экспрессия глутубулина была обнаружена во всех случаях, при этом в колоноцитах визуализировались нитевидные микротрубочки. В нормальной слизистой оболочке минимальная интенсивность свечения и, соответственно, наименьший НУЭ глутубулина наблюдался в поверхностном эпителии ( $p_{min} = 0,004$ ). Содержание в строме и криптах достоверно не различалось ( $p_{min} = 1,0$ ). В биоптатах толстой кишки пациентов с ХВЗК и группы сравнения не наблюдалось достоверных различий экспрессии данной ПТМ.

Методом многофакторного линейного регрессионного анализа была установлена связь снижения содержания муцина с уменьшением экспрессии глутубулина во всех компартаментах: эпителии крипт ( $p = 0,003$ ), поверхностном эпителии ( $p = 0,001$ ), эпителии стромы ( $p = 0,020$ ).

### Обсуждение

Исследования Ацет-тубулина в ХВЗК в доступной на данный момент литературе отсутствуют. Из экспериментальных работ известно, что Ацет-тубулин преобладает в дифференцированных клетках [2]. Также установлено, что деацетилирование  $\alpha$ -тубулина в злокачественных опухолях является более неблагоприятным явлением, чем повышение уровня Ацет-тубулина [8].

Полученные нами результаты не противоречат такому представлению. В частности, ранее нами было показано снижение уровня Ацет-тубулина в клетках колоректального рака по сравнению с нормальными колоноцитами [7], что соответствует утверждению о накоплении этого белка в дифференцированных структурах и снижении его содержания по мере понижения степени дифференцировки. Однако, как следует из нашего исследования, снижение уровня Ацет-тубулина не является специфичным для злокачественного роста в толстой кишке – аналогичные изменения наблюдаются в условиях хронического воспаления при ЯК и БК. Установлено, что наименьшая экспрессия Ацет-тубулина характерна для ЯК. Более того, из всех морфологических изменений, наблюдаемых при ХВЗК, наибольшее влияние на уровень Ацет-тубулина оказывает наличие эрозивного процесса. Морфогенез любых эрозивно-язвенных поражений включает в себя эпителизацию дефекта, которая невозможна без движения клеток. Таким образом, изменения в эпителиальных клетках при эрозиях и язвах могут быть аналогичны изменениям в инвазивном пуле опухолевых клеток. Вероятно, снижение уровня Ацет-тубулина является одним из таких общих факторов.

Тир- и глутубулины являются компонентами цикла тирозинирования-детирозинирования в области высоко динамичных перестраивающихся «плюс-концов» микротрубоч-

чек. Тир-тубулин описан в более лабильных микротрубочках (интерфазная сеть, метафазное веретено) и участвует в формировании морфологически зрелой поляризованной клетки, межклеточных контактов и приобретении клеткой способности к миграции, так как связывается с белком CLIP-170 – эффектором ГТФ-азы Cdc42, являющейся центральной молекулой, обеспечивающей ориентацию клетки в пространстве [6]. Глутубулин является менее исследованной ПТМ, по данным большинства исследований характеризует стабильные микротрубочки аксоном жгутиков и ресничек, центриолей, микротрубочек перинуклеарной зоны [9]. Наряду с Ацет-тубулином глутубулин принимает участие в кинезин-1-опосредованном транспорте и в ряде клеточных экспериментов характеризует дифференцирующиеся клетки, формирующие монослой [10]. Тем не менее, этот феномен описан на двухмерной культуре клеток, что не может быть однозначно экстраполировано на трехмерную культуру и, тем более, на ткань.

В нашем исследовании в более зрелом поверхностном эпителии слизистой оболочки толстой кишки отмечалась достоверно более низкая экспрессия как тир-, так и глутубулина по сравнению с эпителием крипт. С этих позиций нельзя утверждать, что какой-либо из указанных тубулинов имеет преимущественное значение в дифференцировке нормальных колоноцитов, если вообще имеет. С другой стороны, нами было выявлено, что уменьшение количества бокаловидных клеток достоверно связано со снижением уровня глутубулина. Поскольку бокаловидные клетки характеризуют степень зрелости кишечного эпителия, можно считать, что в условиях воспаления снижение их содержания – проявление накопления в эпителии камбиальных низкодифференцированных эпителиальных клеток и аналог формирующегося монослоя в культуре. Таким образом, полученные данные не противоречат опубликованным экспериментальным, однако требуют дальнейшие исследования, поскольку все ранее проведенные исследования выполнялись на культурах клеток.

### Заключение

В данном исследовании впервые были продемонстрированы закономерности изменений экспрессии ацет-, тир- и глутубулина при ХВЗК. В частности, установлено, что изменения уровня Ацет-тубулина в эпителиальных клетках при эрозиях и язвах могут быть аналогичны изменениям в инвазивном пуле опухолевых клеток при колоректальном раке. Как при опухолевом процессе, так и при ЯК наблюдается снижение экспрессии данной ПТМ. Для БК характерно повышение экспрессии тир-тубулина в эпителии крипт и строме. Экспрессия глутубулина достоверно не изменяется при ЯК и БК, однако ее

снижение ассоциируется со снижением количества бокаловидных клеток. Предположительно эти ПТМ могут принимать участие в дисрегенераторных процессах в слизистой оболочке при хроническом воспалении, поэтому цикл тирозинирования-детирозинирования может представлять интерес с позиции терапевтического воздействия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Grivennikov S.I.* Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin. Immunopathol.* 2013; 2: 229–244. DOI: 10.1007/s00281-012-0352-6.
2. *Reed N.A.* Microtubule acetylation promotes kinesin-1 binding and transport. *Curr. Biol.* 2006; 21: 2166–2172. DOI: 10.1016/j.cub.2006.09.014.
3. *Rymut S.M., Kelley T.J.* Broader implications: biological and clinical significance of microtubule acetylation. *Cell Health. Cytoskelet.* 2015; 7: 71–82. DOI: 10.2147/CHC.S77040.
4. *Khawaja S., Gundersen G.G., Bulinski J.C.* Enhanced stability of microtubules enriched in deetyrosinated tubulin is not a direct function of deetyrosination level. *J. Cell Biol.* 1988; 1: 141–149. PMID: PMC2114950.
5. *Reszka A.A., Seger R.* Association of mitogen-activated protein kinase with the microtubule cytoskeleton. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 19: 8881–8885. PMID: PMC41071.
6. *Fukata M., Watanabe T.* Rac1 and Cdc42 capture microtubules through IQGAP1 and CLIP-170. *Cell.* 2002; 109 (7): 873–885. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00800-0.
7. *Portyanko A.S., Ruksha K.G., Mezheyeuski A.B., Nerovnya A.M., Bich T.A., Tur E.G. et al.* Acetylated  $\alpha$ -tubulin in the cells of colorectal cancer is a potential prognostic marker. *Zdravoohranenie.* 2015; 2: 10–16.
8. *Lee J., Choy M.L.* Development of a histone deacetylase 6 inhibitor and its biological effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 39: 15704–15709. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2013-LB-308.
9. *Geimer S., Teltenkott A.* Purification and characterization of basal apparatuses from a flagellate green alga. *Cell Motil. Cytoskeleton.* 1997; 1: 72–85. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0169(1997)37:1<72::AID-CM7>3.0.CO;2-J.
10. *Quinones G.B., Danowski B.A.* The posttranslational modification of tubulin undergoes a switch from deetyrosination to acetylation as epithelial cells become polarized. *Mol. Biol. Cell.* 2011; 7: 1045–1057. DOI: 10.1091/mbc.E10-06-0519.

#### Аннотация

**Цель исследования:** определение спектра изменений экспрессии ацетилированного (ацет-), тирозинированного (тир-) и детирозинированного (глу-)  $\alpha$ -тубулина при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (ХВЗК) и оценка их связи с морфологическими изменениями.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на биопсийном материале 39 пациентов с ХВЗК, а также 23 пациентов из группы сравнения. Экспрессия исследуемых посттрансляционных модификаций  $\alpha$ -тубулина оценивалась на срезах, окрашенных методом двойной иммунофлуоресценции.

**Результаты.** Установлено, что язвенный колит (ЯК) характеризуется снижением уровня Ацет-тубулина в поверхностном эпителии. Кроме того, данное явление достоверно ассоцииру-

ется с наличием эрозий в биопсийном материале. При болезни Крона (БК) наблюдается увеличение экспрессии тир-тубулина в эпителии крипт и строме. Экспрессия глу-тубулина достоверно не изменяется при ЯК и БК. При обоих заболеваниях уровень глу-тубулина достоверно выше в эпителии крипт, чем в поверхностном эпителии, однако его снижение ассоциируется со снижением количества бокаловидных клеток.

**Заключение.** Изменения экспрессии Ацет-тубулина при хроническом воспалении сходны с таковыми при опухолевом процессе и подтверждают роль Ацет-тубулина в обеспечении подвижности клеток. Предположительно, глу-тубулин и тир-тубулин могут принимать участие в дисрегенераторных процессах в слизистой оболочке при хроническом воспалении, поэтому цикл тирозинирования-детирозинирования может представлять интерес с позиции терапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** микротрубочки, тубулин, цитоскелет, язвенный колит, болезнь Крона.

#### Сведения об авторах:

**Рукша Ксения Геннадьевна**, врач-патологоанатом ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», агр. Лесной, Минский район, 223040, Республика Беларусь, ID: orcid.org/0000-0002-0024-8001;

**Первошиков Павел Анатольевич**, врач-патологоанатом ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», агр. Лесной, Минский район, 223040, Республика Беларусь, ID: orcid.org/0000-0002-3374-6568;

**Малько Марина Юрьевна**, студентка 5 курса ГУ «Белорусский государственный медицинский университет», пр. Дзержинского, д. 83, Минск, 220016, Республика Беларусь, ID: orcid.org/0000-0002-1275-3897;

**Киселев Павел Геннадьевич**, к.м.н., врач-патологоанатом ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», агр. Лесной, Минский район, 223040, Республика Беларусь, ID: orcid.org/0000-0003-2360-263X;

**Горгул Юлия Викторовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», (УЗ «10-я городская клиническая больница»), ул. Уборевича, д. 73, Минск, Республика Беларусь. ID: orcid.org/0000-0002-4595-9659;

**Портыанко Анна Сергеевна**, к.м.н., доцент, заведующая Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», агр. Лесной, Минский район, 223040, Республика Беларусь, ID: orcid.org/0000-0003-2399-117X.

#### Для контактов:

Портыанко Анна Сергеевна, a\_port@mail.ru.

#### Как цитировать:

*Рукша К.Г., Первошиков П.А., Малько М.Ю., Киселев П.Г., Горгул Ю.В., Портыанко А.С.* Изменение экспрессии посттрансляционных модификаций  $\alpha$ -тубулина в слизистой оболочке толстой кишки при хронических воспалительных заболеваниях. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018; (1):36-42.

#### Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Информация об источниках финансирования:

Исследование выполнено при поддержке проекта ISTC В-1636.

Received 09.07.2017

# Changes in expression of posttranslational modifications of $\alpha$ -tubulin in colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases

K.G. Ruksha<sup>1</sup>, P.A. Peravoshchykay<sup>1</sup>, M.Yu. Malko<sup>2</sup>, P.G. Kisialeu<sup>1</sup>, J.V. Gorgun<sup>3</sup>, A.S. Portyanko<sup>1</sup><sup>1</sup>N.N. Alexandrov National Cancer Centre; <sup>2</sup>Belarusian State Medical University; <sup>3</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

**The aim of the research:** to establish the spectrum of changes in expression of acetylated (acet-), tyrosinated (tyr-) and de-tyrosinated (glu-)  $\alpha$ -tubulin in patients with inflammatory bowel diseases (IBD).

**Material and methods.** The study was performed on biopsy fragments from 39 patients with IBD and 23 patients of control group. Expression of the posttranslational modifications (PTM) of  $\alpha$ -tubulin was assessed in slides stained by double immunofluorescence.

**Results.** Ulcerative colitis (UC) was characterized by decrease in acet-tubulin in the surface epithelium. Besides, this phenomenon was associated with the presence of erosions in biopsies. Crohn's disease is characterized by increase of tyr-tubulin level both in the surface and crypt epithelium. The level of glu-tubulin doesn't change significantly in UC and CD. Both diseases are characterized by the increase of Glu-tubulin expression in crypt epithelium in comparison to superficial epithelium. Nevertheless, the decrease of Glu-tubulin is associated with the lower number of goblet cells.

**Conclusion.** The changes of the expression of acet-tubulin are similar to ones in colorectal cancer and support the hypothesis about the role of acet-tubulin in cell migration. Probably, glu-tubulin and tyr-tubulin participate in disreintegratory processes in the colonic mucosa in chronic inflammation. That is why tyrosination-de-tyrosination cycle is a perspective target for therapeutic applications.

**Key words:** microtubules, tubulin, cytoskeleton, ulcerative colitis, Crohn's disease.

## Authors:

**Ruksha Kseniya G.**, doctor-pathologist of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, agr. Lesnoy, Minsk region, 223040, Republic of Belarus; ID: orcid.org/0000-0002-0024-8001;

**Peravoshchykau Pavel A.**, doctor-pathologist of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, agr. Lesnoy, Minsk region, 223040, Republic of Belarus. ID: orcid.org/0000-0002-3374-6568;

**Marina Malko Yu.**, student of the 5th course of the State Institution "Belarusian State Medical University", 83 Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220016, Republic of Belarus; ID: orcid.org/0000-0002-1275-3897;

**Kisialeu Pavel G.**, PhD, doctor-pathologist of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, agr. Lesnoy, Minsk region, 223040, Republic of Belarus; ID: orcid.org/0000-0003-2360-263X;

**Gorgun Julia V.** DSc, associate professor, professor of the Department of Gastroenterology and Nutriciology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, (UZ "10th city clinical hospital"); 73 Ubovich street, Minsk Republic of Belarus; ID: orcid.org/0000-0002-4595-9659;

**Portyanko Anna S.**, PhD, Associate Professor, Head of the Republican Molecular Genetic Laboratory of Carcinogenesis of the Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, agr. Lesnoy, Minsk region, 223040, Republic of Belarus. ID: orcid.org/0000-0003-2399-117X.

## Corresponding author:

Portyanko Anna S., e-mail: a\_port@mail.ru.

## Suggested citation for this article:

Ruksha K.G., Peravoshchykay P.A., Malko M.Yu., Kisialeu P.G., Gorgun J.V., Portyanko A.S. Changes in expression of posttranslational modifications of  $\alpha$ -tubulin in colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (1):36-42.

## Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

## Funding:

The research was supported by the project ISTC B-1636.

## REFERENCES

Presented above.

УДК 616.36-099-036.12-06: [615.33+615.281]

Поступила 30.09.2017

## Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксициллина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики)

Е.А. Боровнева<sup>1</sup>, Т.А. Столярова<sup>1</sup>, О.Н. Брашко<sup>2</sup>, А.С. Портянко<sup>3</sup>, Н.Г. Корженевская<sup>2</sup>, Ю.В. Горгун<sup>1</sup><sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>10-я городская клиническая больница;<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

### Введение

Фармакотерапия является неотъемлемой частью медицины. Количество пациентов, принимающих медикаменты и их различные комбинации, стремительно нарастает. Широкое, причем не всегда обоснованное использование медикаментов приводит к тому, что врачу все чаще приходится сталкиваться с побочными эффектами, которые относятся к редким (0,1%–0,01%) и очень редким (менее 0,01%). Одной из составляющих этой проблемы является идиосинкразическое лекарственное поражение печени (ЛПП), которое может быть индуцировано широко используемыми медикаментами, что часто вызывает существенные сложности в диагностике и лечении в силу отсутствия у врача настороженности в отношении ЛПП и опыта его ведения и нередко представляет угрозу для жизни пациента. Оценить истинную распространенность ЛПП затруднительно. В недавнем проспективном популяционном исследовании, проведенном Björnsson et al. в Исландии в 2013 г., заболеваемость составила 19,1 случая на 100000 населения в год [1, 2]. Более высокая заболеваемость была отмечена в Испании по данным за 2005 г. – 34,2 случая на 100000 населения в год, тогда как в Великобритании в 2004 г. заболеваемость составила 2,4 случая на 100000 населения в год [1]. Наиболее часто ЛПП развиваются на фоне приема амоксициллина клавуланата, изониазида и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [2]. Амоксициллина клавуланат признается наиболее частой причиной ЛПП, не обусловленных приемом ацетаминофена [3]. Что касается НПВС, то с их приемом связывают до 10% всех ЛПП, причем НПВС-индуцированное ЛПП может встречаться в 6–9 раз чаще у пациентов, одновременно принимающих другие потенциально гепатотоксичные препараты (амоксициллина клавуланат, ингибиторы протонной помпы, фенобарбитал, изониазид) [4]. Приведенный ниже клинический случай описывает развитие лекарственного поражения печени, ассоциированного с одновременным приемом амоксициллина клавуланата и ибупрофена.

### Описание клинического случая

Мужчина 19 лет был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии с жалобами на кожный зуд, общую слабость и желтушность склер. Считает себя больным около 4 месяцев, когда по поводу симптомов респираторной инфекции (насморк, повышение температуры) начал принимать лечение: ибупрофен 200 мг/сут 2 дня самостоятельно, затем по назначению врача – ибупрофен в дозе 1200 мг/сут, амоксициллина клавуланат в дозе 500/125 мг 2 раза/сут. На четвертый день лечения появилась желтушность склер, пациент обратился за медицинской помощью и был госпитализирован. Анамнез жизни без

особенностей, вредные привычки отрицает. При обследовании выявлено повышение уровней билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП (результаты приведены в табл. 1). Данные наиболее значимых других лабораторных тестов: общий белок и альбумин – в пределах нормы, лейкоциты –  $12,6 \cdot 10^9$  клеток/л, эритроциты –  $4,83 \cdot 10^{12}$  клеток/л, гемоглобин – 144 г/л, тромбоциты –  $171 \cdot 10^9$  клеток/л, палочкоядерные нейтрофилы – 25%, МНО – 1,35. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия и лимфаденопатия в воротах печени. При компьютерной томографии брюшной полости (КТ ОБП) и грудной клетки – гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, увеличение лимфоузлов заднего средостения, чревных, брыжеечных, забрюшинных и портальных, максимальным размером до  $2,0 \times 1,3$  см. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Выявлены инфильтрация малого и большого сальника, вероятно, воспалительного характера, выпот в малом тазу и базальный гидроторакс справа. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) без существенных находок. По результатам дальнейшего обследования были исключены вирусный гепатит А, В и С, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, инфекционный мононуклеоз, лептоспироз, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит (ANA, ANCA, AMA, ASMA, anti-LKM, anti-SLA – отрицательны). Пациент осматривался гематологом, онкологом – исключен лимфопролиферативный процесс. Субъективно у пациента сохранялась слабость, появился кожный зуд. В связи с отрицательной динамикой биохимических показателей были назначены преднизолон, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), адеметионин. Существенного биохимического ответа на проводимую терапию не наблюдалось. При контрольной КТ ОБП через месяц установлено разрешение всех ранее выявленных изменений, за исключением гепатоспленомегалии. Пациенту был установлен диагноз: «Гепатит неуточненной этиологии, высокой степени клинико-биохимической активности. Синдром холестаза». В дальнейшем получал лечение амбулаторно (преднизолон 30 мг/сут, УДХК 1250 мг/сут, адеметионин 1200 мг/сут), повторно проходил дообследование в условиях стационара: в связи с сохраняющимися явлениями холестаза выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография, а также проведена ЭГДС с биопсией из желудка и двенадцатиперстной кишки, колоноскопия с множественной биопсией – без патологии. Биопсия печени, выполненная через 4 месяца от начала заболевания, дала следующий результат: фрагмент ткани печени с нейтрофильной инфильтрацией портальных трактов с вовлечением желчных протоков и пограничной пластинки, портальным фиброзом и незначительной дуктулопенией: желчные протоки отсутствуют в 3 из 10 (менее 50%) портальных трактов. Нейтрофилы проникают в эпителий желчных про-

токов. Состояние гепатоцитов без патологических изменений. Заключение: Хронический активный гепатит с интерфейсной активностью и холангитом, вероятно, лекарственно-ассоциированный, вызванный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и/или амоксициллина клавуланата. К этому моменту на фоне непрерывной терапии зуд у пациента разрешился, из субъективных симптомов сохранялась некоторая слабость. Имела место положительная динамика уровня билирубина, однако разрешения или значимого снижения степени гиперферментемии не произошло.

На основании данных анамнеза, осмотра и лабораторно-инструментальных обследований, а также с учетом результатов наблюдения за пациентом в динамике был поставлен заключительный диагноз: лекарственное поражение печени, индуцированное комбинацией ибупрофен + амоксициллина клавуланат, смешанного цитолитического-холестатического паттерна (R = 2,4), с портальным фиброзом и стабилизацией биохимических показателей на уровне активности высокой степени. Было назначено постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены, продолжение приема УДХК, лабораторный контроль, наблюдение гастроэнтеролога.

### Обсуждение

Амоксициллина клавуланат (АК) является одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных средств, только в США ежегодно выписывается от 2 до 5 млн рецептов [5, 6]. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой позволяет расширить спектр антимикробного действия, но также существенно увеличивает частоту развития гепатотоксичных реакций по сравнению с амоксициллином – до 1,7 случаев против 0,3 случаев на каждые 10000 назначений соответственно [6, 7]. В большинстве крупных как американских, так и европейских исследований, основанных на описании серий случаев, АК является наиболее частой причиной ЛПП [5]. По некоторым данным, повышение уровня печеночных ферментов наблюдается у 23% пациентов, пролеченных АК [6, 7, 8, 9]. К развитию ЛПП на фоне приема АК могут предрасполагать мужской пол, возраст более 55 лет, употребление алкоголя, повторные курсы терапии АК, длительная терапия, сопутствующий прием гепатотоксичных препаратов, наличие определенных антигенов HLA1 и 2 класса [3, 5, 6, 7, 8]. Сроки развития ЛПП варьируют от нескольких дней до 8–10 недель (в среднем 3–4 недели) после начала терапии, причем признаки ЛПП могут появляться уже после окончания курса лечения, обычно в сроки от нескольких дней до 6 недель [5, 6, 9]. Заболеванию манифестирует такими симптомами, как общая слабость, субфебрильная температура, тошнота, боли в животе, позднее могут появиться желтуха, кожный зуд [3, 5, 10, 11]. Для АК-индуцированного ЛПП наиболее характерно холестатическое повреждение печени, реже наблюдается смешанный или гепатоцеллюлярный паттерн поражения [3, 5, 6, 9, 12]. Патогенез до конца не известен, предполагается, что в основе лежит иммуноаллергический механизм. В пользу этого свидетельствуют явления гиперчувствительности, которые иногда могут сопровождать АК-ЛПП: кожная сыпь, лихорадка, артралгии, гиперэозинофилия, наличие эозинофилов в воспалительном инфильтрате [1, 5, 6, 7, 9]. Описаны случаи развития острого интерстициального нефрита и острого дакриоденита совместно с АК-ЛПП [10]. При гистологическом исследовании биоптатов печени выявляют центроlobулярный или панlobулярный холестаза, портальное и перипортальное воспаление (преимущественно лимфоцитарное), часто присутствуют нейтрофилы и эозинофилы. Также могут наблюдаться дегенерация и некроз эпителиальных клеток дуктулов, вакуолизация и некроз гепатоцитов, развитие гранулематозного гепатита [3, 6, 7, 9].

АК-ЛПП обычно имеет доброкачественное течение и редко приводит к длительному или стойкому повреждению печени, разрешение процесса происходит в среднем в сроки от 4 до 16 недель. Однако описаны случаи летального исхода, необходимости в трансплантации печени, развития пролонгированного холестаза и синдрома исчезающих желчных протоков [5, 6, 8–11]. В исследовании, проведенном de Lemos, из 117 пациентов с АК-ЛПП у 12 (11%) развилось хроническое ЛПП, у 1 пациента возникла необходимость в трансплантации печени [3].

Ибупрофен, обладающий противовоспалительным, анальгетическим и антипиретическим действием, является одним из наиболее широко используемых НПВС во всем мире. Он обладает самым высоким профилем безопасности и очень низким риском гепатотоксичности среди НПВС [4, 13, 14]. Частота развития ЛПП составляет 1–1,6 случаев на 100000 рецептов [13]. Traversa et al. в своем исследовании показали, что из 126 НПВС-индуцированных ЛПП только 2 были связаны с ибупрофеном [4]. Однако стоит отметить, что в испанском и латиноамериканском регистрах ЛПП ибупрофен-индуцированное повреждение печени составляет 29% и 17% соответственно от всех НПВС-ЛПП [14]. ЛПП, индуцированное ибупрофеном, может развиваться в сроки от нескольких дней до 6 недель после начала терапии. Есть основания полагать, что механизм повреждающего действия является мультифакторным и включает как иммуноаллергическую составляющую, так и действие токсических побочных метаболитов ибупрофена [4, 13]. Для НПВС более характерным является гепатоцеллюлярный тип повреждения, однако для ибупрофена также описан и холестатический паттерн [4, 10, 12, 14]. В клинической картине часто присутствуют иммуноаллергические черты: лихорадка, кожная сыпь, лимфоаденопатия [13]. Тяжесть поражения печени может варьировать от бессимптомной гипертрансаминаземии до летального исхода, развития острой и хронической печеночной недостаточности, синдрома исчезающих желчных протоков, длительно текущего холестаза [4, 10, 13, 15]. Также описан случай одновременного развития гепатита и менингита, индуцированного приемом ибупрофена [16]. В большинстве случаев ЛПП носит доброкачественный характер и в течение нескольких месяцев после отмены препарата происходит полное выздоровление [4, 13, 16].

Основным принципом лечения ЛПП является немедленная отмена гепатотоксичного медикамента. В случаях холестаза может быть использована УДХК, однако ее эффективность при ЛПП изучена недостаточно. Для купирования зуда рекомендуются холестирамин, колестипол, сертралин. Участие иммуноаллергического механизма в патогенезе ЛПП позволяет также рассматривать использование системных глюкокортикостероидов, особенно в тяжелых случаях, сопровождающихся реакцией гиперчувствительности, однако доказательная база для этого метода лечения также отсутствует. Следует избегать повторного назначения препаратов, приведших к развитию ЛПП [1, 2, 5, 10, 12, 13].

В представленном нами клиническом случае признаки поражения печени развились у ранее здорового молодого мужчины на четвертый день от начала лечения ибупрофеном и второй день приема АК. Повреждение печени характеризовалось смешанным паттерном (R = 2,4 по результатам первого лабораторного исследования), высоким уровнем гиперферментемии и гипербилирубинемии (4-я степень повышения АЛТ, билирубина и ГГТП, 3-я степень повышения ЩФ), сопровождалось иммуноаллергической реакцией в виде лимфоаденопатии брюшной полости и грудной клетки и серозита с наличием минимального асцита и гидроторакса и соответствовало тяжелой степени ЛПП – 4 балла по градационной системе DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network) [17]. Небольшая

Динамика лабораторных показателей

	День от начала лечения											
	4	18	21	23	30	47	68	92	114	130	172	210
Общий / прямой билирубин, кмоль/л	124,2 71,4	267 182	403,9 170,6	317 163	242 129	116 51	48,5 21,7	27,3 7	51 20,6	31 10,5	52 21,0	29,2 17,9
АЛТ, ед./л	189,5	156	180	262	212	955	582	391	301	427,4	410	424
АСТ, ед./л	58,8	84,5	118	144	101	267	140	127	95,6	135,3	101	146
ЩФ, ед./л	232	428	–	818	677	329	295	483	888	230,3	219	257
ГГТП, ед./л	295,6	457,9	–	594	503	444	589	1195	1018	1008,2	793	371

ЩФ – щелочная фосфатаза, норма до 120 ед./л; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, норма до 50 ед./л; общий билирубин – норма до 20,5 мкмоль/л; АЛТ и АСТ – норма до 40 ед./л.

разница в сроках начала приема двух потенциально гепатотоксичных медикаментов, а также их возможная схожесть по характеру повреждения печени существенно затрудняют диагностику и не позволяют однозначно установить повреждающий агент. Оценка причинной связи по методу RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) применительно к каждому из медикаментов по отдельности позволяет оценить связь с АК как вероятную (6 баллов), с ибупрофеном – как возможную (5 баллов). В пользу АК-ЛПП свидетельствуют литературные данные о более частом поражении печени на фоне АК, чем ибупрофена, характерные для АК явления холестаза, а также продолжение ухудшения самочувствия пациента и нарастания лабораторных показателей в первые 6 недель после отмены АК [5]. Такой отсроченный эффект хорошо известен для АК и может быть связан с медленным метаболизмом клавулановой кислоты. Однако не исключено, что ибупрофен также внес свой вклад в повреждение печени либо способствовал более выраженному гепатотоксическому эффекту АК. В качестве одного из неблагоприятных исходов ЛПП как в целом, так и для АК-ЛПП и ибупрофена в частности, описан синдром исчезающих желчных протоков, который может иметь тяжелое прогрессирующее течение с практически полной потерей дуктул и необходимостью в трансплантации печени, либо носить непрогрессирующий, частично обратимый характер и сопровождаться постепенным исчезновением клинических симптомов, но длительным сохранением на неизменном уровне биохимических показателей холестаза и небольшой дуктулопенией. Подобная картина наблюдалась у нашего пациента – через 6 мес после начала заболевания у него разрешились клинические проявления холестаза, однако сохранялся высокий уровень печеночных ферментов, особенно ГГТП, морфологически имелись признаки портального фиброза и дуктулопении (желчные протоки отсутствовали в 33% портальных трактов).

#### Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует возможность развития тяжелого лекарственного поражения печени с исходом в хроническое заболевание у молодого здорового пациента без значимых факторов риска поражения печени после кратковременного приема медикамента(ов), назначенного по поводу ОРВИ и вызвавшего идиосинкразическую реакцию. Поскольку подобного рода побочные эффекты являются непредсказуемыми, основным методом их профилактики остается обоснованный и взвешенный подход к назначению потенциально гепатотоксичных медикаментов, а также рациональное сочетание лекарственных средств, направленное на исключение комбинаций препаратов, повышающих риск побочных эффектов. Исключение ЛПП должно быть одним из

первых шагов в дифференциальной диагностике диффузных поражений печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Alempijevic T., Zec S., Milosavljevic T.* Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J. Hepatol.* 2017; 9 (10): 491–502. DOI: 10.4254/wjh.v9.i10.491.
2. *Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A.* Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (1): 95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
3. *de Lemos A.S. et al.* Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (8): 2406–2416. DOI: 10.1007/s10620-016-4121-6.
4. *Bessone F.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (45): 5651–5661. DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5651.
5. *Drug record amoxicillin-clavulanate* [Internet]: Official website LiverTox.nih.gov. URL: <https://livertox.nlm.nih.gov//AmoxicillinClavulanate.htm> (Access Date: 21.08.2017).
6. *Beraldo D.O. et al.* Acute cholestatic hepatitis caused by amoxicillin/clavulanate. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (46): 8789–8792. DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8789.
7. *Dandakis D. et al.* Cholestatic hepatitis associated with amoxicillin clavulanic acid combination. A case report. *Ann. Gastroenterol.* 2002; 15 (1): 85–87.
8. *Larrey D. et al.* Hepatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut.* 1992; 33: 368–371.
9. *Ersöz G. et al.* Severe toxic hepatitis associated with amoxicillin and clavulanic acid. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001; 26: 225–229. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00341.x.
10. *Padda M.S. et al.* Drug-Induced Cholestasis. *Hepatology.* 2011; 53: 1377–1387. DOI: 10.1002/hep.24229.
11. *Cundiff J., Joe S.* Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2007; 28: 28–30. DOI: 10.1016/j.amjoto.2006.06.007.
12. *Chalasan N.P. et al.* ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: 950–966. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
13. *Drug record ibuprofen* [Internet]: Official website LiverTox.nih.gov. URL: <https://livertox.nlm.nih.gov//Ibuprofen.htm> (Access Date: 21.08.2017).
14. *Zoubek M.E. et al.* High Prevalence of Ibuprofen Drug-Induced Liver Injury in Spanish and Latin-American Registries. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; pii: S1542-3565(17)30923-0. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.037.
15. *Trak-Smayra V. et al.* Prolonged cholestasis and ductopenia associated with tenoxicam. *J. Hepatol.* 2003; 39 (1): 125–128.
16. *Nayudu S.K. et al.* A rare coexistence: drug induced hepatitis and meningitis in association with Ibuprofen. *J. Clin. Med. Res.* 2013; 5 (3): 243–246. DOI: 10.4021/jocmr1280w.
17. *Severity grading in drug induced liver injury* [Internet]: Official website LiverTox.nih.gov. URL: <https://livertox.nih.gov/Severity.html> (Access Date: 31.08.2017).

**Аннотация**

Представлен случай развития хронического лекарственно-го поражения печени, ассоциированного с приемом амоксициллина клавуланата и ибупрофена. Поражение развилось у 19-летнего ранее здорового мужчины на 4-й день приема медикаментов и характеризовалось смешанным гепатоцеллюлярно-холестатическим паттерном, высоким уровнем гипербилирубинемии, иммуноаллергической реакцией в виде лимфоаденопатии брюшной полости и грудной клетки и серозита. Через 4 мес после начала заболевания клинические и лабораторные проявления сохранялись, несмотря на лечение урсодезоксихолевой кислотой, преднизолоном и адеметионином. При гистологическом исследовании биоптатов печени были выявлены изменения, совместимые с характером поражений, описанных для амоксициллина клавуланата и ибупрофена, включая признаки портального фиброза и дуктулопатии. Через 6 месяцев после начала заболевания клинические проявления холестаза (кожный зуд, желтуха) полностью разрешились, однако высокий уровень печеночных ферментов сохранялся.

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, амоксициллина клавуланат, ибупрофен, гепатит, холестаз.

**Сведения об авторах:**

**Боровнева Екатерина Анатольевна**, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии, Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», почтовый индекс 220013, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, г. Минск, Беларусь; orcid.org/0000-0002-5321-2811; e-mail: katty.borovneva@gmail.com;

**Столярова Татьяна Александровна**, аспирант кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии, Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного

образования», почтовый индекс 220013, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, Минск, Беларусь; orcid.org/0000-0001-7722-9311; e-mail: sta-2005@tut.by;

**Брашко Ольга Николаевна**, врач-гастроэнтеролог, Учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница», почтовый индекс 220096, ул. Уборевича, д. 73, Минск, Беларусь; orcid.org/0000-0001-7482-8335;

**Портянко Анна Сергеевна**, д.м.н., заведующая Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», почтовый индекс 223040, а/г Лесной, Минский район, Беларусь; orcid.org/0000-0003-2399-117X; e-mail: a\_port@mail.ru;

**Горгун Юлия Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии, Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», почтовый индекс 220013, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, Минск, Беларусь; orcid.org/0000-0002-4595-9659; e-mail: julia.gorgun@mail.ru;

**Корженевская Наталья Георгиевна**, врач-гастроэнтеролог, учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница», почтовый индекс 220096, ул. Уборевича, д. 73, Минск, Беларусь; orcid.org/0000-0001-7732-3906; e-mail: Karzhaneuskayang@mail.ru.

**Для контактов:**

Горгун Юлия Викторовна, e-mail: julia.gorgun@mail.ru.

**Как цитировать:**

*Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н., Портянко А.С., Корженевская Н.Г., Горгун Ю.В.* Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксициллина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (1):43-47.

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 30.09.2017

# Case report: Chronic liver injury due to amoxicillin-clavulanate and ibuprofen

K.A. Barauniova<sup>1</sup>, T.A. Stolyarova<sup>1</sup>, O.N. Brashko<sup>2</sup>, A.S. Portyanko<sup>3</sup>, N.G. Karzhaneuskaya<sup>2</sup>, J.V. Gorgun<sup>1</sup><sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>10-th City Clinical Hospital; <sup>3</sup>N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

In this article we presented the case report of chronic cholestatic drug-induced liver injury due to amoxicillin-clavulanate and ibuprofen in a 19-year-old man. Liver injury developed on the 4<sup>th</sup> day from the treatment beginning and was characterized by mixed hepatocellular-cholestatic pattern, severe hyperbilirubinemia, immunoallergic manifestations such as abdominal and thoracic lymphadenopathy, as well as serositis. After 4 month, clinical and laboratory injury signs were still persisting, in spite of treatment with ursodeoxycholic acid, prednisone and ademethionine. Liver biopsy showed findings compatible with drug-induced liver injury due to amoxicillin-clavulanate or ibuprofen, including signs of portal fibrosis and ductulopenia. Six month after the onset of the disease, clinical manifestations of cholestasis (icterus, pruritus) resolved but high level of liver enzymes still persisted.

**Key words:** Drug-induced liver injury, amoxicillin-clavulanic acid, ibuprofen, hepatitis, cholestasis.

## REFERENCES

1. *Alempijevic T., Zec S., Milosavljevic T.* Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J. Hepatol.* 2017; 9 (10): 491–502. DOI: 10.4254/wjh.v9.i10.491.
2. *Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A.* Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (1): 95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
3. *de Lemos A.S. et al.* Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (8): 2406–2416. DOI: 10.1007/s10620-016-4121-6.
4. *Bessone F.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (45): 5651–5661. DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5651.
5. *Drug record amoxicillin-clavulanate* [Internet]: Official website LiverTox.nih.gov. URL: <https://livertox.nlm.nih.gov//AmoxicillinClavulanate.htm> (Access Date: 21.08.2017).
6. *Beraldo D.O. et al.* Acute cholestatic hepatitis caused by amoxicillin/clavulanate. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (46): 8789–8792. DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8789.
7. *Dandakis D. et al.* Cholestatic hepatitis associated with amoxicillin/clavulanic acid combination. A case report. *Ann. Gastroenterol.* 2002; 15 (1): 85–87.
8. *Larrey D. et al.* Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut.* 1992; 33: 368–371.
9. *Ersoz G. et al.* Severe toxic hepatitis associated with amoxicillin and clavulanic acid. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001; 26: 225–229. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00341.x.
10. *Padda M.S. et al.* Drug-Induced Cholestasis. *Hepatology.* 2011; 53: 1377–1387. DOI: 10.1002/hep.24229.
11. *Cundiff J., Joe S.* Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2007; 28: 28–30. DOI: 10.1016/j.amjoto.2006.06.007.
12. *Chalasan N.P. et al.* ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: 950–966. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
13. *Drug record ibuprofen* [Internet]: Official website LiverTox.nih.gov. URL: <https://livertox.nlm.nih.gov//Ibuprofen.htm> (Access Date: 21.08.2017).
14. *Zoubek M.E. et al.* High Prevalence of Ibuprofen Drug-Induced Liver Injury in Spanish and Latin-American Registries. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; pii: S1542-3565(17)30923-0. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.037.
15. *Trak-Smayra V. et al.* Prolonged cholestasis and ductopenia associated with tenoxicam. *J. Hepatol.* 2003; 39 (1): 125–128.
16. *Nayudu S.K. et al.* A rare coexistence: drug induced hepatitis and meningitis in association with Ibuprofen. *J. Clin. Med. Res.* 2013; 5 (3): 243–246. DOI: 10.4021/jocmr1280w.
17. *Severity grading in drug induced liver injury* [Internet]: Official website LiverTox.nih.gov. URL: <https://livertox.nih.gov/Severity.html> (Access Date: 31.08.2017).

## Authors:

**Barauniova Katsiaryna A.**, clinical resident at the Department of gastroenterology and nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; orcid.org/0000-0002-5321-2811; e-mail: katya.borovneva@gmail.com;  
**Stolyarova Tatyana A.**, PhD student of the Department of gastroenterology and nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; orcid.org/0000-0001-7722-9311; e-mail: sta-2005@tut.by;  
**Brashko Olga N.**, gastroenterologist, 10-th city clinical hospital, Uborevicha st., 73, Minsk, 220096, Belarus; orcid.org/0000-0001-7732-3906; e-mail: olgabraschko@gmail.com;  
**Portyanko Anna S.**, PhD, MD, Head of the Republic molecular-genetic laboratory of cancerogenesis of the N.N. Alexandrov National Cancer Centre, 223040 Lesnoy, Minsk District, Belarus; orcid.org/0000-0003-2399-117X; e-mail: a\_port@mail.ru;  
**Gorgun Julia V.**, PhD., MD, professor of the Department of gastroenterology and nutrition, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki st. 3-3, Minsk, 220013, Belarus; orcid.org/0000-0001-7482-8335; e-mail: julia.gorgun@mail.ru;  
**Karzhaneuskaya Natallia G.**, gastroenterologist, 10-th city clinical hospital, Uborevicha st., 73, Minsk, 220096, Belarus; orcid.org/0000-0001-7732-3906; e-mail: Karzhaneuskayang@mail.ru.

## Corresponding author:

Gorgun Julia V., e-mail: julia.gorgun@mail.ru.

## Suggested citation for this article:

*Barauniova K.A., Stolyarova T.A., Brashko O.N., Portyanko A.S., Karzhaneuskaya N.G., Gorgun J.V.* Case report: Chronic liver injury due to amoxicillin-clavulanate and ibuprofen. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (1):43-47.

## Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК: 616.33 / .342-002:577.161.2

Поступила 03.06.2017

## Витамин D и гастроинтестинальная патология: есть ли взаимосвязь?

Е.Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

### Актуальность

В последние несколько лет возрос интерес к изучению синтеза, метаболизма и действия витамина D в связи с мировой тенденцией к снижению поступления витамина D [1] и появлением новых знаний о механизмах действия его активных метаболитов в организме человека. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) более 90% пигментированной популяции США (афроамериканцы, испанцы, азиаты) и около 3/4 белого населения этой страны страдают от недостатка витамина D (уровень 25-гидроксивитамина D менее 30 нг/мл) [1]. Снижение уровня 25-гидроксивитамина D менее 17,8 нг/мл ассоциируется с риском повышения смертности в общей популяции на 26% даже после устранения известных факторов риска и улучшения социоэкономического статуса [2].

Известно, что витамин D играет основную роль в регуляции гомеостаза кальция, электролитов и артериального давления. Недавно были выявлены новые особенности метаболизма витамина D, которые оказывают влияние на патогенез некоторых заболеваний человека, в том числе аутоиммунных и онкологических.

Интерес к проблеме дефицита витамина D интенсифицировал работы в области изучения его метаболизма, рецепции, генетических аспектов при различных заболеваниях, в том числе желудочно-кишечного тракта.

### Историческая справка

История открытия витамина D начинается в 1913 году в США (штат Висконсин), где сотрудниками лаборатории по изучению сельскохозяйственной продукции во главе с Е. Мс-Коллм в рыбьем жире был обнаружен «жирорастворимый фактор роста» (впоследствии названный витамином D), способный оказывать лечебный эффект при рахите и повышать минерализацию костей. Однако выделить витамин D<sub>1</sub> (эргостерин) стало возможным лишь в 1924 году, когда А. Гесс и М. Вейнштотк синтезировали его из растительных масел путем воздействия ультрафиолетовых лучей длиной волны 280–310 нм [3].

Одновременно был установлен факт образования витамина D под влиянием ультрафиолетового облучения и выявлено его положительное влияние на метаболизм кальция и фосфора. Признанием научных заслуг ученых стало присуждение А. Windaus в 1928 году Нобелевской премии по химии за цикл работ по выделению витамина D и установлению строения растительных стеролов [3].

### Особенности метаболизма и механизм действия витамина D

В настоящее время сформировано представление о витамине D как о стероидном прегормоне, превращающемся в организме в активный метаболит – D-гормон, обладающий наряду с мощным регулирующим влиянием на обмен кальция рядом других важных биологических функций. Под термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению двух форм витамина: D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> [3].

Витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения (злаковые растения, рыбий жир, сливочное масло, молоко, яичный желток), он относится к числу жирорастворимых витаминов и в организме метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с витамином D<sub>3</sub> действием.

Содержание витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола) мало зависит от поступления извне, он образуется из находящегося в коже предшественника (провитамина D<sub>3</sub>) под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от кожной пигментации, широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Другой важный источник витамина D – пищевые продукты. Особенно богата им жирная рыба, такая как сельдь, скумбрия, лосось, в то время как молочные продукты, яйца содержат небольшое количество витамина [3].

Доказано, что для проявления биологической активности витамин D<sub>3</sub> проходит два этапа превращения с образованием его активных метаболитов. В метаболизме двух форм витамина D участвуют различные ферменты.

Первый этап метаболизма витамина D осуществляется главным образом в печени, которая поглощает из кровотока до 70% витамина D<sub>3</sub>, он распределяется по клеткам печени – ретикулоцитам и гепатоцитам. Ретикулоциты по отношению к витамину выполняют роль депо, откуда он постепенно транспортируется в гепатоциты. В гепатоцитах с помощью цитохрома P450 (как митохондриального, так и микросомального) происходит образование активного метаболита витамина D – 25-гидроксивитамина D (25ОНD). Большинство исследований посвящено изучению роли CYP27A1, который локализуется преимущественно в печени и имеет высокое сродство к витамину D [3, 4].

Образовавшаяся в печени первая активная форма 25ОНD переносится с помощью транспортных белков в почки, где подвергается дальнейшему превращению с образованием гормонально активных соединений, среди которых наиболее важное физиологическое значение имеют два метаболита – 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25(ОН)<sub>2</sub>D) и 24,25-дигидроксихолекальциферол (24,25(ОН)<sub>2</sub>D). Концентрация сывороточного 1,25(ОН)<sub>2</sub>D составляет около 0,1% уровня 25ОНD [1]. При этом необходимо учитывать, что различные биологически активные формы витамина принимают участие в регуляции одних и тех же процессов, но на разных его звеньях. Например, 1,25-дигидроксихолекальциферол регулирует транспорт минеральных компонентов в кишечнике и их мобилизацию из скелета, а 24,25-дигидроксихолекальциферол отвечает за транспорт минеральных компонентов в клетки костной ткани, а также повышает чувствительность клеток к 1,25-дигидроксихолекальциферолу. Поэтому для регуляции физиологических процессов в организме очень важным фактором является наличие определенного соотношения основных метаболитов витамина D<sub>3</sub>.

В последние годы показано, что способностью синтезировать метаболиты витамина D<sub>3</sub> обладают клетки многих орга-

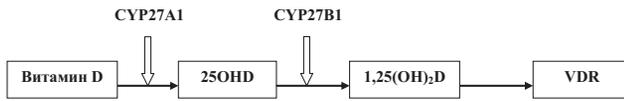


Рис. 1. Метаболизм витамина D.

нов и тканей. Обусловлено это тем, что 25(OH)D конвертируется в 1,25(OH)<sub>2</sub>D с помощью митохондриального энзима P450 CYP27B1, который находится не только в клетках проксимальных почечных канальцев, но и других клетках организма – иммунных, эпителиальных, костной ткани, паратиреоидных желез. Регуляция CYP27B1 в клетках проксимальных почечных канальцев осуществляется паратиреоидным гормоном (стимулирует экспрессию) и фактором роста фибробластов-23 (ингибирует экспрессию). На концентрацию паратиреоидного гормона в свою очередь по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D<sub>3</sub>, так и концентрация ионизированного кальция в плазме крови [3, 4].

Катаболизм 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D происходит с участием митохондриального CYP24. Макрофаги могут экспрессировать нефункциональную альтернативную форму CYP24 в цитоплазме, которая потенциально конкурирует с субстратом митохондриального фермента, следствием чего является снижение катаболизма 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D в этих клетках [4]. При этом в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D<sub>3</sub>, что имеет выраженный защитный характер.

Мишенью активных метаболитов витамина D являются рецепторы витамина D (VDR), которые располагаются не только в костной ткани, кишечнике и почках, но и других тканях организма, обеспечивая его плейотропные эффекты (рис. 1). Активный VDR влияет на транскрипцию по крайней мере 913 генов и различные процессы – начиная от метаболизма кальция и до синтеза антимикробных пептидов [5, 6].

Витамин D<sub>3</sub> оказывает воздействие на геномном и негеномном уровне [1, 4, 5]. На уровне генома его активные метаболиты связываются со специфическими рецепторными белками. Гормонорецепторный комплекс связывается с хроматином, следствием чего является избирательная стимуляция процесса транскрипции ДНК, приводящая к биосинтезу новых молекул мРНК и трансляции соответствующих белков, которые участвуют в физиологическом ответе. Негеномный механизм регулирует неядерный транспорт кальция и активность ферментов, которые витамин D<sub>3</sub> осуществляет посредством влияния на структуру и функцию клеточных мембран.

Таким образом, витамин D<sub>3</sub> принимает участие в:

- 1) регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей;
- 2) регуляции белкового, липидного, минерального обмена в организме, синтеза рецепторных белков, ферментов, гормонов;
- 3) регуляции функциональной активности многих органов и систем, в том числе желудочно-кишечного тракта.

### Витамин D и иммунная система

Потенциальная роль витамина D и его активного метаболита 1,25(OH)<sub>2</sub>D в модуляции иммунного ответа впервые была оценена 25 лет назад в связи с тремя важными открытиями: были обнаружены наличие VDR в воспалительных клетках, способность 1,25(OH)<sub>2</sub>D ингибировать Т-клеточную пролиферацию, способность активированных макрофагов синтезировать 1,25(OH)<sub>2</sub>D, то есть экспрессировать CYP27B1 [4]. Эффекты витамина D и его активных метаболитов в отношении иммунной системы реализуются главным образом на уровне клеток – лимфоцитов и моноцитов/макрофагов [4, 5, 7, 8].

Адаптивный иммунитет. В основе адаптивного (приобретенного) иммунного ответа лежит способность Т- и В-лимфоцитов синтезировать цитокины и иммуноглобулины в ответ на презентацию антигенов макрофагами или дендритными клетками. Витамин D и его метаболиты оказывают супрессивное действие на адаптивную иммунную систему [4, 5, 7]. В частности, 1,25(OH)<sub>2</sub>D ингибирует пролиферацию клеток, синтез иммуноглобулинов и замедляет дифференцировку предшественников В-клеток в плазматические клетки. 1,25(OH)<sub>2</sub>D ингибирует пролиферацию Т-клеток, а именно, Т-хелперов (Th)-1, способных синтезировать интерферон-α и интерлейкин-2 (IL-2). Это блокирует презентацию антигенов Т-лимфоцитам (роль интерферон-α) и пролиферацию Т-лимфоцитов (роль IL-2). Синтез IL-4, IL-5, IL-10 увеличивается, изменяя баланс клеток Th-2. Количество CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> регулирующих Т-клеток (Treg) также возрастает под влиянием 1,25(OH)<sub>2</sub>D за счет повышения экспрессии FoxP3 и синтеза IL-10. Таким образом, действие 1,25(OH)<sub>2</sub>D на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток приводит к снижению антиген-презентирующей способности дендритных клеток (рис. 2).

Способность 1,25(OH)<sub>2</sub>D к супрессии адаптивного иммунного ответа играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. В настоящее время предупреждение развития этих заболеваний связывают с ингибирующим воздействием 1,25(OH)<sub>2</sub>D на клетки Th-1 и Th-17. Однако супрессия адаптивной иммунной системы может приводить к снижению иммунного надзора и ответа на инфекционные агенты.

Врожденный иммунитет. Врожденный иммунитет реализуется через клеточные (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, киллерные и другие клетки) и гуморальные (естественные антитела, комплемент, белки острой фазы, некоторые цитокины, ферменты, лизоцим) факторы.

Основной распознающей структурой врожденной иммунной системы являются так называемые паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs), к которым относятся рецепторы, входящих в состав семейств Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs), NOD-подобных рецепторов (NLR), RIG-подобных рецепторов (RLR), рецепторов, подобных лектинам С-типа (CLR). Эти рецепторы присутствуют на поверхности или в цитоплазме клетки, а также могут находиться в организме в секреторной форме [9]. Они обеспечивают интегрирующую и регулируемую роль в активации и реализации врожденного иммунного ответа на микробные патогены.

TLRs являются трансмембранными рецепторами полиморфнонуклеарных клеток, моноцитов и макрофагов, а также эпителиальных клеток тканей, взаимодействующих с окружающей средой – эпидермиса, десен, кишечника, влагалища, мочевого пузыря и легких [9]. У человека известны лиганды TLRs типов 1–10. Активация TLRs приводит к синтезу антимикробных пеп-

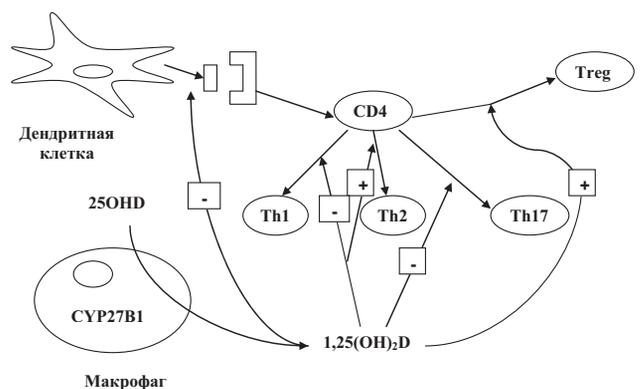


Рис. 2. Регуляция адаптивного иммунитета метаболитами витамина D.

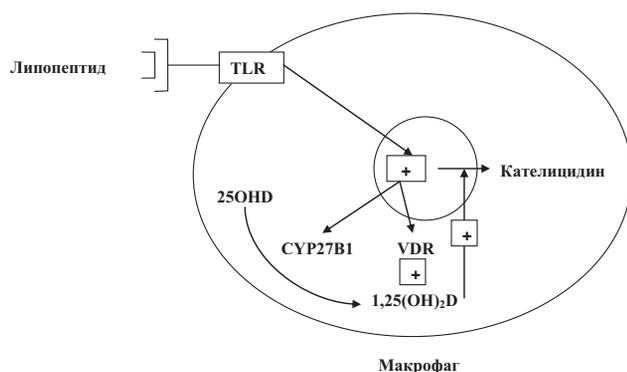


Рис. 3. Регуляция приобретенного иммунитета метаболитами витамина D.

тидов и реактивных форм кислорода, губительно воздействующих на патогены. Среди антимикробных пептидов важная роль принадлежит кателицидину (cathelicidin), экспрессия которого осуществляется миелоидными и эпителиальными клетками под воздействием  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Макрофаги и эпителиальные клетки имеют CYP27B1 и VDR, что при наличии субстрата – 25OH<sub>2</sub>D – может приводить к синтезу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [4, 8].

Таким образом, стимуляция TLR2 макрофагов липопептидом патогена повышает экспрессию CYP27B1, что при достаточной концентрации 25OH<sub>2</sub>D и VDR приводит к синтезу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , стимулирующего образование кателицидина (рис. 3).

Данный механизм синтеза антимикробного пептида кателицидина наблюдается не только в клетках лимфопоэтической системы, но и в эпителиальных клетках некоторых тканей, указанных выше.

#### Регуляция пролиферации и дифференцировки клеток витамином D

В исследованиях было показано, что витамин D обладает не только протективным, но и терапевтическим воздействием на некоторые типы злокачественных опухолей [10, 11]. Эти свойства витамина D обусловлены его проапоптотическим, антиангиогенным, противовоспалительным, продифференцирующим и иммуномодулирующим механизмами [11].

Ниже перечислено влияние витамина D и его метаболитов на клеточное деление, дифференцировку, адгезию и апоптоз [10]:

##### 1. Клеточное деление и дифференцировка.

1.1.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  стимулирует экспрессию ингибиторов клеточного цикла p21 и p27.

1.2. Циклин D активированные циклин-зависимые киназы (CDKs) повышают транскрипцию генов, контролирующих переход из фазы G1 к фазе S.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  связывает циклин D и ингибирует этот переход.

1.3. Точность ДНК репликации и восстановления ДНК контролируется механизмами, регулирующими клеточный цикл. Ген супрессии опухоли p53 активирован в случае повреждения ДНК и повышения уровня p21. Витамин D участвует в процессе регуляции уровней p21 и p53.

1.4.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  повышает экспрессию генов супрессии опухоли BRCA-1 и BRCA-2, участвующих в механизме восстановления ДНК.

2. Клеточная адгезия: когда опухолевые клетки теряют способность к адгезии, они приобретают метастатический потенциал.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  повышает экспрессию молекулы клеточной адгезии E-кадгерина (E-cadherin), а также ингибирует активность транскрипции β-катенина (β-catenin), уменьшая концентрацию онкобелка c-мус.

3. Клеточный апоптоз: каспазы являются медиаторами апоптоза, они присутствуют в клетках в неактивном состоянии в

виде прокаспаз и активируются с помощью p53, уровень которого повышается при повреждении ДНК.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  повышает экспрессию генов, вовлеченных в апоптоз за счет регуляции уровня p53.

Установлено, что во многих опухолевых клетках человека ген p53 является мутированным (mutp53) и может способствовать опухолевой прогрессии [12]. Выявлено, что mutp53 может взаимодействовать с VDR. Mutp53 регулирует экспрессию VDR-регуляторных генов и повышает аккумуляцию нуклеарных VDR. Важно, что mutp53 превращает витамин D в антиапоптотический агент. Таким образом, состояние гена p53 может определять биологическое влияние витамина D на опухолевые клетки.

Витамин D вовлечен также в другие молекулярные механизмы. Известно, что он снижает уровень сосудистого фактора роста, который играет основополагающую роль в опухолевом ангиогенезе [13]. Установлено, что у пациентов с опухолевыми заболеваниями витамин-D-связывающий белок находится в дегликозилированном состоянии, что приводит к неспособности макрофагов к активации [10].

Роль витамина D в качестве противоракового вещества только начинает изучаться. По данным К.И. Влоцк и соавторов витамин D не оказывает неблагоприятного воздействия на химио- и радиотерапию [14]. Кроме того, возможен синергизм его действия с химиотерапией и радиотерапией.

#### Витамин D и заболевания пищевода и желудка

Учитывая влияние метаболитов витамина D на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток, проводились исследования взаимосвязи между концентрацией 25OH<sub>2</sub>D и риском развития онкологических заболеваний пищевода и желудка, в результате которых получены противоречивые данные [15–20]. В результате исследований типа «случай – контроль» установлено, что более высокое поступление витамина D в организм ассоциировано со снижением риска развития эзофагеальной сквамозной карциномы [16], с повышением риска развития рака желудка [17] или отсутствием ассоциации с риском развития рака желудка [18]. В результате проспективного когортного исследования в Китае установлено, что более высокая концентрация 25OH<sub>2</sub>D в сыворотке крови взаимосвязана с повышением риска развития эзофагеальной сквамозной карциномы и не имеет взаимосвязи с риском возникновения рака желудка [19]. Другое исследование в той же популяции демонстрирует прямую взаимосвязь между концентрацией 25OH<sub>2</sub>D и риском сквамозной дисплазии пищевода [20].

Результаты недавно проведенного исследования (2010) взаимосвязи между концентрацией 25OH<sub>2</sub>D и риском развития рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта не поддерживают гипотезу, что увеличение поступления витамина D в организм приведет к более низкому риску развития онкологических заболеваний этой локализации [15].

#### Витамин D и заболевания поджелудочной железы

В литературе имеются публикации о роли витамина D в развитии рака поджелудочной железы [10, 21, 22]. G. Schwartz и соавторы предполагают, что витамин D играет протективную роль в отношении развития панкреатического рака, так как он регулирует клеточный цикл и дифференцировку, а в малигнизированных панкреатических клетках выявлено повышение уровня фермента витамин-D-1-α-гидроксилазы [21].

По данным F. Pettersson и соавторов, EB1089 аналог кальцитриола с низкой кальциемической активностью, является потенциальным ингибитором синтеза паратиреоидного гормон-связывающего пептида *in vitro* оказывает протективное действие по отношению к пролиферации и дифференцировке раковых клеток поджелудочной железы [22].

**Витамин D и заболевания кишечника**

Витамин D и VDR участвуют в регуляции интестинального гомеостаза, проницаемости кишечной стенки, бактериальной колонизации комменсалами, патогенной инвазии, секреции противомикробных пептидов, защитной функции слизистого барьера. В связи с этим много исследований посвящено роли витамина D и VDR в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и колоректального рака [23]. У пациентов с ВЗК выявлено снижение уровня витамина D [24, 25] и экспрессии VDR [25, 26]. Экспериментально в моделях на животных было установлено, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  снижает риск развития интестинального воспаления [27, 28].

Согласно недавно проведенному эпидемиологическому анализу С.Ф. Garland и соавторов (2009), повышение сывороточного уровня витамина D будет предупреждать развитие 49 000 новых случаев колоректального рака каждый год [29].

Предполагается, что в патогенез таких ВЗК, как болезнь Крона и язвенный колит, вовлечены комплексные взаимодействия генетических, иммунных факторов, факторов окружающей среды и микробного окружения [30]. Другим патогенным фактором для болезни Крона является нарушение барьерной функции слизистой оболочки и повышение кишечной проницаемости [31].

Что касается генетических факторов, в литературе имеются публикации о роли рецепторов врожденного иммунитета – TLR и NOD2 (описаны выше) – в развитии ВЗК [9, 32]. Недавно было установлено, что  $1,25\text{OH}_2\text{D}$  сигнал является прямым индуктором экспрессии NOD2, что подтверждает предположение, что дефицит/недостаточность витамина D играет роль в развитии ВЗК [32].

Нарушение регуляции иммунного ответа слизистой оболочки кишечника, в который вовлечены Т-хелперы типа 1 (Th1) CD4+, приводит к синтезу Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Установлено, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  оказывают ингибирующее воздействие на клетки Th-1 и Th-17 [5].

Нуклеарный фактор каппа-В (NF- $\kappa\text{B}$ ) относится к семейству транскрипционных факторов, которые играют основную роль во врожденном и адаптивном иммунном ответе [33, 34]. NF- $\kappa\text{B}$  является активным в ядре, его активность подавляется ингибитором (I $\kappa\text{B}$ ) [34]. VDR взаимодействуют с субъединицей p65 NF- $\kappa\text{B}$  остеобластов человека [35] и эмбриональных фибробластных клеток мышей [36]. Функциональное значение взаимодействия VDR/p65 в регуляции интестинального воспаления заключается в том, что интестинальные VDR непосредственно вовлечены в супрессию бактериально индуцированной активации NF- $\kappa\text{B}$ , что ослабляет ответ на инфекцию [33].

Эпителиальные клетки кишечника постоянно подвергаются воздействию комменсальной микробиоты и патогенных бактерий. Комменсалы кишечника играют значительную роль в патогенезе ВЗК [37, 38] и колоректального рака [39]. Установлено, что комменсальные и патогенные бактерии оказывают прямое влияние на экспрессию и распределение эпителиальных VDR в кишечнике [40].

В нормальной слизистой оболочке экспрессия VDR выявляется в 58,8% дуктулярных клеток, у пациентов с язвенным колитом этот показатель значительно меньше – (3,4±9,0)% [41]. Однако не выявлено прямой взаимосвязи между экспрессией VDR и клинической стадией язвенного колита. При дисплазии и колоректальной аденокарциноме, ассоциированной с язвенным колитом, экспрессия VDR установлена в (0,6±1,3)% клеток (у пациентов с раком другой локализации – в (3,8±10,0)% [41]. Эти данные позволяют предположить взаимосвязь экспрессии VDR и карциногенеза при язвенном колите и предложить VDR в качестве маркера дисплазии и малигнизации при этом заболевании.

Целостность слизистого барьера кишечника сохраняется за счет огромной регенераторной способности эпителия. Одним из патогенетических факторов развития ВЗК является нарушение слизистой барьерной функции. В экспериментальном исследовании установлено, что для восстановления целостности эпителиального барьера при колите у мышей участвуют VDR [42]. Было также выявлено, что VDR способствуют укреплению соединений между эпителиальными клетками кишечника [42, 43], регулируя кишечный гомеостаз. Исследования *in vitro* демонстрируют, что витамин D стимулирует миграцию эпителиальных клеток, предполагая, что он вовлечен в регуляцию заживления повреждений.

Приведенные данные исследований могут частично объяснить взаимосвязь между недостатком витамина D и ВЗК.

**Противоречия в назначении витамина D**

В связи с участием витамина D в регуляции физиологических процессов он может рассматриваться в качестве потенциального лекарства при многих заболеваниях, в том числе онкологических. Однако его применение ограничено побочным действием – гиперкальциемическим и гиперкальциурическим эффектом.

Кроме того, назначение витамина D при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях не рекомендуется, так как повышение его концентрации в клетках иммунной системы может приводить к дисфункции нуклеарных рецепторов и в последующем к нарушению иммунной и эндокринной функции [44, 45, 46].

С большой осторожностью следует назначать витамин D и его аналоги онкологическим больным в связи с возможным взаимодействием *mutp53* и VDR [12, 47].

Исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе развития ответа на воспаление и инфекцию, привели к более детальному пониманию клеточного ответа на витамин D через VDR. Но в настоящее время остается недостаточно изученным вопрос о молекулярных механизмах дисфункции VDR при заболеваниях человека, что не позволяет назначать витамин D в качестве лекарства.

Дальнейшее изучение витамина D и VDR поможет объяснить патогенез различных заболеваний человека и найти новые подходы для их профилактики и лечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Adams J.S., Hewison M. Update in Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 471–478.
2. Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Arch. Intern. Med. 2008; 168: 1629–1637.
3. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
4. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94: 26–34.
5. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. Curr. Opin. Gastroenterol. 2010; 26: 591–595.
6. Demay M.B. Mechanism of Vitamin D Receptor Action. Ann. N.-Y. Acad. Sci. 2006; 1068: 204–213.
7. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. Curr. Osteoporos. Rep. 2009; 7: 58–63.
8. Baek F., Korf H., Overbergh L. van E.E. et al. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr. Opin. Pharmacol. 2010; 10: 482–496.
9. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. Gut. 2005; 54: 1182–1193.
10. Bulathsinghala P., Syrigos K.N., Saif M.W. Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer. J. Nutr. Metab. 2010; 2010: 1–9.
11. Ingraham, B.A., Bragdon B., Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. Curr. Med. Res. Opin. 2008; 24: 139–149.

12. *Stambolsky P, Tabach Y, Fontemaggi G et al.* Modulation of the Vitamin D3 Response by Cancer-Associated Mutant p53. *Cancer Cell*. 2010; 17: 273–285.
13. *Holick M.F.* Medical progress: vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
14. *Block K.I., Koch A.C., Mead M.N. et al.* Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 407–418.
15. *Abnet C.C., Chen Y., Chow W.H. et al.* Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Esophageal and Gastric Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 94–106.
16. *Launoy G., Milan C., Day N.E. et al.* Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. *Int. J. Cancer.* 1998; 76: 7–12.
17. *La Vecchia C., Ferraroni M., D'Avanzo B. et al.* Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1994; 3: 393–398.
18. *Pelucchi C., Tramacere P., Bertuccio A. et al.* Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 160–165.
19. *Chen W., Dawsey S.M., Qiao Y.-L. et al.* Prospective study of serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of esophageal and gastric cancers. *Br. J. Cancer.* 2007; 97: 123–128.
20. *Abnet C.C., Chen W., Dawsey S.M. et al.* Serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of esophageal squamous dysplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1889–1893.
21. *Schwartz G.G., Eads D., Rao A. et al.* Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Carcinogenesis*. 2004; 25: 1015–1026.
22. *Pettersson K., Colston W., Dagleish A.G.* Differential and antagonistic effects of 9-cis-retinoic acid and vitamin D analogues on pancreatic cancer cells in vitro. *Br. J. Cancer.* 2000; 83: 239–245.
23. *Dou R., Ng R., Giovannucci E.L.* Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br. J. Nutr.* 2016; 115: 1643–1660. DOI: 10.1017/S0007114516000696.
24. *Sentongo T.A., Semaio E.J., Stettler N. et al.* Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1077–1081.
25. *Abreu M.T.* Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut*. 2004; 53: 1129–1136.
26. *Wada K., Tanaka H., Maeda K. et al.* Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis. *Oncol. Rep.* 2009; 22: 1021–1025.
27. *Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M., Witke A.* Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 1717S–1720S.
28. *Cantorna M.T.* Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 60–64.
29. *Garland C.F.* Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19: 468–483.
30. *Raman M., Milestone A.M., Walters J.R.F. et al.* Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4: 49–62.
31. *Gibson P.R.* Increased gut permeability in Crohn's disease: Is TNF the link? *Gut*. 2004; 53: 1724–1725.
32. *Wang T.T.* Direct and indirect induction by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of the NOD2/CARD15-defnsin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 2227–2231.
33. *Wu S., Liao A.P., Xia Y. et al.* Vitamin D Receptor Negatively Regulates Bacterial-Stimulated NF- $\kappa$ B Activity in Intestine. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 686–697.
34. *Bonizzi G., Karin M.* The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.* 2004; 25: 280–288.
35. *Lu X.* Integration of the NfkappaB p65 subunit into the vitamin D receptor transcriptional complex: identification of p65 domains that inhibit 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-stimulated transcription. *J. Cell Biochem.* 2004; 92: 833–848.
36. *Sun J., Kong G., Duan Y. et al.* Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 291: E315–E322.
37. *Packey C.D., Sartor R.B.* Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J. Intern. Med.* 2008; 263: 597–606.
38. *Sartor R.B.* Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008; 134: 577–594.
39. *Rhodes J.M., Campbell B.J.* Inflammation and colorectal cancer: IBD associated and sporadic cancer compared. *Trends Mol. Med.* 2002; 8: 10–16.
40. *Sun J., Hobert M.E., Duan Y. et al.* Crosstalk between NF-kappaB and beta-catenin pathways in bacterial-colonized intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 289: G129–G137.
41. *Ferrer-Mayorga G., Gomez-Lopez G., Barbachano A. et al.* Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut*. 2017; 66: 1449–1462. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310977.
42. *Kong J., Zhang Z., Musch M.W. et al.* Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 294: G208–G216.
43. *Fujita H., Sugimoto K., Inatomi S. et al.* Tight junction proteins claudin-2 and 12 are critical for vitamin D-dependent Ca<sup>2+</sup> absorption between enterocytes. *Mol. Biol. Cell*. 2008; 19: 1912–1921.
44. *Albert P.J., Proal A.D., Marchall T.G.* Vitamin D: the alternative hypothesis. *Autoimmun. Rev.* 2009; 8: 639–644.
45. *Waterhouse J.C., Perez T.N., Albert P.J.* Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2009; 1173: 757–765.
46. *Hargrove L., Francis T., Francis H.* Vitamin D and GI cancers: shedding some light on dark diseases. *Ann. Transl. Med.* 2014; 2: 9. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.
47. *Shang M., Sun J.* Vitamin D/VDR, Probiotics, and Gastrointestinal Diseases. *J. Sun. Curr. Med. Chem.* 2017; 24: 876–887. DOI: 10.2174/09298673236661612021500008.

#### Аннотация

Синтез и метаболизм витамина D вовлечены во множество клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. В настоящее время достоверно изучено, что низкий уровень витамина D взаимосвязан с высоким риском онкологических заболеваний. В научных исследованиях высказываются предположения о возможном назначении витамина D в качестве лекарственного средства при гастроинтестинальных опухолях, при этом лечение должно быть индивидуальным со строгим контролем побочных эффектов витамина D. В обзоре литературы изложены современные представления о роли витамина D в развитии гастроинтестинальных заболеваний.

**Ключевые слова:** витамин D, опухоль, ферменты, пищевод, желудок, поджелудочная железа, кишечник.

#### Сведения об авторе:

**Малаева Екатерина Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», ул. Ланге, 5, Гомель, 246050, Беларусь.

#### Для контактов:

Малаева Екатерина Геннадьевна, e-mail: dr-malaeva@mail.ru.

#### Как цитировать:

Малаева Е.Г. Витамин D и гастроинтестинальная патология: есть ли взаимосвязь? *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018; (1):48-54.

#### Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 03.06.2017

# Vitamin D and gastrointestinal diseases: is there any connection?

E.G. Malaeva

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

## Abstract

Vitamin D synthesis and metabolism affects numerous cellular processes including: proliferation, differentiation and apoptosis. It is now commonly recognized that low levels of vitamin D are associated with a greater risk of tumorigenesis. Basic research, clinical trials and population studies have supported the concept that treatment with Vitamin D may be a therapeutic option when treating gastrointestinal cancers, however treatments must be individualized and monitored closely as the side effects from Vitamin D treatment can be increasingly harmful. This review will highlight the most recent findings regarding Vitamin D signaling and gastrointestinal diseases.

Keywords: vitamin D, cancer, enzymes, esophagus, stomach, pancreas, colon.

## REFERENCES

1. Adams J.S., Hewison M. Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 471–478.
2. Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1629–1637.
3. Shvarts G.Ya. Vitamin D and D-hormone. *M.: Anakharsis*; 2005. 152.
4. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 26–34.
5. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; 26: 591–595.
6. Demay M.B. Mechanism of Vitamin D Receptor Action. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2006; 1068: 204–213.
7. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009; 7: 58–63.
8. Baeke F., Korf H., Overbergh L. van E.E. et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10: 482–496.
9. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut.* 2005; 54: 1182–1193.
10. Bulathsinghala P., Syrigos K.N., Saif M.W. Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer. *J. Nutr. Metab.* 2010; 2010: 1–9.
11. Ingraham, B.A., Bragdon B., Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 139–149.
12. Stambolsky P., Tabach Y., Fontemaggi G. et al. Modulation of the Vitamin D3 Response by Cancer-Associated Mutant p53. *Cancer Cell.* 2010; 17: 273–285.
13. Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
14. Block K.I., Koch A.C., Mead M.N. et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 407–418.
15. Abnet C.C., Chen Y., Chow W.H. et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Esophageal and Gastric Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 94–106.
16. Launoy G., Milan C., Day N.E. et al. Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. *Int. J. Cancer.* 1998; 76: 7–12.
17. La Vecchia C., Ferraroni M., D'Avanzo B. et al. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1994; 3: 393–398.
18. Pelucchi C., Tramacere P., Bertuccio A. et al. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 160–165.
19. Chen W., Dawsey S.M., Qiao Y.-L. et al. Prospective study of serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of oesophageal and gastric cancers. *Br. J. Cancer.* 2007; 97: 123–128.
20. Abnet C.C., Chen W., Dawsey S.M. et al. Serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of esophageal squamous dysplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1889–1893.
21. Schwartz G.G., Eads D., Rao A. et al. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Carcinogenesis.* 2004; 25: 1015–1026.
22. Pettersson K., Colston W., Dalgleish A.G. Differential and antagonistic effects of 9-cis-retinoic acid and vitamin D analogues on pancreatic cancer cells in vitro. *Br. J. Cancer.* 2000; 83: 239–245.
23. Dou R., Ng R., Giovannucci E.L. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br. J. Nutr.* 2016; 115: 1643–1660. DOI: 10.1017/S0007114516000696.
24. Sentongo T.A., Semaio E.J., Stettler N. et al. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1077–1081.
25. Abreu M.T. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut.* 2004; 53: 1129–1136.
26. Wada K., Tanaka H., Maeda K. et al. Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis. *Oncol. Rep.* 2009; 22: 1021–1025.
27. Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M., Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 1717S–1720S.
28. Cantorna M.T. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 60–64.
29. Garland C.F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19: 468–483.
30. Raman M., Milestone A.M., Walters J.R.F. et al. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4: 49–62.
31. Gibson P.R. Increased gut permeability in Crohn's disease: Is TNF the link? *Gut.* 2004; 53: 1724–1725.
32. Wang T.T. Direct and indirect induction by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of the NOD2/CARD15-defnsin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 2227–2231.
33. Wu S., Liao A.P., Xia Y. et al. Vitamin D Receptor Negatively Regulates Bacterial-Stimulated NF- $\kappa$ B Activity in Intestine. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 686–697.
34. Bonizzi G., Karin M. The two NF- $\kappa$ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.* 2004; 25: 280–288.
35. Lu X. Integration of the Nf $\kappa$ B p65 subunit into the vitamin D receptor transcriptional complex: identification of p65 domains that inhibit 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-stimulated transcription. *J. Cell Biochem.* 2004; 92: 833–848.

36. Sun J., Kong G., Duan Y. et al. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 291: E315–E322.
37. Packey C.D., Sartor R.B. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J. Intern. Med.* 2008; 263: 597–606.
38. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008; 134: 577–594.
39. Rhodes J.M., Campbell B.J. Inflammation and colorectal cancer: IBD associated and sporadic cancer compared. *Trends Mol. Med.* 2002; 8: 10–16.
40. Sun J., Hobert M.E., Duan Y. et al. Crosstalk between NF-kappaB and beta-catenin pathways in bacterial-colonized intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 289: G129–G137.
41. Ferrer-Mayorga G., Gomez-Lopez G., Barbachano A. et al. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut.* 2017; 66: 1449–1462. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310977.
42. Kong J., Zhang Z., Musch M.W. et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 294: G208–G216.
43. Fujita H., Sugimoto K., Inatomi S. et al. Tight junction proteins claudin-2 and 12 are critical for vitamin D-dependent Ca<sup>2+</sup> absorption between enterocytes. *Mol. Biol. Cell.* 2008; 19: 1912–1921.
44. Albert P.J., Proal A.D., Marchall T.G. Vitamin D: the alternative hypothesis. *Autoimmun. Rev.* 2009; 8: 639–644.
45. Waterhouse J.C., Perez T.N., Albert P.J. Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2009; 1173: 757–765.
46. Hargrove L., Francis T., Francis H. Vitamin D and GI cancers: shedding some light on dark diseases. *Ann. Transl. Med.* 2014; 2: 9. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.
47. Shang M., Sun J. Vitamin D/VDR, Probiotics, and Gastrointestinal Diseases. *J. Sun. Curr. Med. Chem.* 2017; 24: 876–887. DOI: 10.2174/0929867323666161202150008.

**Author:**

**Malaeva Ekaterina G.**, PhD, Assistant Professor, Head of Department of Internal Diseases №1 with a Endocrinology Course Institution Education “Gomel State Medical University”, 5 Lange str., Gomel, 246050, Belarus.

**Corresponding author:**

Malaeva Ekaterina, e-mail dr-malaeva@mail.ru.

**Suggested citation for this article:**

*Malaeva E.G.* Vitamin D and gastrointestinal diseases: is there any connection? *Gastroenterologija Sankt-Peterburga.* 2018; (1):48-54.

**Conflicts of Interest:**

The author declare no conflict of interest.

УДК 616.34-07:534.292

Поступила 16.06.2017

# Трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника: новые возможности в практике гастроэнтеролога

С.И. Пиманов, А.В. Романович, О.И. Солодовникова

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

## Актуальность и сложность трансабдоминального ультразвукового исследования кишечника

На протяжении более 30 лет трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника не теряет своей актуальности благодаря неинвазивному нерадиационному характеру метода [1]. Невозможно заменить эндоскопическое исследование с биопсией, однако эхография имеет свою диагностическую нишу благодаря уникальной возможности оценки стенки кишечника. Особое значение это имеет при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) – язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), когда требуется оценка динамики воспалительного процесса и осложнений в процессе лечения. Как известно, чем больше значение частоты датчика ультразвукового аппарата, тем выше разрешающая способность изображения и ниже проникающая способность ультразвука. Поэтому применение высокочастотных датчиков (7–15 МГц) при трансабдоминальном УЗИ многие годы было ограничено. Изменение ситуации в ультразвуковой диагностике (УЗД) за последние годы заключается в появлении аппаратуры высокого разрешения, которая благодаря специальным аппаратно-техническим решениям позволяет при достаточно глубокой пенетрации ультразвука использовать высокочастотное зондирующее излучение и получать изображение кишечной стенки хорошего качества. В то же время для формирования информативного изображения имеется ряд методических трудностей при эхографии желудочно-кишечного тракта вследствие индивидуальной избыточной подкожно-жировой клетчатки живота и наличия внутри полостных органов газа и содержимого, затрудняющего ультразвуковую визуализацию. Для ее улучшения применяется контрастирование, заключающееся во введении жидкости в кишечник [2]. В то же время такие методики недостаточно известны и не имеют широкого распространения в практике. Недостаточно разработана ультразвуковая семиотика патологии кишечника. Даже величина такого исходного показателя, как толщина кишечной стенки в норме, в фундаментальных ультразвуковых руководствах и исследованиях прежних лет имеет значение, значительно отличающееся от результатов последних публикаций [2, 3].

## Цель исследования

Целью настоящей работы являлся анализ публикаций о применении контрастирования кишечника при трансабдоминальном УЗИ, а также систематизация эхографических критериев нормы и патологических изменений стенки кишечника при ВЗК.

Анализ литературных данных осуществлялся на основании результатов исследований, представленных в базе данных «PubMed» и e-library. При выборке данных в базе данных «PubMed» в качестве ключевых слов использовались следующие: ultrasound diagnosis, abdominal ultrasound, bowel wall thickness ultrasound. Поиск в базе данных e-library проводился с использованием аналогичных терминов на русском языке.

Глубина поиска составила 35 лет. Кроме того, учитывались данные из ведущих руководств по УЗД [2–5].

## Методика контрастирования кишечника

УЗИ кишечника без подготовки является наиболее распространенной методикой и в ряде случаев, например, при кишечной непроходимости, позволяет решить диагностическую проблему. В случае отсутствия экстренной ситуации предпочтительно осуществлять УЗИ натощак. При наличии опухоли или выраженного воспаления кишки определяется значительное утолщение ее стенки, что позволяет визуализировать «симптом поражения полого органа» (СППО), то есть своеобразную структуру с эхогенным центром и гипоэхогенной периферией [5]. В то же время для детальной визуализации кишечной стенки и прилежащих структур такой подход не всегда эффективен, а улучшение визуализации возможно при заполнении кишечника контрастным веществом. Существуют различные варианты заполнения кишечника контрастом при УЗИ.

**Энтероклизис.** В настоящее время достаточно широкое применение, прежде всего за рубежом, при компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) получила методика энтероклизиса. Методика заключается во введении через 1,5-метровый тефлоновый назоэональный зонд диаметром 3,1/2,1 мм жидкости, которая позволяет контрастировать тонкую кишку. Контроль локализации зонда осуществляется по изображению на экране флюороскопа. В классическом варианте методика КТ-энтероклизиса осуществляется следующим образом. Через зонд вводят 1500 мл стандартного раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ) сначала вручную шприцем емкостью 60 мл, а затем непрерывно инфузватом, сначала со скоростью 150 мл/час, затем – 200 мл/час [6]. По другому варианту методики используется 2000 мл 0,5% водного раствора метилцеллюлозы [7]. Перед началом исследования пациенту вводят в стандартной дозировке спазмолитик N-бутилскополамин, который предупреждает спазмирование кишечника, обеспечивает равномерное растяжение тонкой кишки и уменьшает возможное ощущение дискомфорта у пациента. После начала инфузии раствора в кишку проводится КТ, причем вводится контраст (Ultravist 370; Schering AG, Berlin, Germany), и сканирование осуществляется в течение 70 секунд после введения контраста. В среднем методика КТ-энтероклизиса требует около 15–25 минут, доза радиации составляет 8 мЗв [6]. Аналогичное время исследования необходимо при МРТ-энтероклизисе. При такой методике оценивается толщина слизистой оболочки и стенки кишки, трансмуральные язвы при болезни Крона (БК), престенотическое расширение кишки, увеличенные регионарные лимфатические узлы (ЛУ), стриктуры и престенотические расширения [7].

Неудобство энтероклизиса заключается в постановке зонда и технических проблемах по инфузии раствора ПЭГ.

Методика энтероклизиса была заимствована из КТ и МРТ для ультразвукового метода в отдельных исследованиях, при-

чем контроль местоположения зонда осуществлялся по эхографическому изображению кишки, что позволило избежать радиационного воздействия [8, 9]. В клинической практике эта методика у нас и за рубежом не используется.

**Тонкокишечное контрастирование.** Более прогрессивным и наиболее популярным в зарубежных исследованиях вариантом УЗИ тонкой кишки является методика тонкокишечной контрастной ультразвукографии (small intestine contrast ultrasonography – SICUS), которая была предложена итальянскими исследователями почти 20 лет назад [10]. Пациент не должен принимать пищу перед исследованием в течение ночи или 6 часов [11]. Согласно методике SICUS пациент натощак самостоятельно принимает внутрь 250–500 мл раствора ПЭГ, обычно используемого при подготовке к колоноскопии. Отдельные авторы предлагают принимать внутрь 750 мл раствора ПЭГ [12], другие – 800 мл [13], 1000 мл [14, 15] и даже 2000 мл [16].

Исследование по методике SICUS осуществляется с 15-минутным интервалом до эвакуации раствора из тонкой кишки. Длительность исследования составляет около 30 минут. По данным литературы, такая методика благодаря своей простоте используется в абсолютном большинстве УЗИ тонкой кишки за рубежом и позволяет значительно улучшить визуализацию кишечной стенки [1, 6]. Применение SICUS позволяет в определенной степени стандартизировать исследование, что необходимо для оценки диаметра кишки, перистальтики и тонуса, а также получить более качественное изображение кишечной стенки [11].

Метаанализ, опубликованный еще в 2008 г., показал, что точность диагностики ВЗК при использовании УЗИ, КТ и МРТ кишечника не имеет существенных отличий [17]. Критерий ультразвуковой оценки патологии включал только утолщение стенки кишки более 4 мм. За последнее десятилетие разработаны более результативные методики УЗИ, КТ и МРТ кишечника, однако возможности перечисленных методов считаются близкими [11]. Метаанализ 2016 г. установил, что SICUS при БК является точным и информативным методом, позволяющим оценить локализацию, протяженность и толщину воспаленной стенки кишки и такие осложнения заболевания, как стриктура, престенотическое расширение, абсцесс и свищ [18].

**Толстокишечное контрастирование.** Контрастирование толстой кишки за счет ее заполнения осуществляется обычно по двум вариантам. Один вариант представляет собой ультразвуковую ирригоскопию, когда через прямую кишку вводят жидкость и после этого осуществляют трансабдоминальное УЗИ [4, 19]. Такая методика известна с 80-х годов прошлого века [20]. В классическом варианте после приема слабительного в прямую кишку инсталлируют клизмой 1500 мл воды, причем предварительно внутривенно вводят миоспазмолитик, например, 20 мг скополамина-N-бутилбромид [4, 19]. Жидкость для введения *per rectum* при ультразвуковой ирригоскопии предлагалась различная – вода, физиологический раствор, специальная диагностическая среда и проч. [2–5, 22]. Методика использовалась в ряде случаев, позволила улучшить визуализацию кишечной стенки, однако широкого применения в практике и в научных исследованиях не нашла [2, 3, 5].

Второй вариант контрастирования толстой кишки заключается в приеме жидкости *per os*. Еще в 1989 г. японский специалист Noboru Higoока с соавторами предложил осуществлять УЗИ толстой кишки после приема внутрь 900 мл деаэрированной воды с сорбитом. Предварительно осуществлялось опорожнение кишечника после приема слабительных средств. Автор продемонстрировал повышение диагностических возможностей УЗИ патологии ободочной кишки [23].

Более перспективным подходом представляется исследование толстой кишки после применения *per os* раствора ПЭГ

в соответствии с правилами подготовки к колоноскопии. В этом случае удастся визуализировать не только переднюю, как при исследовании натощак, но и заднюю стенку толстой кишки [3]. Кроме высокого качества изображения толстой кишки, получаемого при пероральной подготовке, по нашему опыту, пациенты более привержены такому варианту диагностики в сравнении с ультразвуковой ирригоскопией.

**Эластография и применение ультразвукового контрастирования для улучшения визуализации элементов стенки кишки.** Последние достижения ультразвуковой техники – контрастирование при введении в системный кровоток специального средства и эластография – апробированы при ВЗК [24]. Учитывая возможность эластографии, представляется заманчивым дифференцировать степень выраженности фиброза кишечной стенки. Компрессионная эластография (strain wave), хотя и использовалась с этой целью, позволяет получить только относительную количественную оценку жесткости (модуля упругости) ткани. Измерение этой характеристики в абсолютных единицах (кПа или м/сек) возможно при использовании методики ARFI или эластографии поперечной волной (shear wave). Проведены исследования, которые показали хорошие возможности дифференциальной диагностики наличия и отсутствия фиброза стенки кишки при использовании методики эластографии.

В руководстве Европейской Федерации Обществ ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB), посвященном контрастной усиленной УЗД, или контрастной УЗД (Contrast Enhanced Ultrasound – CEUS) имеется раздел, посвященный исследованию кишечника [25]. Рекомендуется использовать датчик с частотой не менее 7,5 МГц, большую дозу контрастного вещества – 2,4–4,8 мл SonoVue (фирма «Bracco», Италия). Время прохождения контраста до кишечных капилляров составляет 10–20 сек с момента инъекции, при этом визуализируется подслизистый слой. Пик усиленного контрастом изображения стенки соответствует артериальной фазе действия препарата и приходится на 30–40 сек. Затем следует венозная фаза действия препарата, длящаяся 30–120 сек. Использование контрастного препарата позволяет улучшить визуализацию стенки кишечника и помочь в решении ряда клинических задач в процессе диагностики заболеваний кишечника.

Эксперты EFSUMB указывают на следующие показания для применения CEUS:

- определение активности заболевания при ВЗК;
- дифференциальная диагностика воспалительных и фиброзных стриктур при болезни Крона;
- определение абсцесса;
- уточнение хода кишечного свища.

В метаанализе и обзоре последних лет подтверждена возможность повышения точности диагностики заболеваний кишечника при использовании CEUS благодаря улучшению визуализации стенки кишки и детализации ее слоев. Полученные при CEUS данные хорошо коррелируют с морфологическими и МРТ результатами [24, 26, 27]. В то же время следует учитывать, что методики эластографии и CEUS еще только апробируются и не имеют широкого применения в клинической практике.

Основные эхографические показатели кишечной стенки у здоровых людей по рекомендациям международного консенсуса

В течение многих лет существовали противоречивые мнения о нормативах толщины кишечной стенки, что было обусловлено особенностями используемой аппаратуры, особенно частотой датчиков [2–5, 28]. В 2017 г. были опубликованы рекомендации EFSUMB по УЗИ желудочно-кишечного тракта, где были определены основные показатели кишечной стенки у

здоровых людей [29]. На основании многочисленных исследований в консенсусе доказательно сформулирован ряд нижеследующих положений.

**Оборудование, методика и подготовка к исследованию.**

Для комплексного исследования кишечника требуется использовать датчик как низкой, так и высокой частоты. Исследование кишечной стенки следует проводить датчиком частотой выше 5 МГц.

Следует использовать цветное доплеровское исследование кишечной стенки для оценки ее васкуляризации. CEUS может быть применено для разграничения образований, имеющих кровотоки, и аваскулярных (абсцесс). Возможно использование эластографии для оценки жесткости патологического утолщения кишечной стенки.

УЗИ кишечника должен осуществлять специалист, обученный этому разделу эхографии, причем необходим предшествующий опыт общей УЗД.

Что касается подготовки пациента к исследованию, то она не проводится в стандартном варианте УЗИ. Голодание более 6 часов рекомендуется при оценке мезентериального кровотока. Голодание в течение ночи требуется при оценке желудочно-кишечной моторики.

Использование приема жидкости внутрь позволяет улучшить результаты УЗД заболеваний тонкой кишки.

**Правила проведения и значения результатов измерений.**

Толщина кишечной стенки (кроме луковицы двенадцатиперстной кишки и прямой кишки) менее 2 мм может считаться нормальной при обычном заполнении исследуемого отдела кишечника. В то же время превышение толщины стенки кишки величины 2 мм не является граничным значением для установления патологии.

Очень важное положение рекомендаций следующее: толщина кишечной стенки должна измеряться при перпендикулярном ее сечении от границы между серозой и мышечным слоем до границы между слизистой оболочкой и просветом кишки. Как известно, расположение слоев желудочно-кишечной трубки на эхограмме следующее: первый со стороны просвета, внутренний слой (эхогенный), соответствует границе «содержимое – стенка кишки» и поверхности слизистой оболочки; второй слой (гипоэхогенный) – слизистая оболочка с собственной мышечной пластинкой; третий слой (эхогенный) – подслизистый слой (субмукоза) плюс акустический переход между субмукозой и мышечной оболочкой; четвертый слой (гипоэхогенный) соответствует мышечной оболочке; пятый (эхогенный) – серозной оболочке, субсерозному жиру и границе «сероза – окружающая ткань». Консенсусное уточнение правил измерения стенки кишки позволяет избежать ряда ошибок, которые стали актуальны из-за появления современной высокоразрешающей аппаратуры. Проблема заключается в том, что 1-й и 5-й слои нередко трудно дифференцировать от прилегающих структур, а 1-й слой к тому же не является непосредственно кишечным (тканевым).

Важным положением рекомендаций явилось конкретное определение конкретных значений показателей кровотока в верхней брыжеечной артерии при доплерографии. Индекс резистентности (resistive index – RI) определен в норме в этом сосуде от 0,80 до 0,89, а пиковая систолическая скорость – 80–220 см/сек. Что касается сосудов кишечной стенки, кровотоки там очень медленные – 2–5 см/сек, и, как справедливо указывают эксперты, исследование такого объекта при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) достаточно сложное из-за артефактов. В стенке нормальной кишки возможна полукольцевидная регистрация при ЦДК 1–2 сигналов от мелких сосудов.

В норме время транзита содержимого по тонкой кишке составляет 2–6 часов с активной визуализируемой перисталь-

тикой, которая усиливается после приема пищи. Время транзита по толстой кишке равно 20–72 часам с очень медленной перистальтикой, которая у здоровых людей незаметна при УЗИ. Только при острых энтероколитах или непроходимости можно визуализировать толстокишечную перистальтику. Перистальтику аппендикса также нельзя увидеть во время УЗИ.

Максимальный диаметр тонкой кишки у здорового человека не превышает 2–2,5 см. Максимальный диаметр ободочной кишки определен в 5 см, но размер слепой кишки может превышать это значение. Максимальный диаметр аппендикса в норме установлен как 6 мм, хотя имеется мнение, что эта величина должна определяться как 7 мм. Толщина стенки аппендикса у здоровых людей составляет менее 3 мм. Просвет аппендикса редко превышает 4–6 мм.

Возможна визуализация мезентериальных лимфатических узлов (ЛУ) у здоровых взрослых людей, особенно в молодом возрасте. В таких случаях ЛУ имеют овальную, продолговатую или U-образную форму, низкую или умеренную эхогенность, максимальный (продольный) размер менее 17 мм, поперечник менее 4 мм.

По нашему опыту у практически здоровых людей визуализация нормальных или слегка увеличенных ЛУ возможна длительное время после перенесенных бактериальных острых кишечных инфекций. Причины патологического увеличения мезентериальных ЛУ весьма многочисленные [3].

**Основные эхографические показатели кишечной стенки при воспалительных заболеваниях кишечника**

**Язвенный колит.** При ЯК наблюдаются следующие неспецифические ультразвуковые признаки:

- умеренное утолщение стенки кишки, больше слизистой оболочки и подслизистого слоя, причем слои достаточно хорошо различимы при использовании высокочастотного датчика;
- потеря гаустраций в пораженных отделах кишки – симптом «водопроводной трубы»; является самым информативным симптомом при ремиссии заболевания, когда клинические и лабораторные, эндоскопические и морфологические признаки активности язвенного колита отсутствуют;
- уменьшение просвета кишки; признак следует оценивать при проведении УЗИ без подготовки или при ультразвуковой ирригоскопии со стандартизированным введением определенного объема жидкости;
- в режиме ЦДК или энергетического доплера визуализируется усиленный кровоток в стенке кишки;
- снижение эластичности кишки, когда при компрессии датчиком кишка сохраняет свою форму; в случае использования стандартной методики этот признак является достаточно субъективным; вероятно, ситуацию улучшит использование эластографии.

Описанные изменения стенки кишки в большей степени выражены при обострении, то есть повышении активности заболевания. В основном поражаются дистальные отделы толстой кишки. Следует учитывать, что при язвенном колите эхографическая ремиссия, как и эндоскопическая, и морфологическая, отстает от клинической.

Риск рака толстой кишки многократно возрастает у больных, страдающих ЯК в течение многих лет. Поэтому обнаружение у таких пациентов локального гипоэхогенного утолщения кишечной стенки при отсутствии обострения заболевания требует эндоскопии для исключения или подтверждения опухоли [3].

**Болезнь Крона.** При болезни Крона наблюдаются следующие ультразвуковые признаки: локальное гипоэхогенное утолщение стенки кишки, толщина тонкой кишки значительно превышает нормальное значение 2 мм, толстой – 3–4 мм. Утолщение стенки кишки гипоэхогенное, однако при наличии

дифференцировки по слоям хорошо визуализируется экзогенный подслизистый слой. Возможно обнаружение СППО. Там, где есть язва с воспалительным процессом, будет определяться гипоехогенное утолщение стенки кишки. В режиме ЦДК или энергетического доплера визуализируется усиленный кровоток в подслизистом слое. Слои стенки кишки могут дифференцироваться нечетко.

Остальные признаки являются факультативными, и их наличие во многом определяется особенностью течения заболевания:

- увеличение регионарных ЛУ (не менее чем у 25% пациентов, при свищах и абсцессах – чаще);
- отсутствие перистальтики, потеря гаустрации в пораженных отделах кишки, стеноз кишки;
- престенотическая дилатация кишки;
- свищ;
- абсцесс, асцит.

Кровоток при доплерографии мезентериальных артерий и портальных вен повышен, индекс резистентности – снижен.

УЗД является особенно ценным методом для наблюдения в динамике за патологическим процессом. Можно проследить формирование свища и абсцесса. Многочисленными исследованиями доказано, что при лечении по мере снижения активности заболевания уменьшается толщина стенки кишки [3, 24, 26, 28, 30, 31].

В соответствии с 3-м Европейским консенсусом (2016) по диагностике и лечению болезни Крона, трансабдоминальное УЗИ является полезным дополнительным методом исследования. Чувствительность УЗД болезни Крона достаточно высокая и составила 75–94 %, специфичность – 67–100 % [32].

### Заключение

Таким образом, ультразвуковая диагностика кишечника является интенсивно развивающейся методикой. Наиболее популярным в зарубежных исследованиях вариантом ультразвукового исследования тонкой кишки является методика тонкокишечной контрастной ультрасонографии. Для контрастирования толстой кишки наиболее перспективен вариант с приемом жидкости внутрь. В соответствии с международными рекомендациями при использовании современной ультразвуковой диагностической аппаратуры толщина кишечной стенки (кроме луковицы двенадцатиперстной кишки и прямой кишки) менее 2 мм может считаться нормальной при обычном заполнении исследуемого отдела кишечника. Ультразвуковой метод обеспечивает высокую точность оценки динамики воспалительных заболеваний кишечника в процессе лечения. В то же время диагностические результаты эхографии кишечника зависят от квалификации оператора и индивидуальных особенностей пациента, прежде всего, наличия избыточной подкожно-жировой клетчатки живота, когда визуализация затруднена.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Seitz K. et al.* Gastro-intestinal Ultrasound: Much has long been known and proven! *Ultraschall in Med.* 2017; 38: 239–242. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124491>.
2. *Macconi G., Porro G.B.* Ultrasound of the Gastrointestinal Tract. Second Edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
3. *Пиманов С.И.* Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М.: Практическая медицина, 2016.
4. *McGahan J.P., Goldberg B.B.* Diagnostic ultrasound. A logical approach. NY: Lippincott – Raven Publishers; 1997.
5. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика.* Изд. 2-е. Под ред. В.В. Митькова. ВИДАР; 2011.
6. *Calabrese E. et al.* Accuracy of Small-Intestine Contrast Ultrasonography, Compared With Computed Tomography Enteroclysis, in Characterizing Lesions in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2013; 11 (8): 950–955. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.015.
7. *Lenze F., Wessling J., Bremer J., Ullerich H. et al.* Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18 (12): 2252–2260. DOI: 10.1002/ibd.22930.
8. *Valek V., Kysela P., Vavrikova M.* Crohn's disease at the small bowel imaging by the ultrasound-enteroclysis. *European Journal of Radiology.* 2007; 62: 153–159. DOI 10.1016/j.ejrad.2007.01.038.
9. *Nagi B., Rana S.S., Kochhar R., Bhasin D.K.* Sonoenteroclysis: a new technique for the diagnosis of small bowel diseases. *Abdominal Imaging.* 2006; 31 (4): 417–424. DOI: 10.1007/s00261-005-0356-y.
10. *Pallotta N., Baccini F., Corazzari E.* Ultrasonography of the small bowel after oral administration of anechoic contrast solution. *Lancet.* 1999; 353 (9157): 985–986. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05504-4.
11. *Wale A., Pilcher J.* Current Role of Ultrasound in Small Bowel Imaging. *Semin. Ultrasound CT MRI.* 2016; 37 (4): 301–312. DOI: 10.1053/j.sult.2016.03.001.
12. *Castiglione F., Bucci L., Pesce G. et al.* Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1240–1245. DOI: 10.1002/ibd.20469.
13. *Parente F., Greco S., Molteni M. et al.* Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, X-ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut.* 2004; 53 (11): 1652–1657. DOI: 10.1136/gut.2004.041038.
14. *Chatu S., Pilcher J., Saxena S.K. et al.* Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: Comparative study from the UK. *Clinical Radiology.* 2012; 67 (6): 553–559. DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.005.
15. *Kumar S., Hakim A., Alexakis C. et al.* Small intestinal contrast ultrasonography for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: correlation with intraoperative findings and magnetic resonance enterography. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30: 86–91. DOI: 10.1111/jgh.12724.
16. *Kralik R. et al.* Transabdominal Ultrasonography of the Small Bowel. *Gastroenterology Research and Practice.* 2013: 1–11. DOI: 10.1155/2013/896704.
17. *Horsthuis K., Bipat S., Bennink R.J., Stoker J.* Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008; 247 (1): 64–79. DOI: 10.1148/radiol.2471070611.
18. *Zhu C., Ma X., Xue L. et al.* Small intestine contrast ultrasonography for the detection and assessment of Crohn disease A meta-analysis. *Medicine.* 2016; 95 (31): e4235. DOI: 10.1097/MD.0000000000004235.
19. *Macconi G., Radice E. et al.* Hydrosonography of the Gastrointestinal Tract. *AJR.* 2009; 193: 700–708. DOI: 10.2214/AJR.08.1979.
20. *Limberg B.* Diagnosis of inflammatory and neoplastic colonic disease by sonography. *Clin. Gastroenterol.* 1987; 9: 607–611. PMID:3316375.
21. *Кушнеров А.И.* Ультразвуковая диагностика новообразований толстой кишки. М.: Мед Лит, 2014.
22. *Limberg B.* Hydrocolonic sonography – potentials and limitations of ultrasonographic diagnosis of colon diseases. *Gastroenterology.* 2001; 39 (12): 1007–1015. DOI: 10.1055/s-2001-19020.
23. *Hirooka N., Ohno T., Misonoo M. et al.* Sono-enterocolonography by oral water administration. *JCU.* 1989; 17: 585–589. PMID:2507584.
24. *Kucharzik T., Kannengiesser K., Petersen F.* The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology.* 2017; 30: 135–144. DOI: 10.20524/aog.2016.0105.
25. *Piscaglia F., Nolsøe C., Dietrich C.F. et al.* The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33 (1): 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676.
26. *Serafin Z., Bialecki M., Bialecka A. et al.* Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. *Crohns Colitis.* 2016 Mar.; 10 (3): 354–362. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv196.

27. *Mocci G., Migaleddu V., Cabras F. et al.* SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: an update. *Ultrasound*. 2017; 20: 1–9. DOI: 10.1007/s40477-016-0230-5.
28. *Nuernberg D., Ignee A., Dietrich C.F.* Current status of ultrasound in gastroenterology – bowel and upper gastrointestinal tract – part 2. *Gastroenterol.* 2008; 46 (4): 355–366. DOI: 10.1055/s-2007-963485.
29. *Nylund K., Maconi G., Hollerweiger A. et al.* EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall in Med.* 2017; 38: e1–15. DOI: 10.1055/s-0042-115853.
30. *Calabrese E., Maaser C., Zorzi F. et al.* Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22 (5): 1168–1183. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706.
31. *Conti C.B., Giunta M., Gridavilla D. et al.* Role of Bowel Ultrasound in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Crohn's Disease. *Ultrasound Med. Biol.* 2017; 43 (4): 725–734. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.12.014.
32. *Gomollon F., Dignass A., Annesse V. et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Crohns Colitis.* 2017; 11 (1): 3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.

#### Аннотация

Ультразвуковая диагностика кишечника является интенсивно развивающейся методикой. Наиболее популярным в зарубежных исследованиях вариантом ультразвукового исследования тонкой кишки является методика тонкокишечной контрастной ультрасонографии, когда пациент натощак самостоятельно принимает внутрь 250–500 мл раствора полиэтиленгликоля. Контрастирование толстой кишки за счет ее заполнения осуществляется обычно по двум вариантам. Один вариант представляет собой ультразвуковую ирригоскопию, второй вариант контрастирования толстой кишки заключается в приеме жидкости внутрь. В соответствии с международ-

ными рекомендациями при использовании современной ультразвуковой диагностической аппаратуры толщина кишечной стенки (кроме луковицы двенадцатиперстной кишки и прямой кишки) менее 2 мм может считаться нормальной при обычном заполнении исследуемого отдела кишечника. Ультразвуковой метод обеспечивает высокую точность оценки динамики воспалительных заболеваний кишечника в процессе лечения, а также может применяться для выявления осложнений.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, тонкая кишка, толстая кишка, воспалительные заболевания кишечника, ультразвуковая ирригоскопия.

#### Сведения об авторах:

**Пиманов Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет», пр. Фрунзе, д. 27, Витебск, 210023, Белоруссия. ID:orcid.org/0000-0002-7347-654X; e-mail: pimanovs@tut.by;

**Романович Алексей Викторович**, магистрант, Учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет», пр. Фрунзе, д. 27, Витебск, 210023, Белоруссия; ID:orcid.org/0000-0002-3408-6557; e-mail: 9997216@mail.ru;

**Солодовникова Ольга Игоревна**, магистрант, Учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет», пр. Фрунзе, д. 27, Витебск, 210023, Белоруссия. ID: orcid.org/0000-0002-5589-9768; e-mail: oisolodov@mail.ru.

#### Для контактов:

Пиманов Сергей Иванович, e-mail: pimanovs@tut.by.

#### Как цитировать:

*Пиманов С.И., Романович А.В., Солодовникова О.И.* Трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника: новые возможности в практике гастроэнтеролога. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018; (1):55-61.

#### Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 16.06.2017

# Transabdominal ultrasound of the intestine: new possibilities in the practice of a gastroenterologist

S.I. Pimanov, A.V. Romanovich, O.V. Solodovnikova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

## Abstract

Ultrasonic diagnosis of the intestine is an intensively developing technique. The most popular method of ultrasound examination of the small intestine in foreign studies is the technique of small intestinal contrast ultrasonography, when the patient on an empty stomach independently takes 250–500 ml of a solution of polyethylene glycol. Contrasting the colon by filling it is usually done in two ways. One option is ultrasonic irrigoscopy, the second variant of contrasting the colon is to take the liquid inside. In accordance with international recommendations, when using modern ultrasound diagnostic equipment, the thickness of the intestinal wall (other than the duodenal and rectum bulb) of less than 2 mm can be considered normal with the usual filling of the examined intestine. The ultrasound method provides high accuracy of the dynamics of inflammatory diseases during treatment, and can also be used to participate in the study.

**Keywords:** ultrasound, bowel, inflammatory bowel disease, gastrointestinal tract, hydrosonography.

## REFERENCES

1. *Seitz K. et al.* Gastro-intestinal Ultrasound: Much has long been known and proven! *Ultraschall in Med.* 2017; 38: 239–242. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124491>.
2. *Macconi G., Porro G.B.* Ultrasound of the Gastrointestinal Tract. Second Edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
3. *Pimanov S.I.* Ultrasonic diagnostics in gastroenterology. M.: Practical medicine, 2016. Russian.
4. *McGahan J.P., Goldberg B.B.* Diagnostic ultrasound. A logical approach. NY: Lippincott – Raven Publishers; 1997.
5. *Practical guidance on ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnosis.* Ed. The 2 nd. Ed. V.V. Mitkov. VIDAR, 2011. Russian.
6. *Calabrese E. et al.* Accuracy of Small-Intestine Contrast Ultrasonography, Compared With Computed Tomography Enteroclysis, in Characterizing Lesions in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2013; 11 (8): 950–955. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.015.
7. *Lenze F., Wessling J., Bremer J., Ullerich H. et al.* Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18 (12): 2252–2260. DOI: 10.1002/ibd.22930.
8. *Valek V., Kysela P., Vavrikova M.* Crohn's disease at the small bowel imaging by the ultrasound-enteroclysis. *European Journal of Radiology.* 2007; 62: 153–159. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.01.038.
9. *Nagi B., Rana S.S., Kochhar R., Bhasin D.K.* Sonoenteroclysis: a new technique for the diagnosis of small bowel diseases. *Abdominal Imaging.* 2006; 31 (4): 417–424. DOI: 10.1007/s00261-005-0356-y.
10. *Pallotta N., Baccini F., Corazzari E.* Ultrasonography of the small bowel after oral administration of anechoic contrast solution. *Lancet.* 1999; 353 (9157): 985–986. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05504-4.
11. *Wale A., Pilcher J.* Current Role of Ultrasound in Small Bowel Imaging. *Semin. Ultrasound CT MRI.* 2016; 37 (4): 301–312. DOI: 10.1053/j.sult.2016.03.001.
12. *Castiglione F., Bucci L., Pesce G. et al.* Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1240–1245. DOI: 10.1002/ibd.20469.
13. *Parente F., Greco S., Molteni M. et al.* Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, X-ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut.* 2004; 53 (11): 1652–1657. DOI: 10.1136/gut.2004.041038.
14. *Chatu S., Pilcher J., Saxena S.K. et al.* Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: Comparative study from the UK. *Clinical Radiology.* 2012; 67 (6): 553–559. DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.005.
15. *Kumar S., Hakim A., Alexakis C. et al.* Small intestinal contrast ultrasonography for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: correlation with intraoperative findings and magnetic resonance enterography. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30: 86–91. DOI: 10.1111/jgh.12724.
16. *Kralik R. et al.* Transabdominal Ultrasonography of the Small Bowel. *Gastroenterology Research and Practice.* 2013: 1–11. DOI: 10.1155/2013/896704.
17. *Horsthuis K., Bipat S., Bemmink R.J., Stoker J.* Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008; 247 (1): 64–79. DOI: 10.1148/radiol.2471070611.
18. *Zhu C., Ma X., Xue L. et al.* Small intestine contrast ultrasonography for the detection and assessment of Crohn disease A meta-analysis. *Medicine.* 2016; 95 (31): e4235. DOI: 10.1097/MD.0000000000004235.
19. *Macconi G., Radice E. et al.* Hydrosonography of the Gastrointestinal Tract. *AJR.* 2009; 193: 700–708. DOI: 10.2214/AJR.08.1979.
20. *Limberg B.* Diagnosis of inflammatory and neoplastic colonic disease by sonography. *Clin. Gastroenterol.* 1987; 9: 607–611. PMID:3316375.
21. *Kushnerov A.I.* Ultrasonic diagnosis of neoplasms of the large intestine. M.: Med. Lit; 2014. Russian.
22. *Limberg B.* Hydrocolonic sonography – potentials and limitations of ultrasonographic diagnosis of colon diseases. *Gastroenterology.* 2001; 39 (12): 1007–1015. DOI: 10.1055/s-2001-19020.
23. *Hirooka N., Ohno T., Misonoo M. et al.* Sono-enterocolonography by oral water administration. *JCU.* 1989; 17: 585–589. PMID:2507584.
24. *Kucharzik T., Kannengiesser K., Petersen F.* The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology.* 2017; 30: 135–144. DOI: 10.20524/aog.2016.0105.
25. *Piscaglia F., Nols e C., Dietrich C.F. et al.* The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33 (1): 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676.
26. *Serafin Z., Bialecki M., Bialecka A. et al.* Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. *Crohns Colitis.* 2016 Mar.; 10 (3): 354–362. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv196.
27. *Mocci G., Migaleddu V., Cabras F. et al.* SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: an update. *Ultrasound.* 2017; 20: 1–9. DOI: 10.1007/s40477-016-0230-5.

28. Nuernberg D., Ignee A., Dietrich C.F. Current status of ultrasound in gastroenterology – bowel and upper gastrointestinal tract – part 2. *Gastroenterol.* 2008; 46 (4): 355–366. DOI: 10.1055/s-2007-963485.
29. Nyhnd K., Maconi G., Hollerwoeger A. et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall in Med.* 2017; 38: e1–15. DOI: 10.1055/s-0042-115853.
30. Calabrese E., Maaser C., Zorzi F. et al. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22 (5): 1168–1183. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706.
31. Conti C.B., Giunta M., Gridavilla D. et al. Role of Bowel Ultrasound in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Crohn's Disease. *Ultrasound Med. Biol.* 2017; 43 (4): 725–734. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2016.12.014.
32. Gomollon F., Dignass A., Annesse V. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Crohns Colitis.* 2017; 11 (1): 3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.

**Authors:**

**Pimanov Sergey I.**, Professor, DSc, Education Establishment «Vitebsk State Medical University», Chairman of Therapy Department № 2; 27 Frunze street, Vitebsk, 210023, Belarus. ID: orcid.org/0000-0002-7347-654X; e-mail: pimanovs@tut.by;

**Romanovich Aleksey V.**, graduate student, Education Establishment «Vitebsk State Medical University»; 27 Frunze street, Vitebsk, 210023, Belarus. ID: orcid.org/0000-0002-3408-6557;

**Solodovnikova Olga V.**, graduate student, Education Establishment «Vitebsk State Medical University»; 27 Frunze street, Vitebsk, 210023, Belarus. ID: orcid.org/0000-0002-5589-9768.

**Corresponding author:**

Sergey I. Pimanov, e-mail: pimanovs@tut.by.

**Suggested citation for this article:**

*Pimanov S.I., Romanovich A.V., Solodovnikova O.V.* Transabdominal ultrasound of the intestine: new possibilities in the practice of a gastroenterologist. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (1):55-61.

**Conflicts of Interest:**

The authors declare no conflict of interest.

# Лечение болезни Вильсона — Коновалова: традиции и новации

О.А. Жигальцова-Кучинская

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

## Введение

Болезнь Вильсона – Коновалова по определению Международной рабочей группы Всемирного конгресса гастроэнтерологов (IWP-WCOG, 1994) – хроническое заболевание печени, вызываемое аутосомно-рецессивным расстройством метаболизма меди, способное прогрессировать до фульминантной печеночной недостаточности, хронического гепатита или цирроза или быть ассоциированным с одним из этих осложнений. Болезнь Вильсона – Коновалова является следствием мутации гена *ATP7B* 13-й хромосомы [1, 2]. *ATP7B* кодирует информацию о структуре медь-транспортующего белка – аденозинтрифосфатазы Р типа (АТФазы Р типа) [3], располагающегося в аппарате Гольджи гепатоцитов. В результате мутации нарушается поступление меди из синусоидных в желчные капилляры печени, и медь накапливается внутри клеток. По мере перенасыщения печени медью происходит депонирование ее из крови в других органах [1, 2].

Известно более 300 вариантов мутаций *ATP7B*. Среди европейской населения наиболее частой генетической поломкой является замещение аминокислоты гистидин на глутамин (*H1069Q*). У белорусских пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова, по данным С.В. Дубовик и др. (2007), аллель *H1069Q* присутствует в 57% случаев печеночных проявлений заболевания. Большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами, то есть имеют разные мутации в одной паре аллельных генов [3, 4].

В настоящий момент не существует «золотого стандарта» диагностики болезни Вильсона – Коновалова. Ни один из симптомов не является абсолютно патогномичным, поэтому необходимо учитывать сочетание клинических, биохимических показателей и анамнестических данных. Для установления диагноза проводят определение следующих показателей:

- уровня **церулоплазмينا** (диагностически значимым является уровень менее 200 мг/л в сочетании с кольцом Кайзера-Флейшера, а менее 50 мг/л – четко указывает на заболевание: нормальные значения церулоплазмينا составляют 200–400 мг/л) [2, 3, 4, 5, 6];

- уровня **меди сыворотки крови** (обычно при болезни Вильсона – Коновалова снижается уровень связанной с церулоплазмином меди, уровень свободной меди, не связанной с церулоплазмином, как правило, повышен) [2, 3, 4];

- **базальной суточной экскреции меди с мочой** (дополнительный диагностический и скрининговый тест). Диагностическим является уровень суточной экскреции меди с мочой более 100 мкг при наличии клинической симптоматики. У здоровых людей выделение меди с мочой не превышает 20–50 мкг за сутки. Специфично для болезни Вильсона – Коновалова возрастание экскреции меди с мочой до 2000–5000 мкг/сут на начальном этапе лечения D-пеницилламином. Эта особенность легла в основу дополнительного диагностического теста (пеницилламиновый тест) [2].

Генетический анализ в клинической практике имеет уточняющее значение, при семейном скрининге позволяет выявить бессимптомных гомозигот и гетерозиготных носителей [2, 3].

Наиболее достоверно подтверждает или исключает диагноз болезни Вильсона – Коновалова количественное определение меди в ткани печени. Четкий диагностический критерий – накопление меди свыше 250 мкг/г сухого вещества ткани печени (в норме 15–55 мкг/г) [2].

## Общие принципы лечения болезни

### Вильсона – Коновалова

Пациентам с болезнью Вильсона – Коновалова показано пожизненное лечение. Патогенетическая терапия показана пациентам, имеющим клинические проявления болезни Вильсона – Коновалова, а также пациентам без симптомов заболевания в возрасте старше 3 лет, выявленным в ходе семейного скрининга. Своевременно начатая терапия эффективно предотвращает прогрессирование поражения печени, способствует уменьшению выраженности клинических симптомов, даже если к моменту установления диагноза развился цирроз печени. В случае начала терапевтического вмешательства до развития признаков поражения печени и нервной системы прогноз очень хороший, и у таких пациентов редко появляются симптомы. Эффективное лечение возвращает большинство пациентов к полноценной жизни, восстанавливая трудоспособность, репродуктивную функцию у женщин, значительно увеличивает выживаемость. G.J. Brewet с соавторами (2005 г.) описывают нескольких пациентов, получающих медьэлиминирующую терапию, в возрасте старше 70 лет [5]. В Беларуси известен случай, когда пациент с болезнью Вильсона – Коновалова дожил до 63-летнего возраста [11]. В мировой литературе и наблюдениях российских ученых имеются данные о пациентах, сохранивших трудоспособность на фоне непрерывной патогенетической терапии в течение более 30 лет [2, 5, 7, 8, 9, 10, 11].

Перерывы в лечении увеличивают риск декомпенсации заболевания. Без лечения заболевание неуклонно прогрессирует, приводя к летальному исходу спустя 5–10 лет от момента появления первых симптомов. Причинами смерти, как правило, являются осложнения цирроза печени и фульминантная печеночная недостаточность [5, 8]. По результатам нашего анализа 10 аутопсий при болезни Вильсона – Коновалова осложнения цирроза печени стали причиной летального исхода в 4 случаях, и 5 пациентов умерли в результате развившейся острой печеночной недостаточности [12].

### Традиционные лекарственные средства, которые используются для лечения болезни

#### Вильсона – Коновалова

В настоящее время для лечения болезни Вильсона – Коновалова используют лекарственные средства (ЛС), способствующие захвату и выведению меди из организма (хелаторы) и

подавляющие абсорбцию меди в кишечнике (соли цинка). К хелаторам относится D-пеницилламин и триентин.

**D-пеницилламин** обеспечивает захват депонированной в печени и других органах меди и выведение ее из организма с мочой. Экскреция меди с мочой в начале терапии повышается до 5000–10000 мкг/сут и снижается в процессе лечения. Контроль эффективности лечения осуществляют по 24-часовой экскреции меди с мочой. Суточная экскреция меди с мочой отражает терапевтическое действие препарата и в то же время – степень насыщения организма медью, что затрудняет интерпретацию результатов лечения. Более точный способ мониторинга – определение уровня «свободной» (не связанной с церулоплазмином) сывороточной меди по разнице между общей концентрацией меди в сыворотке крови (мкг/л) и утренней концентрацией церулоплазмينا (мг/л). До начала лечения у пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова уровень не связанной с церулоплазмином меди колеблется в пределах 300–500 мкг/л. Значения менее 250 мкг/дл свидетельствуют об адекватности терапии [2].

При лечении D-пеницилламином у части пациентов отмечается прогрессирование неврологической симптоматики даже на фоне адекватной и своевременно начатой терапии [12]. Этот эффект объясняется быстрым выходом меди из печени и повышением ее уровня в крови, приводящим к ухудшению неврологического статуса даже у пациентов, получающих лечение. Утяжеление неврологической картины на фоне лечения D-пеницилламином у 50% пациентов необратимо [13]. Ухудшение неврологических симптомов отмечается также и при лечении триентином, но с меньшей частотой (до 10%–15%) [14].

D-пеницилламин нарушает всасывание пиридоксина, поэтому пациентам, получающим D-пеницилламин в качестве базисной терапии, показан дополнительный прием 25–50 мг пиридоксина в день [12].

Лечение D-пеницилламином сопряжено с рядом побочных эффектов: лихорадка, волчаночноподобный синдром, миелосупрессия, нефротический синдром, дегенерация кожи. D-пеницилламин отличается плохой переносимостью [8, 15].

Подобно D-пеницилламину **триентин** стимулирует выделение меди с мочой. Триентин в Республике Беларусь не зарегистрирован и собственного опыта его применения нет. Согласно литературным данным триентин обладает сходным механизмом действия, но вызывает меньше побочных эффектов и лучше переносится [5]. По данным опубликованных исследований установить, какой из этих двух хелаторов обладает более выраженным действием, не представляется возможным [16, 17, 18]. Триентин показал свою эффективность в лечении пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова [14, 16, 19, 20], его назначение целесообразно пациентам с непереносимостью D-пеницилламина или при потенциальном риске (любые заболевания почек в анамнезе, застойная спленомегалия с тяжелой тромбоцитопенией, аутоиммунные реакции). Триентин эффективен в качестве стартовой терапии у пациентов с поражением печени в стадии декомпенсации. Усугубление неврологических симптомов при лечении триентином также было отмечено, но значительно реже, чем на фоне приема D-пеницилламина [21].

**Препараты цинка** (цинка сульфат, ацетат, глюконат) подавляют абсорбцию меди в кишечнике. Соли цинка также могут применяться для достижения отрицательного баланса меди. Механизм действия цинка отличается от хелаторов и состоит в индукции металлотioneинов. Металлотioneины блокируют всасывание энтероцитами поступающей с пищей меди из кишечника. Они имеют большее сродство к меди, чем цинк, поэтому связывают медь лучше [9]. Связанная медь удаляется вместе с отшелушенными энтероцитами с калом [16]. Эффект от лечения достигается через несколько месяцев [15, 21]. Сульфат

цинка является эффективным и безопасным средством, прием которого разрешен беременным женщинам [22]. Медь поступает в желудочно-кишечный тракт не только с пищей, но и со слюной, желудочным соком. Ограничивая поступление меди с этими биологическими жидкостями, можно внести вклад в достижение отрицательного баланса меди, таким образом влияя за запасы меди в организме [23, 24].

Также цинк индуцирует металлотioneины гепатоцитов, тем самым связывая избыток токсичной меди и предотвращая повреждение клеток печени [25, 26].

Оценивают эффективность лечения по суточной экскреции меди с мочой. Уровень меди в моче более 75 мкг/сутки свидетельствует о недостаточной приверженности пациента к лечению. Альтернативным способом мониторинга лечения может быть 24-часовая экскреция цинка с мочой [5].

Поддерживающая терапия начинается после клинического и биохимического улучшения, как правило, спустя 2–6 месяцев после начала медьэлиминирующей терапии. Поддерживающая терапия проводится пожизненно за исключением случаев трансплантации печени.

Специальной проблемой является беременность у женщин с болезнью Вильсона – Коновалова. Walshe J.M. (1977, 1986), Devesa R. и соавторы (1995) описали случаи успешной беременности на фоне приема пеницилламина и триентина [27, 28, 29]. С 2011 г. за период нашего исследования (общее число пациентов 102) успешно завершилось 4 беременности. При беременности рекомендовано снижение дозы хелаторов меди на 25%–50% [30].

Иным механизмом обладает **тетратиомолибдат**, образующий комплексы с медью и белками. Препарат имеет двойной механизм действия в зависимости от способа назначения: во время еды или вне связи с приемом пищи. Молекула тетратиомолибдата содержит четыре сульфидные группы, благодаря чему тетратиомолибдат, принятый во время еды, обеспечивает формирование в просвете кишечника очень устойчивых комплексов с медью и белками (медь – тетратиомолибдат – альбумин). В дальнейшем комплексы выводятся из организма. Принятый отдельно от еды, тетратиомолибдат всасывается в кровь и образует комплексы со свободной медью и альбумином в кровеносном русле. В дальнейшем эти нерастворимые комплексы откладываются в печени [31, 32, 33, 34]. В составе таких комплексов медь уже не оказывает токсическое воздействие на ткань печени [12]. Для оценки эффективности лечения достаточно наблюдения за неврологическим статусом пациента [5].

До недавнего времени тетратиомолибдат находился на стадии разработки и клинических испытаний. Препарат пока еще не утвержден в США, с 2008 г. разрешен для клинического использования только в некоторых странах Европы (в Республике Беларусь не зарегистрирован). Это новое ЛС предпочтительно рекомендуется пациентам с неврологическими симптомами [12, 1, 2, 3]. По данным Brewer G.J. и соавторов (2006) на фоне лечения тетратиомолибдатом отсутствие прогрессирования неврологической симптоматики и ее уменьшение наблюдалось у 53 из 55 пациентов [35]. При сравнении клинического эффекта тетратиомолибдата и триентина установлено прогрессирование неврологической симптоматики у четверти пациентов на фоне лечения триентином и только у 4% при приеме тетратиомолибдата. Тем не менее, тетратиомолибдат не лишен недостатков: возможно развитие миелосупрессивного синдрома, поражение печени [14].

Большую эффективность при относительной безопасности тетратиомолибдата объясняют контролем уровня свободной меди. Триентин и пеницилламин не обеспечивают адекватный контроль уровня свободной меди в крови [3]. При лечении триентином уровень свободной меди обычно повышен.

При прогрессировании неврологических симптомов в крови наблюдается подъем уровня свободной меди.

#### Выбор лекарственных средств

В зависимости от клинической ситуации терапия пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова имеет некоторые особенности. На досимптомной стадии препаратами выбора являются цинк или триентин. Сибсам с болезнью Вильсона – Коновалова, выявленным в ходе семейного скрининга, показано назначение D-пенициллина или цинка [2]. При абдоминальной форме болезни Вильсона – Коновалова (цирроз печени в стадии компенсации, повышение активности трансаминаз) лечение следует начинать с цинка или триентина. Невыраженные и умеренные признаки печеночной недостаточности являются показанием к назначению комбинации цинка и триентина или D-пенициллина и цинка. Тяжелая печеночная недостаточность, а также фульминантная печеночная недостаточность требуют проведения трансплантации печени. При психоневрологической симптоматике стартовая терапия должна включать цинк или комбинацию цинка с триентином [5]. В качестве поддерживающей терапии следует отдавать предпочтение препаратам цинка [2].

Медьэлиминирующая терапия оказывается безуспешной при фульминантной печеночной недостаточности. Фульминантная печеночная недостаточность, неэффективность медьэлиминирующей терапии или невозможность ее проведения являются показаниями для ортотопической трансплантации печени [2, 8].

#### Новые направления лечения болезни Вильсона – Коновалова

**Органоспецифические хелаторы.** Новым направлением в медьэлиминирующей терапии являются органоспецифические хелаторы. В метаболизме меди центральную роль играет печень, и воздействие органоспецифических хелаторов направлено на гепатоциты. Специфический рецептор обеспечивает проникновение препарата внутрь гепатоцитов и внутриклеточное хелатирование меди. Данный подход к лечению болезни Вильсона – Коновалова позволит избежать системных токсических эффектов, возникающих при массивном высвобождении меди из печени; таким образом, свободная медь в крови будет сохраняться на безопасном уровне [36].

**Хелаторы меди на основе липосом, проникающие через гематоэнцефалический барьер.** Традиционные хелаторы, применяемые для лечения болезни Вильсона – Коновалова, не способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Высвобождение меди из ткани головного мозга происходит путем поступления ее в кровеносное русло с увеличением уровня в сыворотке крови. Поступающая в кровь медь становится доступной для хелаторов и может быть элиминирована из организма. Одним из путей преодоления данного препятствия может быть создание препарата, проникающего через гематоэнцефалический барьер, на основе липосом. С этой целью молекула триентина была встроена в мембрану липосомы. *In vivo* показано, что такая структура способна захватывать в 16 раз больше меди, чем триентин. Открытым остается вопрос о дальнейшей судьбе липосом и о преимуществе такого соединения перед периферическими хелаторами [36].

**Клеточная терапия.** На настоящий момент не существует ЛС, способных восстанавливать нарушенный обмен меди у пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова. Трансплантация печени эффективно устраняет печеночные метаболические дефекты болезни Вильсона – Коновалова, а также влияет на нормализацию внепеченочного метаболизма меди и метаболизм в центральной нервной системе. После трансплантации печени пациент считается излеченным от болезни Вильсона – Коновалова, но оперативное

лечение требует пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов. Долгосрочная выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию печени, превышает 80% [37]. Описаны случаи улучшения или полного разрешения симптомов со стороны нервной системы у пациентов с тяжелыми прогрессирующими неврологическими проявлениями, у которых базисная терапия болезни Вильсона – Коновалова оказалась неэффективной и степень нарушения функции печени была не критичной [38, 39]. Однако обратное развитие неврологической симптоматики имеет место не у всех пациентов, перенесших трансплантацию печени, поэтому оперативное лечение заболевания с целью устранения неврологического дефицита может проводиться в случаях прогрессирования, когда исчерпаны возможности доступного терапевтического лечения, а при нейровизуализации не выявляются тяжелые структурные нарушения [40, 41].

Клеточная терапия являет собой еще одну возможность нормализовать гепатобилиарную экскрецию меди. Трансплантация гепатоцитов человека все чаще используется в качестве лечения метаболических дефектов печени. Пересадка клеток печени может оказаться полезной при фульминантной печеночной недостаточности, а также может быть временным решением до тех пор, пока проявится эффект от терапии хелаторами [42]. Клинические испытания трансплантации гепатоцитов уже доказали безопасность и эффективность данного метода при лечении острой печеночной недостаточности различной этиологии. То же предстоит продемонстрировать в случаях болезни Вильсона – Коновалова [42].

Одним из органов-мишеней при болезни Вильсона – Коновалова является печень. Ген *ATP7B*, в котором происходит мутация при болезни Вильсона – Коновалова, кодирует Р-тип АТФ-азы, обеспечивающей транспорт меди в желчь и включение ее в церулоплазмин. Трансплантированные гепатоциты встраиваются в паренхиму печени и восстанавливают нарушенную экскрецию меди в желчь. Обеспечение должного функционирования *ATP7B* возможно средствами генной терапии, что может стать решением в лечении болезни Вильсона – Коновалова. На-Нao D. и соавторы (2002) продемонстрировали успешность генной терапии на экспериментальной модели [43].

В настоящее время терапевтические средства для лечения болезни Вильсона – Коновалова ограничены, однако возможности успешной нормализации баланса меди со временем расширятся.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Lutsenko S., Petris M.J.* Function and regulation of the mammalian coppertransporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J. Membr. Biol.* 2003; 191: 1–12.
2. *Roberts E.A., Schilsky M.L.* A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003; 37: 1475–1491.
3. *Cox D.W.* Wilson disease: from gene to patient. *Falk symposium Gastroenterology yesterday – today – tomorrow.* 2004. 148–157.
4. *Дубовик С.В., Будиёко Е.С., Московская Т.М., Пусина Н.Б.* Частота мутации *H1069G* у белорусских пациентов и перспективы лабораторной диагностики болезни Коновалова – Вильсона. *Мед. парадигма.* 2007; 10: 42–45.
5. *Brewer G.J., Askari F.K.* Wilson's disease: clinical management and therapy. *J. Hepatol.* 2005; 42: 13–21.
6. *Жигальцова О.А., Лихачев С.А., Пleshko И.В., Румянцева Н.В. и др.* Болезнь Вильсона – Коновалова: особенности дебюта и диагностики. *Семейный доктор.* 2013; 1: 27–32.
7. *Игнатова Т.* Ранняя диагностика болезни Вильсона – Коновалова: радикальное улучшение прогноза. *Врач.* 2004; 12: 36–38.
8. *Brewer G.J., Fink J.K., Hedera P.* Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Semin. Neurol.* 1999; 19: 261–270.

9. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71: 139-164.
10. Schilsky M.L., Scheinberg I.H., Sternlieb I. Prognosis of wilsonian chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1991; 100: 762-767.
11. Жигальцова-Кучинская О.А., Силивончик Н.Н., Юдина О.А. Исходы и прогноз болезни Вильсона – Коновалова в современных экологических условиях. *Экологический вестник*. 2014; 1 (27): 59–66.
12. Roberts E.A., Schilsky M.L. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) Diagnosis and treatment of Wilson's disease: an update. *Hepatology*. 2008; 47 (6): 2089–2111.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012; 56: 671–685.
14. Walshe J.M. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q. J. Med.* 1973; 42: 441–452.
15. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Young A.B. Treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol*. 1987; 7: 209–220.
16. Sarkar B., Sass-Kortsak A., Clarke R., Laurie S.H., Wei P. A comparative study of in vitro and in vivo interaction of D-penicillamine and triethylene-tetramine with copper. *Proc. R. Soc. Med.* 1977; 70 (Suppl 3): 13-18.
17. Borthwick T.R., Benson G.D., Schugar H.J. Copper chelating agents. A comparison of cupruritic responses to various tetramines and D-penicillamine. *J. Lab. Clin. Med.* 1980; 95: 575–580.
18. Scheinberg I.H., Jaffe M.E., Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 209–213.
19. Walshe J.M. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog. Clin. Biol. Res.* 1979; 34: 271–280.
20. Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (4): 521–527.
21. Brewer G.J., Terry C.A., Aisen A.M., Hill G.M. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol.* 1987; 44 (5): 490–493.
22. Brewer G.J., Johnson V.D., Dick R.D. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000; 31 (2): 364–370.
23. Brewer G.J., Hill G.M., Prasad A.S., Cossack Z.T., Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 314–319.
24. Hoogenraad T.U. Zinc treatment of Wilson's disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1998; 132: 240–241.
25. Cousins R.J. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol. Rev.* 1985; 65: 238–309.
26. Schilsky M., Blank R.R., Czaja M.J., Scheinberg I.H. et al. Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1562–1568.
27. Scheinberg I.H., Jaffe M.E., Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 209–213.
28. Walshe J.M. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog. Clin. Biol. Res.* 1979; 34: 271–280.
29. Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (4): 521–527.
30. Walshe J.M. Pregnancy in Wilson's disease. *Q. J. Med.* 1977; 46 (181): 73–83.
31. Brewer G.J., Dick R.D., Yuzbasiyan-Gurkin V. et al. Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolybdate. *Arch. Neurol.* 1991; 48 (1): 42–47.
32. Gooneratne S.R., Howell J.M., Gaethorne J.M. An investigation of the effects of intravenous administration of thiomolybdate on copper metabolism in chronic Cu-poisoned sheep. *Br. J. Nutr.* 1981. 46: 469–480.
33. Mason J. The biochemical pathogenesis of molybdenum-induced copper deficiency syndromes in ruminants: towards the final chapter. *Ir. Vet. J.* 1990; 43: 18–21.
34. Mills C.F., El-Gallad T.T., Bremner I., Weham G. Copper and molybdenum absorption by rats given ammonium tetrathiomolybdate. *J. Inorg. Biochem.* 1981; 14: 163–175.
35. Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (4): 521–527.
36. Gateau C., Delangle P. Design of intrahepatocyte copper (I) chelators as drug candidates for Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014; 1315: 30–36.
37. Guillaud O., Dumortier J., Sobesky R. et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J. Hepatol.* 2014; 60 (3): 579–589.
38. Bax R.T., Hassler A., Luck W. et al. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology*. 1998; 51 (3): 863–865.
39. Laurencin C., Brunet A.S., Dumortier J. et al. Liver transplantation in Wilson's disease with neurological impairment: evaluation in 4 patients. *Eur. Neurol.* 2016; 77 (1–2): 5–15.
40. Kassam N., Witt N., Kneteman N., Bain V.G. Liver transplantation for neuropsychiatric Wilson disease. *Can. J. Gastroenterol.* 1998; 12: 65–68.
41. Guarino M., Stracciari A., D'Alessandro R., Pazzaglia P. No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92 (5): 405–408.
42. Filippi C., Dhawan A. Current status of human hepatocyte transplantation and its potential for Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014; 1315 (5): 50–55.
43. Ha-Hao D., Merle U., Hofmann C. et al. Chances and shortcomings of adenovirus-mediated ATP7B gene transfer in Wilson disease: proof of principle demonstrated in a pilot study with LEC rats. *Z. Gastroenterol.* 2002; 40 (4): 209–216.

#### Аннотация

В статье дается определение болезни Вильсона – Коновалова и кратко описывается патофизиология данного заболевания. Освещаются доступные методы коррекции обмена меди: консервативное лечение, ортотопическая трансплантация печени, а также новые методы. Обсуждаются недостатки и преимущества имеющихся в арсенале медикаментозных препаратов и препаратов, находящихся на стадии разработки и клинических испытаний, сложности, возникающие при использовании тех или иных препаратов и возможные пути их преодоления. Приводятся современные методы лечения болезни Вильсона – Коновалова: трансплантация гепатоцитов и генная терапия. Уделено внимание особенностям терапии пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова в зависимости от клинической ситуации.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона – Коновалова, лечение, трансплантация печени.

#### Сведения об авторе:

**Жигальцова-Кучинская Ольга Александровна**, ассистент кафедры общей врачебной практики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Минск, 220013, Республика Беларусь; e-mail: silivonschik\_nn@mail.ru.

#### Для контактов:

**Жигальцова-Кучинская Ольга Александровна**, e-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru.

#### Как цитировать:

**Жигальцова-Кучинская О.А.** Лечение болезни Вильсона – Коновалова: традиции и новации. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018; (1):62-67.

#### Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 12.06.2017

# Treatment of Wilson's Disease: Traditions and Innovations

O. Zhigaltsova-Kuchinskaya

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

In article the definition of Wilson's disease is given and the pathophysiology of the disease is briefly described. Available methods of copper metabolism correction (conservative treatment, orthotopic liver transplantation and also new methods) are enlightened. Disadvantages and advantages of available drugs and also drugs which are still developed and clinically tested, the difficulties arising while these or those drugs are used and possible ways of their overcoming are discussed. Modern methods of Wilson's disease treatment are given: hepatocyte transplantation and gene therapy. Attention is paid to the features of the Wilson's disease patients' treatment depending on a clinical situation.

**Key words:** Wilson's disease, treatment, liver transplantation.

## REFERENCES

1. *Lutsenko S., Petris M.J.* Function and regulation of the mammalian coppertransporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J. Membr. Biol.* 2003; 191: 1–12.
2. *Roberts E.A., Schilsky M.L.* A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003; 37: 1475–1491.
3. *Cox D.W.* Wilson disease: from gene to patient. *Falk symposium Gastroenterology yesterday – today – tomorrow.* 2004. 148–157.
4. *Dubovik S.V., Budejko E.S., Moskovskaja T.M., Gusina N.B.* The frequency of mutation H1069G in Belarusian patients and the prospects for laboratory diagnosis of Konovalov – Wilson's disease. *Med. panorama.* 2007; 10: 42–45. Russian.
5. *Brewer G.J., Askari F.K.* Wilson's disease: clinical management and therapy. *J. Hepatol.* 2005; 42: 13–21.
6. *Zhigal'cova O.A., Lihachev S.A., Pleshko I.V., Rumjanceva N.V. i dr.* Wilson – Konovalov's Disease: Features of Debut and Diagnosis. *Semejnyj doktor.* 2013; 1: 27–32. Russian.
7. *Ignatova T.* Early diagnosis of Wilson – Konovalov's disease: a radical improvement in the prognosis. *Vrach.* 2004; 12: 36–38. Russian.
8. *Brewer G.J., Fink J.K., Hedera P.* Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Semin. Neurol.* 1999; 19: 261–270.
9. *Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V.* Wilson disease. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71: 139–164.
10. *Schilsky M.L., Scheinberg I.H., Sternlieb I.* Prognosis of wilsonian chronic active hepatitis. *Gastroenterology.* 1991; 100: 762–767.
11. *Zhigal'cova-Kuchinskaja O.A., Silivonchik N.N., Judina O.A.* Outcomes and prognosis of Wilson-Konovalov's disease in modern ecological conditions. *Jekologicheskij vestnik.* 2014; 1 (27): 59–66. Russian.
12. *Roberts E.A., Schilsky M.L.* American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) Diagnosis and treatment of Wilson's disease: an update. *Hepatology.* 2008; 47 (6): 2089–2111.
13. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.* *Journal of Hepatology.* 2012; 56: 671–685.
14. *Walshe J.M.* Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q. J. Med.* 1973; 42: 441–452.
15. *Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Young A.B.* Treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol.* 1987; 7: 209–220.
16. *Sarkar B., Sass-Kortsak A., Clarke R., Laurie S.H., Wei P.* A comparative study of in vitro and in vivo interaction of D-penicillamine and triethylene-tetramine with copper. *Proc. R. Soc. Med.* 1977; 70 (Suppl 3): 13–18.
17. *Borthwick T.R., Benson G.D., Schugar H.J.* Copper chelating agents. A comparison of cupruretic responses to various tetramines and D-penicillamine. *J. Lab. Clin. Med.* 1980; 95: 575–580.
18. *Scheinberg I.H., Jaffe M.E., Sternlieb I.* The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 209–213.
19. *Walshe J.M.* The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog. Clin. Biol. Res.* 1979; 34: 271–280.
20. *Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al.* Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (4): 521–527.
21. *Brewer G.J., Terry C.A., Aisen A.M., Hill G.M.* Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol.* 1987; 44 (5): 490–493.
22. *Brewer G.J., Johnson V.D., Dick R.D. et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology.* 2000; 31 (2): 364–370.
23. *Brewer G.J., Hill G.M., Prasad A.S., Cossack Z.T., Rabbani P.* Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 314–319.
24. *Hoogenraad T.U.* Zinc treatment of Wilson's disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1998; 132: 240–241.
25. *Cousins R.J.* Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol. Rev.* 1985; 65: 238–309.
26. *Schilsky M., Blank R.R., Czaja M.J., Scheinberg I.H. et al.* Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1562–1568.
27. *Scheinberg I.H., Jaffe M.E., Sternlieb I.* The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 209–213.
28. *Walshe J.M.* The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog. Clin. Biol. Res.* 1979; 34: 271–280.
29. *Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al.* Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (4): 521–527.
30. *Walshe J.M.* Pregnancy in Wilson's disease. *Q. J. Med.* 1977; 46 (181): 73–83.
31. *Brewer G.J., Dick R.D., Yuzbasiyan-Gurkin V. et al.* Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolybdate. *Arch. Neurol.* 1991; 48 (1): 42–47.
32. *Gooneratne S.R., Howell J.M., Gawthorne J.M.* An investigation of the effects of intravenous administration of thiomolybdate on copper metabolism in chronic Cu-poisoned sheep. *Br. J. Nutr.* 1981. 46: 469–480.
33. *Mason J.* The biochemical pathogenesis of molybdenum-induced copper deficiency syndromes in ruminants: towards the final chapter. *Ir. Vet. J.* 1990; 43: 18–21.
34. *Mills C.F., El-Gallad T.T., Bremner I., Weham G.* Copper and molybdenum absorption by rats given ammonium tetrathiomolybdate. *J. Inorg. Biochem.* 1981; 14: 163–175.
35. *Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al.* Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (4): 521–527.

36. Gateau C., Delangle P. Design of intrahepatocyte copper (I) chelators as drug candidates for Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014; 1315: 30–36.
37. Guillaud O., Dumortier J., Sobesky R. et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J. Hepatol.* 2014; 60 (3): 579–589.
38. Bax R.T., Hassler A., Luck W. et al. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology.* 1998; 51 (3): 863–865.
39. Laurencin C., Brunet A.S., Dumortier J. et al. Liver transplantation in Wilson's disease with neurological impairment: evaluation in 4 patients. *Eur. Neurol.* 2016; 77 (1–2): 5–15.
40. Kassam N., Witt N., Kneteman N., Bain V.G. Liver transplantation for neuropsychiatric Wilson disease. *Can. J. Gastroenterol.* 1998; 12: 65–68.
41. Guarino M., Stracciari A., D'Alessandro R., Pazzaglia P. No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92 (5): 405–408.
42. Filippi C., Dhawan A. Current status of human hepatocyte transplantation and its potential for Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014; 1315 (5): 50–55.
43. Ha-Hao D., Merle U., Hofmann C. et al. Chances and shortcomings of adenovirus-mediated ATP7B gene transfer in Wilson disease: proof of principle demonstrated in a pilot study with LEC rats. *Z. Gastroenterol.* 2002; 40 (4): 209–216.

**Author:**

**Zhigaltsova-Kuchinskaya Olga**, Assistant of the Department of General Medical Practice of State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", 3/3 Brovki Street, Minsk, 220013, Republic of Belarus; e-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru.

**Corresponding author:**

Zhigaltsova-Kuchinskaya Olga, e-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru.

**Suggested citation for this article:**

*Zhigaltsova-Kuchinskaya O. A Treatment of Wilson's Disease: Traditions and Innovations. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (1):62-67.

**Conflict of Interest:**

The author declare no conflict of interest.