

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

41
2013*гастроэнтерология №4*

Клинические исследования

Структура и морфологические особенности хронических эзофагитов у детей

Клинический случай

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Клиническая эффективность

Профилактика и лечение нарушений микробиоценоза кишечника

Эссенциальные фосфолипиды в лечении алкогольной и неалкогольной болезни печени

Медицинский форум

Тройная терапия при хроническом гепатите С

АДАПТОЛ

2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетразабицикло (3,3,0) октандион-3,7

таблетки 500 мг № 20

АНКСИОЛИТИК СО СВОЙСТВАМИ АДАПТОГЕНА

Сила спокойствия



OlainFarm

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

УРСОСАН – это:

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза. Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Единственный препарат УДХК в России, имеющий в показаниях неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* данные исследовательской компании КОМКОН ФАРМА 2011-2012



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., представительство в Москве. Тел./Факс: (495) 66561 03 www.ursosan.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.



ДЕВЯТНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 30 сентября по 2 октября 2013 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 30 сентября по 2 октября 2013 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. Особое внимание будет уделено обсуждению стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология».

В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Перед Неделей **27–29 сентября 2013 года** будет проведен X Клинический конгресс Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА, 7-я осенняя сессия.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

Содержание

Клинические исследования

Е.А. КОРНИЕНКО, Е.И. ФИЛЮШКИНА,

Р.А. НАСЫРОВ, П.В. АНТОНОВ

Гетерогенность хронического эзофагита у детей

6

Клинический случай

А.Г. БРЕЗГИН, Е.В. ВИННИЦКАЯ

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

12

Клиническая эффективность

О.Н. МИНУШКИН, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, М.Д. АРДАТСКАЯ

Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция

16

С.С. ВЯЛОВ

История одного пациента: тактика лечения запора

22

А.И. ПАВЛОВ

Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение
в многопрофильном стационаре

30

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ

Лечение жировой болезни печени различной этиологии:
современные рекомендации

38

И.Г. БАКУЛИН, А.А. ВАРЛАМИЧЕВА

Тройная терапия при хроническом гепатите С: реальные успехи

48

Медицинский форум

5-я Международная конференция «Белые ночи гепатологии – 2013»

Сателлитный симпозиум компании MSD

Боцепревир в тройной терапии: от науки к практике

54

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

Gastroenterology

O.N. MINUSHKIN

Editorial Council

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

I. KIREYEVA

fgastro@mail.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Clinical studies

- Ye.A. KORNIYENKO, Ye.I. FILYUSHKINA, R.A. NASYROV, P.V. ANTONOV
Heterogeneity of chronic esophagitis in children 6

Case report

- A.G. BREZGIN, Ye.V. VINNITSKAYA
Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a case report 12

Clinical efficacy

- O.N. MINUSHKIN, G.A. YELIZAVETINA, M.D. ARDATSKAYA
Microbial dysbalance and its correction 16

- S.S. VYALOV
Therapeutic approach in constipation: a case history 22

- A.I. PAVLOV
Alcoholic liver disease: diagnosis and management in general hospital 30

- O.N. MINUSHKIN, L.V. MASLOVSKY
Treatment of fatty liver disease of varied etiology: current guidelines 38

- I.G. BAKULIN, A.A. VARLAMICHEVA
Triple therapy for chronic hepatitis C: therapeutic advances 48

Medical forum

- 5th International Conference 'White Nights of Hepatology'
Satellite Symposium sponsored by MSD*
Boceprevir-based triple therapy: from research to practice 54

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на второе полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

| | |
|--------------------------|---|
| 11 сентября | <p>Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины»</p> <p>Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p> |
| 25 сентября | <p>Ежегодная конференция «Психические расстройства. Клиника, возрастные особенности, терапия»</p> <p>Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p> |
| 9 октября | <p>Ежегодная конференция «Актуальные проблемы женского здоровья: заболевания, ассоциированные с менструальным циклом»</p> <p>Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p> |
| 6 ноября | <p>Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения»</p> <p>Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p> |
| 13 ноября | <p>Ежегодная конференция «Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей»</p> <p>Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ (Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28)</p> |
| 26 ноября | <p>Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций взрослых и детей»</p> <p>Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p> |
| 16–17 декабря | <p>Первая международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире»</p> <p>Президенты конференции: И.И. Дедов, И.А. Егорова</p> <p>Президиум конференции: А.М. Мкртумян, Е.Л. Насонов, Л.М. Печатников, Л.Э. Слуцкий, М.В. Шестакова, О.О. Янушкевич</p> <p>Место проведения: Event Холл «ИнфоПространство» (Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4)</p> |

**Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам**

Организационная поддержка:
Информационно-выставочная компания **ООО «МедЗнания»**
Тел.: +7(495) 614-40-61, 614-43-63, **E-mail:** medicinet@mail.ru
Подробная информация о конференции на www.medq.ru



Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Гетерогенность хронического эзофагита у детей

Е.А. Корниенко, Е.И. Филюшкина, Р.А. Насыров, П.В. Антонов

Адрес для переписки: Елена Александровна Корниенко, elenkornienk@yandex.ru

*Хронический эзофагит у детей этиологически неоднороден. Обследовано 83 пациента в возрасте от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом; 58 из них страдали пищевой и респираторной аллергией. Всем детям проводилось эндоскопическое исследование, морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пищевода с определением в слизистой оболочке иммуноглобулинов классов E и A, вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр. Наличие хронической инфекции установлено у 77 (92,8%) из 83 детей. Всем пациентам проведена суточная рН-метрия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) диагностирована у 33 детей. ГЭРБ характеризовалась типичными симптомами, сочеталась с гастродуоденальной патологией, обычно ассоциированной с *Helicobacter pylori*, и повышенной желудочной секрецией, морфологически – умеренным воспалением, у 15% с желудочной метаплазией. При аллергическом эзофагите не отмечено ни клинических, ни явных эндоскопических проявлений, эозинофильная инфильтрация выявлена у части больных, воспалительная активность ниже, чем при ГЭРБ и инфекциях. Эзофагит при хронических вирусных инфекциях характеризовался большей частотой эрозивных изменений, большей активностью воспаления. Сочетание трех этиологических факторов сопряжено с большей тяжестью поражения пищевода.*

Ключевые слова: хронический эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аллергия, *Helicobacter pylori*

Хронический эзофагит относится к числу наиболее часто диагностируемых при эндоскопическом исследовании заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным отечественных исследований, он выявляется примерно у 15–17% детей при фиброэзофагогастродуоденоскопии [1, 2, 3]. Однако окончательный диагноз эзофагита устанавливается на основании морфологических данных. Отсутствие значимых признаков воспаления при эндоскопическом исследовании не исключает возможности обнаружения патологических изменений при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода. Поэтому вполне вероятно, что истинная распространенность эзофагитов у детей еще выше.

Считается, что практически все хронические эзофагиты у детей – следствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), то есть являются признаком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Действительно, в педиатрической практике ГЭРБ – не редкость. При



ГЭРБ вследствие заброса кислого содержимого из желудка развивается рефлюкс-эзофагит с поражением преимущественно нижней трети пищевода [3, 4]. У детей эзофагит чаще бывает неэрозивным, катаральным [3, 5]. Гистологическое исследование слизистой оболочки пищевода на практике проводится редко, поэтому диагноз обычно устанавливают на основании эндоскопических данных. Различают эндоскопически позитивный вариант ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом и эндоскопически негативный вариант без эзофагита. Последний наблюдается почти у 50% пациентов с симптомами ГЭРБ [4, 5]. В то же время у некоторых детей с установленным эндоскопически и гистологически хроническим эзофагитом, по результатам суточной рН-метрии, признаков патологического ГЭР не обнаруживается. Это свидетельствует о том, что кроме ГЭР к развитию эзофагитов у детей могут приводить другие факторы. В последнее время появились работы, в которых рассматривается роль инфекционных агентов, в частности персистирующей герпетической инфекции, в развитии хронических эзофагитов. Н.В. Гончар [6] и Н.Б. Думова [8] в ходе исследований подтвердили определенную роль хронических инфекций, относящихся к группе герпесвирусов, при ГЭРБ у детей. Частота обнаружения вирусов герпетической группы в слизистой оболочке пищевода у детей с ГЭРБ, по данным Н.Б. Думовой, – 66,2%.

Рядом авторов установлена связь между инфицированием слизистой оболочки пищевода и наличием частых рецидивов эрозий. Кроме того, высказано предположение об участии вирусов герпетической группы в генезе полиповидных изменений в слизистой оболочке пищевода [7].

На протяжении последних десятилетий отмечаются увеличение распространенности и неуклонный рост числа аллергических заболеваний, сопровождающихся поражением ЖКТ. Проявления аллергии со стороны ЖКТ мно-

гообразны, не исключено и формирование хронического эзофагита [9, 10]. Однако такой диагноз практически не ставят. Иногда эзофагит описывают как проявление острой аллергической реакции. В последние годы растет число случаев эозинофильного эзофагита, который этиологически не связан с ГЭР и устанавливается на основании гистологического исследования. Эозинофильный эзофагит характеризуется особым морфологическим признаком – наличием в слизистой оболочке пищевода свыше 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении [11, 12, 13, 14]. Предполагают, что причиной хронического эзофагита является пищевая или респираторная аллергия. Такая форма эзофагита требует иного, отличного от ГЭРБ, лечебного подхода, в частности элиминационной диеты и назначения топических глюкокортикостероидов [15, 16, 17].

Таким образом, данные исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют об этиологической гетерогенности хронических эзофагитов, в развитии которых могут принимать участие по крайней мере три фактора – патологический ГЭР, пищевая и респираторная аллергия, хроническая герпесвирусная инфекция.

Целью нашего исследования стало изучение структуры хронических эзофагитов у детей и оценка клинических и морфологических особенностей эзофагитов в зависимости от этиологии.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 83 пациента в возрасте от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом. Среди обследованных детей 58 страдали пищевой и респираторной аллергией, проявлявшейся бронхальной астмой, респираторным аллергозом, атопическим дерматитом, нейродермитом, рецидивирующей крапивницей. Спектр сенсибилизации устанавливали

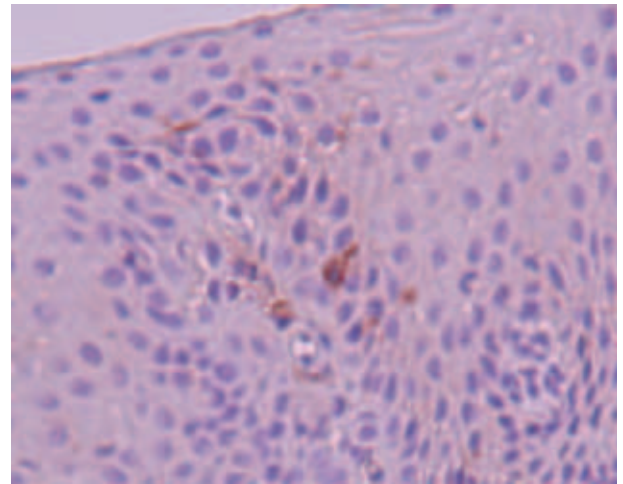


Рис. 1. IgE в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимический метод)

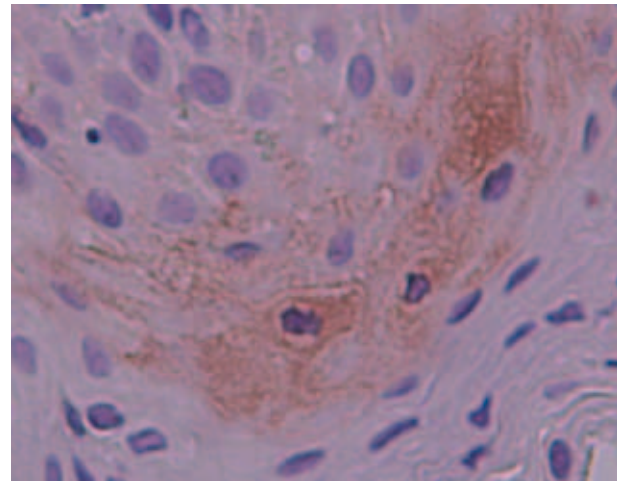


Рис. 2. IgA в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимический метод)

по данным иммунологических проб (общий и специфические иммуноглобулины (Ig) класса E, реакция дегрануляции тучных клеток, кожные скарификационные пробы) и данным анамнеза. В ходе эндоскопического исследования у каждого пациента были взяты два биоптата слизистой оболочки пищевода на расстоянии 2,5–3 см выше розетки кардии. Было проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов с определением в слизистой оболочке пищевода IgE (рис. 1), IgA (рис. 2), серотонина. Для диагностики скрытых вирусных инфекций всем пациентам также провели иммуногистохимичес-



Таблица 1. Эндоскопическая картина при различных этиологических вариантах эзофагитов и результаты теста с целью выявления инфицирования *Helicobacter pylori*, количество пациентов (%)

| Показатели | Группы пациентов | | | | | |
|--|------------------|-------------|-------------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| | 1-я (n=12) | 2-я (n=21) | 3-я (n=13) | 4-я (n=29) | 5-я (n=6) | 6-я (n=2) |
| | ГЭРБ | Аллергия | ГЭРБ + инфекция | Аллергия + инфекция | ГЭРБ + инфекция + аллергия | ГЭРБ + аллергия |
| Эзофагит (эндоскопия), в том числе эрозивный | 9 (75) 0 | 4 (19) 0 | 12 (92) 3 (23) | 8 (27) 2 (7) | 5 (83) 3 (50) | 2 (100) 0 |
| Гастродуоденит | 12 (100) | 19 (91) | 13 (100) | 25 (85) | 6 (100) | 2 (100) |
| <i>Helicobacter pylori</i> (+) | 9 (75) | 12 (58) | 9 (69) | 8 (27) | 4 (67) | 1 (50) |
| Полип кардии | 1 (8) | 0 | 1 (8) | 0 | 0 | 0 |
| Гиперплазия складок кардии | 1 (8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

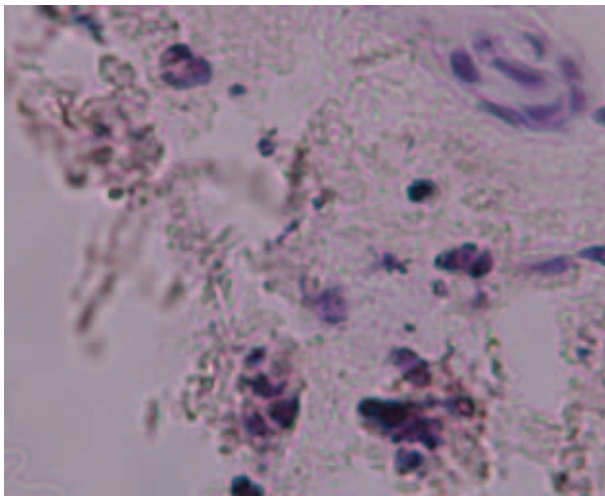


Рис. 3. Вирус простого герпеса в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимический метод)

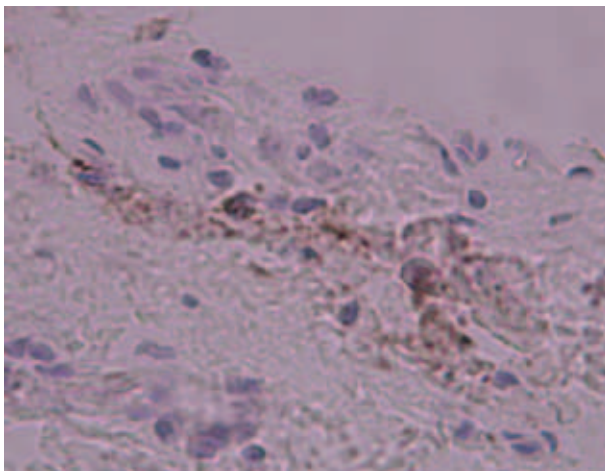


Рис. 4. Цитомегаловирус в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимический метод)

кое определение вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр в слизистой оболочке пищевода. Наличие хронической инфекции установлено у 77 (92,8%) из 83 детей: у 36 детей – вирус простого герпеса (рис. 3), у 12 – вирус Эпштейна – Барр, у 14 – цитомегаловирус (рис. 4), у 15 – сочетание двух вирусов, у 2 из них – трех вирусов. Для диагностики ГЭРБ проводили суточную рН-метрию, рентгеноскопию с барием и гастроимпедансометрию. На основании этих методов ГЭРБ диагностирована у 33 пациентов. У некоторых больных одновременно установлено несколько возможных этиологических факторов эзофагита. Именно поэтому пациенты были подразделены на 6 групп: 1-я – 12 детей с установленной ГЭРБ, 2-я – 21 ребенок с установленной аллергией, 3-я – 13 больных с сочетанием ГЭРБ и инфекции, 4-я – 29 больных с сочетанием аллергии и инфекции, 5-я – 6 больных с сочетанием ГЭРБ, инфекции и аллергии и 6-я – 2 детей с сочетанием ГЭРБ и аллергии. В каждой группе проводили оценку клинических и морфологических данных.

Результаты исследования

При морфологическом исследовании хронический эзофагит был подтвержден у всех пациентов, находившихся под нашим

наблюдением, при эндоскопическом – не у всех. Наибольшая выраженность эзофагита макроскопически была свойственна детям с ГЭРБ в сочетании с инфекцией (3-я группа). В этой группе эзофагит был выявлен эндоскопически у 92% пациентов, причем у 23% носил эрозивный характер. Наибольшая частота эрозивных форм эзофагита (50%) выявлена в 5-й группе, где сочетались три патогенетических фактора – ГЭР, инфекция и аллергия. В то же время при чистой аллергии (2-я группа) эндоскопически эзофагит выявлен лишь у 19% больных, эрозивных форм в этой группе не было ни у одного больного. Вопреки ожиданиям, эрозивных форм эзофагита при ГЭРБ в отсутствие инфекций (1-я и 6-я группы) также не выявлено (табл. 1).

При микроскопии воспалительные изменения (повышение количества межэпителиальных лимфоцитов, лимфоплазмочитарная инфильтрация) у большинства больных 1-й, 3-й, 4-й и 5-й групп были выражены умеренно, наиболее слабая степень воспаления отмечена во 2-й группе. Для детей с наличием вирусов была характерна нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода. При сочетании инфекции с ГЭРБ нейтрофильная инфильтрация выявлена в 92% случаев, при ГЭРБ без инфек-



Таблица 2. Морфологические изменения стенки пищевода при различных этиологических вариантах эзофагитов, количество пациентов (%)

| Показатели | Группы | | | | | |
|---|--------------|--------------|-----------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| | 1-я (n = 12) | 2-я (n = 21) | 3-я (n = 13) | 4-я (n = 29) | 5-я (n = 6) | 6-я (n = 2) |
| | ГЭРБ | Аллергия | ГЭРБ + инфекция | Аллергия + инфекция | ГЭРБ + инфекция + аллергия | ГЭРБ + аллергия |
| Отек | | | | | | |
| ■ слабый | 2 | 8 | 2 | 6 | 3 | 0 |
| ■ выраженный | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| ■ всего | 2 (16) | 9 (43) | 3 (23) | 8 (27) | 5 (83) | 1 (50) |
| Толщина базального слоя | | | | | | |
| ■ уменьшена | 1 (8) | 0 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| ■ увеличена | 4 (33) | 5 (24) | 6 (46) | 6 (20) | 4 (67) | 0 |
| Высота сосочков | | | | | | |
| ■ уменьшена | 1 (8) | 1 (5) | 1 (8) | 1 (3) | 0 | 0 |
| ■ увеличена | 5 (41) | 6 (29) | 7 (54) | 4 (14) | 2 (33) | 0 |
| Лимфоплазмочитарная инфильтрация | | | | | | |
| ■ слабая | 6 (50) | 13 (62) | 6 (46) | 14 (48) | 1 (17) | 1 |
| ■ умеренная | 5 (41) | 6 (29) | 7 (54) | 7 (24) | 5 (83) | 1 |
| ■ выраженная | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Эозинофилы в инфильтрате (единичные 0–10) | 1 (8) | 1 (5) | 2 (15) | 4 (14) | 1 (17) | 1 |
| Нейтрофилы в инфильтрате | | | | | | |
| ■ единичные | 6 | 16 | 10 | 18 | 5 | 1 |
| ■ умеренные | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| ■ в большом количестве | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ■ всего | 7 (58) | 18 (86) | 12 (92) | 20 (69) | 6 (100) | 2 (100) |
| Количество межэпителиальных лимфоцитов | | | | | | |
| ■ повышено | 8 (66) | 2 (10) | 6 (46) | 4 (14) | 2 | 1 |
| ■ понижено | 0 | 1 (5) | 1 (8) | 3 (10) | 0 | 0 |
| Лимфоидные фолликулы | 0 | 2 (10) | 0 | 4 (14) | 1 (17) | 0 |
| Желудочная метаплазия | 2 (16) | 0 | 2 (15) | 0 | 0 | 1 |
| Состояние плоского эпителия | | | | | | |
| ■ дискератоз | 1 (8) | 0 | 2 (15) | 1 (3) | 1 (17) | 0 |
| ■ дистрофия | 2 (16) | 7 (34) | 1 (8) | 12 (41) | 5 (83) | 1 |
| ■ гиперплазия | 1 (8) | 4 (19) | 1 (8) | 4 (14) | 2 (33) | 0 |

ции – всего в 58%. У всех больных 5-й группы при сочетании ГЭРБ с инфекцией и аллергией нейтрофильная инфильтрация была наиболее ярко выражена. У детей-аллергиков из 2-й и 4-й групп нейтрофильная инфильтрация была незначительной. Единичные эозинофилы в инфильтрате были обнаружены у 12% детей с аллергией и 8% детей с ГЭРБ, причем частота обнаружения в обоих случаях была выше при сочетании с хронической вирусной инфекцией

и максимальной у 17% детей 5-й группы (сочетание трех этиологических факторов). Однако нами не выявлено ни одного случая эозинофильного эзофагита, во всех группах обнаруженные эозинофилы были единичными, до 10 в поле зрения при большом увеличении. IgE в слизистой оболочке пищевода обнаруживали не только при аллергии, но и у отдельных больных из 1-й и 3-й групп (единичная экспрессия IgE в слизистой оболочке пищевода при иммуногистохимическом ис-

следовании также считалась положительной). Однако наибольшее количество положительных результатов получено при аллергии – во 2-й, 4-й и 5-й группах (38, 37 и 33% соответственно). И для инфекции, и для аллергии была свойственна гиперплазия лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке пищевода. В то же время желудочная метаплазия установлена только при ГЭРБ – у 15% больных ГЭРБ (табл. 2). Хроническая гастроудоденальная патология выявлена у всех детей,

гастроэнтерология



Таблица 3. Характеристики хронических эзофагитов у детей при ГЭРБ, герпесвирусной инфекции и аллергии, количество пациентов (%)

| Показатели | ГЭРБ (n = 33) | Инфекция (n = 77) | Аллергия (n = 58) |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Клинические проявления | | | |
| 0 | 7 (21) | 14 (18) | 12 (20) |
| +- | 3 (9) | 9 (12) | 13 (22) |
| + | 1 (3) | 9 (12) | 14 (24) |
| ++ | 10 (30) | 7 (9) | 13 (22) |
| +++ | 11 (33) | 8 (10) | 6 (10) |
| Эзофагит (эндоскопия), в том числе эрозивный | 28 (84) 6 (18) | 25 (33) 8 (10) | 19 (32) 5 (8) |
| Нейтрофилы в инфильтрате | | | |
| ■ единичные | 22 (66) | 33 (43) | 40 (68) |
| ■ умеренные | 4 (12) | 5 (7) | 6 (10) |
| ■ в большом количестве | 1 (3) | 0 | 0 |
| ■ всего | 27 (81) | 38 (49) | 46 (78) |
| Эозинофилы в инфильтрате (единичные 0–10) | 5 (15) | 7 (9) | 7 (12) |
| Лимфоидные фолликулы | 1 (3) | 5 (7) | 7 (12) |
| Желудочная метаплазия | 5 (15) | 3 (4) | 2 (3) |
| Дистрофия | 9 (27) | 18 (23) | 25 (42) |

страдающих ГЭРБ, несколько реже – при аллергии (87%). Инфекция, обусловленная *Helicobacter pylori*, при ГЭРБ обнаружена у 75%, а при аллергии и инфекциях – не более чем у половины больных. Повышенное кислотообразование в желудке отмечено у всех больных ГЭРБ.

Клинические симптомы, свойственные эзофагиту, – изжога, отрыжка, боли за грудиной – манифестировали в 1-й группе (при ГЭРБ), где типичные жалобы предъявляли 74% больных. При сочетании ГЭРБ с аллергией или инфекцией клинические проявления эзофагита отмечали 50–53% больных. При чистой аллергии эзофагит, как правило, протекал латентно, без каких-либо характерных симптомов. Незначительные симптомы присутствовали лишь у 17% детей 2-й группы и 44% детей 4-й группы. Сравнительная характеристика хронических эзофагитов у детей при ГЭРБ, герпесвирусной инфекции и аллергии приведена в табл. 3.

Обсуждение

Для ГЭРБ характерны типичная клиническая симптоматика, патогенетическая связь с повышенным кислотообразованием, заболевание обычно развивается на фоне гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*. Морфологически эзофагит характеризуется умеренными воспалительными изменениями, возможна желудочная метаплазия. Полипы и гиперплазия складок кардии были обнаружены нами только у детей с ГЭРБ.

При хронических аллергических заболеваниях поражение ЖКТ – не редкость, что не исключает формирования хронического эзофагита. Для аллергического эзофагита не всегда характерна эозинофильная инфильтрация, хотя она встречается у некоторых больных, воспалительная активность несколько ниже, чем при ГЭРБ и инфекциях. Эзофагиты чаще протекают латентно, иногда без клинических и явных эндоскопических проявлений. Симптоматика эзофагитов у детей при

аллергии неспецифична и может быть схожа с таковой при ГЭРБ. При иммуногистохимическом исследовании в слизистой оболочке пищевода можно выявить IgE, что подтверждает аллергическую природу заболевания. Обнаруживают также высокий уровень IgA в слизистой оболочке пищевода, что подтверждает участие IgA в патологическом процессе.

Хроническая герпесвирусная инфекция (чаще вызванная вирусом простого герпеса), как было подтверждено при иммуногистохимическом исследовании, может протекать с вовлечением пищевода. Такая инфекция редко бывает изолированной причиной эзофагита, но, наслаиваясь на другие механизмы (ГЭР, аллергия), усугубляет степень эзофагита и характеризуется высокой частотой эрозивных поражений, более выраженной воспалительной инфильтрацией с наличием нейтрофилов. Как для инфекции, так и для аллергии характерна гиперплазия лимфоидных фолликулов в пищеводе.

Все три указанных этиологических фактора хронического эзофагита могут сочетаться у одного больного, что усугубляет степень поражения пищевода. В частности, при сочетании ГЭРБ, аллергии и инфекции возрастает частота эрозивных эзофагитов, гиперплазии лимфоидных фолликулов, инфильтрация слизистой оболочки пищевода имеет смешанный характер с наличием нейтрофилов, высок процент дистрофических изменений. То есть эзофагиты смешанной этиологии характеризуются более тяжелой степенью поражения слизистой оболочки пищевода, значительными клиническими проявлениями и упорным течением.

Гетерогенность этиологии хронического эзофагита у детей предполагает дифференцированный подход к терапии. При ГЭРБ наиболее обоснованно применение антисекреторных препаратов, например ингибиторов протонной помпы. При



аллергии необходимо соблюдать гипоаллергенную диету, исключив облигатные пищевые аллергены. Целесообразна специфическая гипосенсибилизация к пыльцевым аллергенам. При доказанной герпетической

инфекции назначают противовирусные препараты.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что эзофагиты у детей представляют собой гетероген-

ную группу заболеваний и обусловлены как ГЭРБ, так и другими причинами. В частности, эти заболевания могут быть ассоциированы с хроническими герпес-вирусными инфекциями или аллергией. ●

Литература

1. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1. № 1. С. 12–16.
2. Щербаков П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 3. С. 107–112.
3. Приворотский В.Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2006. 281 с.
4. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 1. С. 71–77.
5. Кубышкин В.А., Корняк Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: Спрос, 1999. 208 с.
6. Гончар Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (клиника и терапия): автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2004. 38 с.
7. Ramanathan J., Ramtouni M., Baran J. Jr., Khatib R. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. № 9. P. 2171–2176.
8. Думова Н.Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей школьного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 26 с.
9. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: Династия, 2002. 172 с.
10. Ревякина В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8. № 18. С. 739–745.
11. Nielsen R.G., Husby S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects, and association to allergy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2007. Vol. 45. № 3. P. 281–289.
12. Straumann A., Simon H.U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? // J. Allergy. Clin. Immunol. 2005. Vol. 115. № 2. P. 418–419.
13. Noel R.J., Putnam P.E., Rothenberg M.E. Eosinophilic esophagitis // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 9. P. 940–941.
14. Cheung K.M., Oliver M.R., Cameron D.J. et al. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003. Vol. 37. № 4. P. 498–503.
15. Markowitz J.E., Spergel J.M., Ruchelli E., Liacouras C.A. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 4. P. 777–782.
16. Spergel J.M., Andrews T., Brown-Whitehorn T.F. et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. 2005. Vol. 95. № 4. P. 336–343.
17. Teitelbaum J.E., Fox V.L., Twarog F.J. et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. № 5. P. 1216–1225.

Heterogeneity of chronic esophagitis in children

Ye.A. Korniyenko, Ye.I. Filyushkina, R.A. Nasyrov, P.V. Antonov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Yelena Aleksandrovna Korniyenko, elenkornienk@yandex.ru

Etiology of chronic esophagitis is heterogeneous. 83 children (age 3–17 years old) with morphologically proved esophagitis were examined. 58 of them had food and respiratory allergies. All children underwent endoscopy with biopsy; IgE, IgA, herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus were determined in esophageal biopsies using immune histochemical method. Chronic infection was demonstrated in 77 of 83 patients (92.8%). In all patients, 24 hour pH-metry was done. Gastroesophageal reflux disease (GERD) was diagnosed in 33 children. GERD manifested with typical symptoms and was associated with gastroduodenal disorders frequently related to Helicobacter pylori, gastric hypersecretion and morphological signs of moderate inflammation; in 15 patients gastric metaplasia was found. In allergic esophagitis, no clinical or endoscopic manifestations were evident with less inflammation than in GERD or infectious esophagitis; some patients had eosinophilic infiltration of esophageal mucosa. Esophagitis in chronic viral infections was characterized by more frequent erosive changes and higher inflammatory activity. Combination of three etiologic factors resulted in most severe esophageal lesions.

Key words: chronic esophagitis, gastroesophageal reflux disease, allergy, Helicobacter pylori

гастроэнтерология



Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

А.Г. Брезгин, Е.В. Винницкая

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, evinn@mail.ru

В статье приведены результаты семилетнего наблюдения за течением доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза у молодого пациента. Изложены результаты обследований, в том числе морфологического исследования печени, и методика лечения.

Ключевые слова: доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, эпигастрий, цирроз печени, Урсосан

Введение

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) – заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, характеризующееся развитием беспричинных приступов холестаза продолжительностью от нескольких недель до нескольких лет и не приводящее к нарушению структуры и функции печени. Впервые заболевание было описано W. Summerskill в 1959 г. [1].

В зависимости от вида мутации выделяют 3 подтипа синдрома внутрипеченочного холестаза:

- 1) BRIC1, PFIC1 – вызван мутацией гена ATP8B1, кодирующего белок FIC1 на 18-й хромосоме;
- 2) BRIC2, PFIC2 – вызван мутацией гена ABCB11, кодирующего белок BSEP (помпа экспорта солей желчных кислот) на 2-й хромосоме;
- 3) BRIC3, PFIC3 – вызван мутацией гена ABCB4, кодирующего белок MDR (множественной лекарственной устойчивости) на 7-й хромосоме.

Описанные генетические мутации могут стать причиной как ДРВХ [2, 3], так и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. Это более тяжелое поражение печени, также характеризующееся эпизодами беспричинного холестаза, но в отличие от ДРВХ постепенно приводящее к развитию цирроза печени [4, 5].

Причины эпизодов холестаза при ДРВХ до сих пор остаются неясными [6]. При биопсии печени пациентов в период приступов выявляются признаки интраканаликулярного холестаза при сохранении нормальной структуры печени. При ДРВХ обычно не наблюдается прогрессирования поражения печени до цирроза. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще это происходит в первом десятилетии жизни пациентов. Основные лабораторные признаки заболевания – повышение уровней общего билирубина (за счет обеих фракций), щелочной фосфатазы (ЩФ) при нормальном уровне гамма-глутамилтрансфе-

разы (ГГТ). Как правило, уровни трансаминаз не превышают 2 норм. В настоящее время не существует эффективных медикаментозных средств, гарантированно останавливающих приступ холестаза.

Обычно назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). Применение Урсосана патогенетически обосновано, поскольку препарат оказывает выраженный холеретический эффект. Этот эффект достигается благодаря нескольким механизмам:

- 1) пул токсических гидрофобных желчных кислот вытесняется за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
- 2) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Кроме того, Урсосан усиливает секрецию компонентов желчи через каналикулярную мембрану гепатоцитов путем стимуляции экспрессии генов белков-транспортёров и прямой активации этих белков.

Если эффект от применения Урсосана отсутствует, назначают рифампицин. Одним из механизмов его положительного действия при рассматриваемом заболевании является уменьшение концентрации желчных кислот за счет стимуляции б-гидроксилирования вторичных желчных кислот [7]. В ряде случаев используется холестирамин, оказывающий комплексобразующее действие. Препарат препятствует

всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике, связывая их с образованием комплексов, выводимых с каловыми массами.

При неэффективности медикаментозной терапии применяется или наружное чрескожное чреспеченочное дренирование билиарного тракта, или назобилиарное дренирование. Последний метод предпочтителен в силу меньшей инвазивности.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 19 лет (1994 г.р.), поступил в отделение хронических заболеваний печени № 2 Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии с жалобами на периодическое ощущение тяжести в эпигастральной области, не связанное с приемом пищи, небольшой зуд кожи кистей и стоп в вечернее время.

Из анамнеза известно, что пациент родился здоровым ребенком, рос и развивался нормально, из перенесенных заболеваний – редкие острые респираторные вирусные инфекции.

В 2005 г. в возрасте 12 лет у него внезапно без видимых причин появилась слабость, повысилась температура тела до 38 °С. Больной лечился амбулаторно амоксициллином (со слов матери, медицинских документов не сохранилось). После приема амоксициллина отмечалось появление сыпи, кожного зуда, желтушности кожи, по результатам биохимического анализа крови – повышение уровня аланинаминотрансферазы до 7 норм. При обследовании исключены острые вирусные гепатиты А, В и С. На фоне симптоматической терапии состояние нормализовалось. При диспансерном наблюдении самочувствие и анализы крови были в норме.

В феврале 2011 г. после нарушения режима питания внезапно появились тяжесть в эпигастральной области, снижение аппетита, тошнота, недомогание. По рекомендации терапевта поликлиники пациент в течение 4 дней принимал амоксициллин, Макмирор. На фоне терапии диспепсические явления исчезли, но через 2 недели состояние ухудшилось, появились желтуха, потемнение мочи, гипохолечность кала,

в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровней общего билирубина до 400 мкмоль/л, ЩФ до 3 норм, трансаминаз до 2 норм при нормальном уровне ГГТ. В связи с неясным генезом желтухи пациент был направлен в Российскую детскую клиническую больницу г. Москвы, где находился с 11 апреля по 16 мая. По результатам пункционной биопсии печени было сделано заключение: «Индекс склероза по Desmet 1 балл (слабый), выраженные признаки холестагического поражения печени. Необходимо исключить медикаментозный холестаз, пороки развития желчных путей, семейные гипербилирубинемии». Проведена эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, патологии билиарного тракта не выявлено. На фоне приема Урсосана наблюдался положительный эффект. По результатам обследования установлен диагноз: «Гипербилирубинемия неясного генеза». После выписки уровень билирубина и трансаминаз постепенно полностью нормализовался (со слов матери пациента), пациент прекратил прием Урсосана, жалоб не предъявлял.

В декабре 2011 г. вновь без видимых причин возникли дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, снижение аппетита, появились и начали нарастать признаки желтухи. Пациент был госпитализирован для обследования в отделение педиатрической гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского института питания РАМН, где находился с 10 января по 3 февраля 2012 г. Был установлен диагноз: «Токсический (лекарственный?) гепатит, синдром холестаза. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря». В ходе обследования у больного отмечались выраженное повышение уровня общего билирубина до максимальных цифр – 762 мкмоль/л (прямой билирубин 315 мкмоль/л), ЩФ до 1202 Е/л, минимальный цитоліз (повышение уровней АСТ и АЛТ), нормальный уровень ГГТ. Из-за выраженного повышения общего билирубина, не снижающегося на фоне проводимой терапии, больного перевели в отделение лечения

острых эндотоксикозов Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. При обследовании был установлен диагноз: «Токсический лекарственный гепатит, внутриспеченочный холестаз. Доброкачественный внутриспеченочный холестаз». После проведенного лечения (Урсосан, инфузионно-детоксикационная терапия, 2 сеанса альбуминового диализа (MARS-терапия, molecular adsorbent recirculating system – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система)) состояние пациента значительно улучшилось. При выписке общий билирубин составлял 64 мкмоль/л, ЩФ – 143 Е/л. После выписки состояние нормализовалось, в повторных контрольных биохимических анализах крови уровни билирубина и ЩФ были в норме.

В июле 2012 г. при биохимическом исследовании крови отмечено повышение уровня общего билирубина до 50 мкмоль/л. Целенаправленной терапии по данному поводу пациент не получал. Очередное ухудшение состояния отмечалось в середине января 2013 г.: вновь появились дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, снижение аппетита, желтушность склер и кожи. Больного госпитализировали в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии для обследования и лечения.

При обследовании отмечалось удовлетворительное состояние. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки иктеричны. Дыхание везикулярное. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 66 уд/мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает за край реберной дуги, край острый, мягкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме.

По результатам лабораторного и инструментального исследования, общий анализ крови и мочи в норме. За период госпитализации уровень общего билирубина – 247,1 мкмоль/л – 672 мкмоль/л – 561,6 мкмоль/л – 512,2 мкмоль/л, прямого билирубина –



124,7 мкмоль/л – 336 мкмоль/л – 311,4 мкмоль/л – 240,6 мкмоль/л, ЩФ – 336 Ед/л – 454,9 Ед/л – 347,4 Ед/л – 347,4 Ед/л – 383,4 Ед/л. ГГТ в норме. Уровень трансаминаз 1,5–2 нормы, показатели белково-синтетической функции печени в норме. Маркеры вирусных гепатитов В и С, аутоантитела (антинуклеарные (АНА), антимитохондриальные (АМА) М2, ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody – антитела к цитоплазме нейтрофилов)) не обнаружены. Прямая проба Кумбса отрицательная. Ультразвуковое исследование брюшной полости показало диффузные изменения печени, умеренную гепатоспленомегалию, признаки сморщенного желчного пузыря. Внутрипеченочные желчные протоки и общий желчный проток не расширены. По результатам эзофагогастродуоденоскопии – признаки хронического гастрита вне обострения. Больному выполнена пункционная биопсия печени, при морфологическом исследовании выявлены выраженный простой каналикулярный холестаз в периферической зоне, желчные тромбы, желчные некрозы отдельных гепатоцитов с формированием мелких

смешанных инфильтратов в периферической зоне. Активность процесса по шкале METAVIR – А0 (отсутствие гистологической активности), F0 (отсутствие фиброза).

В ходе обследования были исключены поражения печени вирусного, токсического, аутоиммунного генеза, болезни накопления. С учетом рецидивирующего характера холестаза при нормальном уровне ГГТ, отсутствии признаков воспаления и фиброза печени по данным биопсии, отсутствии признаков поражения билиарного тракта больному установлен диагноз: «Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз». Было проведено лечение: диета – 5-й стол, Реамберин внутривенно, рифампицин 450 мг/сут в течение 4 дней (отменен в связи с ускорением нарастания гипербилирубинемии на фоне его приема), Урсосан 1000 мг/сут, фенобарбитал, холестирамин.

На 3-й неделе приема Урсосана отмечено начало снижения уровня общего билирубина. При выписке общий билирубин составлял 472 мкмоль/л (максимальное значение за период госпитализации 672 мкмоль/л). Пациент выписан

на амбулаторное лечение с рекомендациями продолжать прием Урсосана 1000 мг/сут до полной нормализации уровня билирубина. Впоследствии отмечено постепенное снижение уровня билирубина. Через 2 месяца после начала приема Урсосана уровень билирубина нормализовался.

Заключение

Огромный интерес вызывает сценарий дальнейшего развития заболевания: сохранится ли интактное состояние печени, или заболевание примет более тяжелый характер и будет развиваться по пути прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, постепенно приводящего к развитию цирроза печени и необходимости трансплантации печени?

Частично ответить на этот вопрос позволило бы генетическое исследование. Однако на сегодняшний день в нашей стране это исследование на практике трудновыполнимо. Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай ДРВХ и дополняет единичные публикации, посвященные этой проблеме. ☉

Литература

1. Summerskill W.H., Walshe J.M. Benign recurrent intrahepatic 'obstructive' jaundice // *Lancet*. 1959. Vol. 2. № 7105. P. 686–690.
2. Brenard R., Geubel A.P., Benhamou J.P. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases // *J. Clin. Gastroenterol.* 1989. Vol. 11. № 5. P. 546–551.
3. Bijleveld C.M., Vonk R.J., Kuipers F. et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a long-term follow-up study of two patients // *Hepatology*. 1989. Vol. 9. № 4. P. 532–537.
4. Sinke R.J., Carlton V.E., Juijn J.A. et al. Benign recurrent
5. Floreani A., Molaro M., Mottes M. et al. Autosomal dominant benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) unlinked to 18q21 and 2q24 // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 95. № 5. P. 450–453.
6. Luketic V.A., Shiffman M.L. Benign recurrent intrahepatic cholestasis // *Clin. Liver Dis.* 1999. Vol. 3. № 3. P. 509–528.
7. Lachaux A., Loras-Duclaux I., Bouvier R. et al. Benign recurrent cholestasis with normal gamma-glutamyl-transpeptidase activity // *J. Pediatr.* 1992. Vol. 121. № 1. P. 78–80.

Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a case report

A.G. Brezgin, Ye.V. Vinnitskaya

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Vinnitskaya, evinn@mail.ru

The results of 7-year follow-up of the young patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) are presented. Detailed examination data, including liver biopsy, and medical treatments are discussed.

Key words: benign recurrent intrahepatic cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis, epigastrium, liver cirrhosis, Ursosan

3 декабря 2013 г.

Конференция

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта

Председатель

вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России,
заведующий кафедрой гастроэнтерологии УНМЦ УДП РФ, профессор,
доктор медицинских наук Олег Николаевич Минушкин

В программе конференции

доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАМН, РАН,
УНМЦ УДП РФ, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы

Место проведения:

здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: г. Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Регистрация и более подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте: info@eecmedical.ru или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Начало конференции в 10.00

Участие бесплатное

EEC Medical
Educational Event Coordinator



ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии

Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция

О.Н. Минушкин, Г.А. Елизаветина, М.Д. Ардатская

Адрес для переписки: Олег Николаевич Минушкин, lemas3@yandex.ru

Арсенал высокоэффективных препаратов, применяемых для профилактики и лечения нарушений микробиоценоза кишечника, достаточно широк. Особая роль отводится пробиотикам, которые способствуют восстановлению нормобиоценоза толстой кишки, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры. В ряде исследований доказана клиническая эффективность инновационных мультипробиотических комплексов РиоФлора.

Ключевые слова: микрофлора, микробиоценоз, дисбиоз, РиоФлора

Численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах организма человека, составляет более 100 трлн, что в 10 раз превышает число всех клеток макроорганизма. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) здорового человека, достигает 2,5–3 кг [1]. Микрофлора толстой кишки наиболее многочисленна и представлена 17 семействами, 45 родами и 500 видами бактерий. Состав микрофлоры кишечника каждого человека уникален и может рассматриваться как отличительный, генетически обусловленный признак. У одного и того же индивида в норме состав микрофлоры остается отно-

сительно постоянным в течение всей жизни.

Согласно последним данным, микрофлора ЖКТ включает 395 филогенетически обособленных групп (филотипов) микроорганизмов [2, 3]. Более 60% всей микрофлоры организма человека заселяет различные отделы ЖКТ. Популяционный состав и численность микроорганизмов зависят от отдела ЖКТ, в котором они обитают. Так, в желудке обнаруживают в основном представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке здорового человека количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами,

энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^{7-8} на 1 мл – в подвздошной. В проксимальных отделах тонкой кишки преобладают аэробные бактерии: энтеробактерии, стрептококки, стафилококки, пептострептококки. В дистальных отделах видовой состав существенно шире – энтеробактерии и анаэробные бактерии (бактероиды, бифидобактерии, лактобактерии, кишечная палочка, эубактерии, вейлонеллы).

Основная микрофлора толстой кишки представлена анаэробными бактериями – бактероидами бифидобактерий, непатогенными штаммами клостридий. Общее количество анаэробов достигает огромных значений – 10^{13} – 10^{14} . Это почти 90% всего количества микроорганизмов в толстой кишке. Аэробные бактерии (кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.) составляют сопутствующую (факультативную) микрофлору толстой кишки, а стафилококки, клостридии, протей, грибы рода *Candida* – остаточную (транзиторную) [1, 4]. На факультативную микрофлору приходится 9,5%, на транзиторную – 0,5% микроорганизмов. Представители микробиоты в толстой кишке распределены



неравномерно. Бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку, кишечная палочка и стрептококки – все отделы толстой кишки, лактобактерии – все ее отделы, за исключением прямой кишки, условно-патогенные штаммы – нисходящую ободочную и сигмовидную кишку [2, 5, 6].

По локализации различают пристеночную (мукозную) и внутрипросветную микрофлору. Первая располагается на колониях толстой кишки с образованием микроколоний, вторая – в полости толстой кишки. Пристеночной микрофлоры в 6 раз больше, чем внутрипросветной.

Эубиоз толстой кишки человека – это эволюционно сложившаяся сбалансированная микробиологическая система, в которой симбиотная микрофлора находится в динамическом равновесии и формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу.

Термин «дисбиоз» указывает на количественные и качественные сдвиги в микробиологии толстой кишки с развитием метаболических, трофических, иммунологических и других расстройств [1].

В состав микроорганизмов, колонизирующих толстую кишку, входят не только бактерии, но и дрожжеподобные грибы, а также несколько видов энтеровирусов (ротавирус, астровирус и др.). Поэтому наиболее корректным считается термин «дисбиоз», а не «дисбактериоз» [2, 7, 8].

Дисбиоз толстой кишки – не заболевание, а клинико-лабораторный синдром, развивающийся вторично вследствие приема антибиотиков, изменения среды обитания и характера питания, гастроэнтерологических заболеваний.

Термин «синдром избыточного бактериального роста» (СИБР) был предложен и используется зарубежными исследователями для обозначения нарушений в микробиоценозе тонкой кишки. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке почти всегда чреват негативными последствиями, такими как нарушение пищеварения

и всасывания, упорный метеоризм, хроническая (секреторная и осмотическая) диарея, стеаторея и креаторея. Между дисбиозом толстой кишки и СИБР тонкой кишки существует патогенетическая связь: повышенная микробная контаминация тонкой кишки обычно развивается за счет проникновения в нее микробов из толстой кишки и/или из желудка при развитии в нем атрофического процесса, протекающего с ахлоргидрией.

По выраженности количественных и качественных нарушений микрофлоры толстой кишки различают 4 стадии (степени) дисбиоза [1]:

- 1) компенсированную. Изменяется (снижается или возрастает) численность популяции полноценной кишечной палочки, нарушается пул короткоцепочечных (летучих) жирных кислот (КЖК), увеличивается содержание фенилуксусной кислоты и метиламина;
- 2) субкомпенсированную. Наблюдаются умеренное снижение количества бифидо- и лактобактерий, количественные и качественные изменения кишечной палочки, рост популяции условно-патогенной микрофлоры (протей, клебсиелл, стафилококков и др.), появление псевдомонад, карбоновых и ароматических аминокислот, изменение содержания гистамина и серотонина;
- 3) декомпенсированную неосложненную. Существенно снижается количество бифидо- и лактобактерий, отмечаются выраженные качественные изменения кишечной палочки, значительный рост условно-патогенной микрофлоры с проявлением ее агрессивных свойств, а также метаболические нарушения (снижение содержания фенольных соединений и др.);
- 4) декомпенсированную осложненную. Полностью отсутствуют бифидо- и лактобактерии или резко уменьшается их количество, значительно снижается содержание кишечной палочки, доминируют условно-патогенные и патогенные бактерии и грибы рода *Candida*, имеет место глубокая

Между дисбиозом толстой кишки и синдромом избыточного бактериального роста тонкой кишки существует патогенетическая связь: повышенная микробная контаминация тонкой кишки обычно развивается за счет проникновения в нее микробов из толстой кишки и/или из желудка при развитии в нем атрофического процесса, протекающего с ахлоргидрией.

разбалансированность биохимических регуляторных механизмов микробной экосистемы толстой кишки с накоплением в ней энтеро- и цитотоксинов с признаками эндотоксемии, дисфункцией ЖКТ, иногда с деструкцией кишечной стенки, бактериемией и сепсисом.

Клиническая симптоматика при 1-й и 2-й стадиях обычно отсутствует, иногда наблюдаются различные метаболические расстройства. При декомпенсации (3-й и 4-й стадии) появляется ряд клинических симптомов (метеоризм, запор, диарея, боли в животе, пищевая аллергия, признаки эндотоксемии, нарушения водно-электролитного обмена). В результате толстокишечный дисбиоз трансформируется из лабораторного (микробиологического) синдрома в клинико-микробиологический. Из существующих прямых и косвенных методов исследования состава микробиоты толстой и тонкой кишки мы активно используем и положительно оцениваем метод определения в кале, аспирате тонкой кишки и других биологических средах содержания КЖК (масляной, пропионовой, уксусной и др.) с помощью газожидкостной хроматографии. Этот метод позволяет быстро установить интегральную метаболическую активность и метаболический дисбаланс преимущественно анаэробной микрофлоры [9, 10].



Коррекция дисбиоза толстой кишки предполагает комплексный подход. Прежде всего это патогенетическое лечение основного заболевания. Необходимое условие – восстановление нарушенных функций кишечника. При купировании моторно-эвакуаторных расстройств кишечника нормализуется окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды. Как следствие, нормализуется баланс аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов.

Целесообразно повышать общую резистентность макроорганизма за счет стимуляции его иммунологической защиты.

Мероприятия по коррекции дисбиоза толстой кишки предусматривают функциональное питание, использование пре-, про- и синбиотиков. При необходимости по строгим показаниям проводят селективную деконтаминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры с помощью кишечных антисептиков (Интетрикс, Энтерофурил) или невсасывающихся антибактериальных средств (рифаксимин), биологических препаратов с антимикробной активностью (Бактисубтил, Энтерол, Бактистатин и др.).

В зарубежной отечественной и зарубежной литературе общепотребимыми являются следующие определения.

✓ Пробиотики – препараты, содержащие живые микроорганизмы, являющиеся пред-

ставителями нормальной микрофлоры толстой кишки, прежде всего бифидо- и лактобактерий, энтерококков (фekaliных стрептококков).

✓ Пребиотики – неперевариваемые компоненты пищи, которые служат субстратом для роста популяций собственных облигатных микроорганизмов, прежде всего бифидо- и лактобактерий.

✓ Синбиотик – физиологически функциональный пищевой ингредиент, представляющий собой комбинацию из пробиотиков и пребиотиков, в которой пробиотики и пребиотики оказывают взаимно усиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека.

К пребиотикам относят лактулозу, полисахариды (инулин), олигосахариды (олигофруктоза) и др. Пробиотики могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. Микроорганизмы в пробиотиках являются временно живущими и не колонизируют ЖКТ. Через неделю после прекращения приема бактерии из пробиотиков не обнаруживаются в микрофлоре.

Применение пре- и пробиотиков – не заместительная терапия, а способ обеспечения условий для восстановления нормобиоценоза толстой кишки, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры, в первую очередь бифидо- и лактобактерий. Антисептические свойства пробиотиков связаны с продукцией антимикробных факторов – органических кислот, бактериоцинов и ингибиторных белков. Особую значимость имеют исследования, в ходе которых изучается способность пробиотиков влиять на иммунологическое восстановление организма за счет повышения функциональной способности фагоцитов и цитостатической активности макрофагов, стимуляции ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и выработки иммуноглобулинов (Ig) класса А,

воздействия на иммунокомпетентные Т- и В-клетки [11].

Современные пробиотики должны отвечать стандартам клинической иммунологии, что предполагает:

- их защищенность от воздействия пищеварительных ферментов и желчи;
- доказанную в результате контролируемых научных клинических исследований эффективность;
- безопасность для людей;
- гарантированное и постоянно контролируемое на производстве качество лиофилизации и генетической стабильности.

Большое значение имеет выбор конкретного пробиотического препарата, поскольку состав пробиотиков различен (монокультура или комбинация из нескольких видов микроорганизмов).

Монокомпонентные препараты (Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин) содержат 1 штамм бактерий определенного вида.

В состав поликомпонентных пробиотиков входит несколько симбиотических штаммов бактерий одного (Ацилакт, Аципол и др.) или разных видов (Линекс, Бифиформ) с взаимосоусиливающим действием.

Комплексные пробиотики содержат несколько штаммов пробиотиков различных видов (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium*).

Наиболее сбалансированным действием характеризуются комбинированные пробиотики (мультиштаммовые и многовидовые). Именно поэтому им отдают предпочтение.

От пробиотиков, содержащих разные штаммы одного вида, и моноштаммовых пробиотиков многовидовые пробиотики отличаются улучшенной функциональностью. Эффект достигается благодаря синергизму разных видов микроорганизмов, входящих в состав препарата. Активность может также усиливаться за счет симбиоза штаммов [11, 12].

В России представлены два пробиотических комплекса для взрослых и детей старше 3 лет, разработанных компанией Takeda Pharmaceuticals International, –

Применение пре- и пробиотиков – не заместительная терапия, а способ обеспечения условий для восстановления нормобиоценоза толстой кишки, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры, в первую очередь бифидо- и лактобактерий.



РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео.

РиоФлора Баланс Нео – инновационный мультипробиотический комплекс, представляющий собой фиксированную комбинацию из 8 жизнеспособных бактерий следующих производственных штаммов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24. Каждая кишечнорастворимая капсула содержит не менее 5×10^8 КОЕ пробиотических микроорганизмов с широким спектром физиологических эффектов. Применяется по 2 капсулы 2 раза в день от 10–14 дней до месяца. Указаний по максимальной продолжительности приема нет. Пробиотик РиоФлора Баланс Нео специально разработан для использования при антибиотикоассоциированной диарее (ААД).

РиоФлора Иммуно Нео содержит комбинацию из 9 штаммов: *Bifidobacterium lactis* W51, *B. lactis* W52, *B. longum* W108, *Lactobacillus acidophilus* W22, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W21, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19, *Streptococcus thermophilus* W69.

Каждая кишечнорастворимая капсула содержит 5×10^8 КОЕ пробиотических микроорганизмов, оказывающих иммуномодулирующее действие. Имеются данные о том, что *S. thermophilus* и *L. acidophilus* тормозили адгезию и инвазию *Escherichia coli* в клетках кишечного эпителия человека, усиливая барьерную функцию эпителия.

Таким образом, РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео близки по составу, но содержат разные бактериальные штаммы. В этих двух препаратах только три одинаковых штамма. Отбор пробиотических штаммов произведен со слизистой оболочки здоровых людей. Комбинация пробиотических штаммов в РиоФлоре была подобрана таким образом, чтобы штаммы оказывали синергетический и симбиотический эффекты и максимально гарантировали вероятность достижения клинического эффекта. Оба пробиоти-

ческих комплекса РиоФлора нормализуют состав кишечной микробиоты [13].

Применение препарата РиоФлора Баланс на фоне антибиотикотерапии снижает риск развития кишечных расстройств на трех уровнях:

- 1) тормозит размножение болезнетворных бактерий, многие из которых приводят к кишечным расстройствам, в том числе к ААД;
- 2) нормализует баланс микрофлоры кишечника;
- 3) активирует иммунитет, увеличивает уровень иммуноглобулинов, в частности секреторного IgA в сыворотке крови.

Эти мультивидовые и мультштаммовые препараты способны восполнить конкретные функции кишечной микрофлоры. Из важных характеристик данных пробиотиков следует отметить целенаправленную селекцию штаммов и наличие специального матрикса, имитирующего биопленку кишечника, благодаря чему обеспечивается сохранение жизнеспособных микроорганизмов при прохождении ЖКТ.

Действие препарата РиоФлора Иммуно Нео направлено в основном на активацию лимфоидной ткани кишечника, стимуляцию выработки IgA и увеличение уровня цитокинов, в частности интерлейкина-10.

S. thermophilus в составе препарата РиоФлора Иммуно Нео является производителем кислоты (помогает ингибировать патогенные организмы) и эффективным поглотителем кислорода (предотвращает кислородную интоксикацию других пробиотических штаммов).

В проведенных зарубежных исследованиях [12, 13, 14] не зарегистрировано нежелательных явлений и случаев непереносимости данных комплексных пробиотиков. Применение пробиотика РиоФлора Баланс приводило к значительному снижению общих затрат на лечение, поскольку нивелировало необходимость лечения ААД и псевдомембранозного колита. По результатам исследования пре-

В ряде исследований показана эффективность инновационных мультипробиотических комплексов РиоФлора в профилактике и лечении нарушений микробиоценоза кишечника различной этиологии.

парат рекомендован для профилактики ААД.

В настоящее время в крупных исследовательских центрах России проводятся клинические исследования для получения собственного опыта по использованию этих препаратов в лечении пациентов с разнообразной нозологией и острым течением процесса, что позволит унифицировать подходы к лечению, основанные на современных научных фактах.

В комментарии к статье Е. Quigley [15] П.Л. Щербаков поделился собственным опытом применения мультштаммовых пробиотиков РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео для коррекции микробиоты кишечника у больных с синдромом раздраженного кишечника, развившимся на фоне приема антибиотиков при лечении соматических воспалительных заболеваний. Антибиотикоустойчивые штаммы данных представителей микробиоты кишечника позволили не только восстановить нормальный кислотный баланс за счет увеличения синтеза КЖК и нормализации двигательной активности, но и способствовали повышению общего иммунного ответа организма за счет повышения уровней иммуноглобулинов и цитокинов. Эти благоприятные эффекты на фоне инфекционного процесса, по поводу которого и назначались антибиотики, в свою очередь способствовали нормализации работы кишечника в целом и приводили к ранней реабилитации больного, повышая его защитные резервы.

С.С. Вялов и соавт. [16] на основании собственных исследований



рекомендовали использовать эффективный и безопасный препарат РиоФлора для коррекции запоров у женщин в течение всего периода беременности. С.М. Захаренко [17] представил предварительные результаты собственного опыта применения РиоФлора Баланс Нео. В исследование бы-

ли включены больные, которые принимали 5–7-дневные курсы амоксицилина или кларитромицина по поводу бактериальных тонзиллитов и фарингитов одновременно с препаратом РиоФлора Баланс Нео в течение 7–10 дней. В результате объем нормальной микрофлоры в кишечнике возрас-

тал, а частота возникновения ААД снижалась.

Таким образом, в ряде исследований показана эффективность инновационных мультипробиотических комплексов РиоФлора в профилактике и лечении нарушений микробиоценоза кишечника различной этиологии. ©

Литература

1. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 1. С. 4–11.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
3. Eckburg P.V., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.
4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В. и др. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии: учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей. М.: Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, 2010. 50 с.
5. Корнева Т.К. Дисбактериоз кишечника у проктологических больных. Микробиологические аспекты // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999. Т. 8. № 3. С. 55–60.
6. Zoetendal E.G., Akkermans A.D., De Vos W.M. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria // Appl. Environ. Microbiol. 1998. Vol. 64. № 10. P. 3854–3859.
7. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза // Клиническая медицина. 2005. Т. 83. № 12. С. 12–19.
8. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб.: Питер, 2000. 224 с.
9. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 7. С. 59–64.
10. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников И.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М., 2004.
11. Урсова Н.И. Терапевтический потенциал современных пробиотиков // Педиатрическая фармакология. 2013. № 10 (2). С. 46–56.
12. Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L. et al. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy // Int. J. Food Microbiol. 2004. Vol. 96. № 3. P. 219–233.
13. Mulder L. A multispecies probiotic food supplement (Ecologic 825) for IBD // NUTRAfoods. 2008. № 7. P. 89–91.
14. Steyer G.E. Multispezies-Probiotika der dritten Generation für zeitgemäße Therapien. Chirurgenkongress // Universum. Innere. Medizin. 2009. № 5. P. 117.
15. Quigley E. Микробиота и моторика кишечника // Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т. 22. № 1. С. 16–22.
16. Вялов С.С., Бакулин И.Г., Хурасева А.Б. и др. Эффективность комплексных пробиотиков при запорах у беременных женщин // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 1. С. 14–18.
17. Инновационные подходы к лечению кислотозависимых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2013. № 17 (2). С. 32–38.

Microbial dysbalance and its correction

O.N. Minushkin, G.A. Yelizavetina, M.D. Ardatskaya

Federal State Budgetary Institution 'Education and Research Medical Center' of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Gastroenterology Department

Contact person: Oleg Nikolayevich Minushkin, lemas3@yandex.ru

A wide range of effective agents is available for the prophylaxis and treatment of intestinal microbiocenosis disorders. Probiotics play an important role in the correction of colonic biocenosis and stimulation of vital activity of obligate microflora. Several studies have shown clinical efficacy of the innovative multiprobiotic complexes RioFlora.

Key words: microflora, microbiocenosis, dysbiosis, RioFlora

Инновационный подход к здоровью кишечника



Предупреждает
кишечные расстройства
при приёме антибиотиков



Способствует
укреплению иммунитета



- 1. В просвете кишечника** РиоФлора влияет на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов
- 2. В слизистой кишечника** РиоФлора восстанавливает повреждённую слизистую, препятствуя тем самым проникновению патогенных бактерий
- 3. В подслизистом слое** РиоФлора воздействует на лимфоидную ткань кишечника, стимулируя выработку IgA

Дополнительную информацию вы можете получить на сайте: www.rioflora.ru

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. www.takeda.ru.
Противопоказания: острый панкреатит, индивидуальная непереносимость компонентов препарата (в том числе сои и лактозы).
Свидетельства о гос. регистрации: РиоФлора Баланс Нео № RU.77.99.11.003.E.010820.06.12 от 29.06.2012 г.,
РиоФлора Иммуно Нео № RU.77.99.11.003.E.010819.06.12 от 29.06.2012 г.



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.



История одного пациента: тактика лечения запора

С.С. Вялов

Адрес для переписки: Сергей Сергеевич Вялов, www.vyalov.com

В статье рассмотрены этиология, диагностика и методы лечения хронических запоров. Даны рекомендации по тактике ведения больных и выбору препарата для конкретного пациента с учетом особенностей клинической картины. Проанализированы возможности применения, механизм действия и эффективность препаратов со слабительным действием.

Ключевые слова: хронический запор, синдром раздраженного кишечника, слабительные, прукалоприд, энтерокинетики, агонисты серотониновых рецепторов

Общие положения

Заболевания кишечника, особенно функционального характера, относятся к наиболее распространенным заболеваниям внутренних органов. На сегодняшний день установлены критерии функциональных нарушений кишечника и запоров, в основном исключающие морфологические и биохимические изменения. Поэтому принято различать первичные нарушения, когда отсутствует органическая патология, и вторичные, сочетающиеся со структурными изменениями кишечника. Однако достоверный маркер для дифференциации функционального нарушения, хронического запора или синдрома раздраженного кишечника до сих пор не определен. В соответствии с Римскими критериями III (2006) [1] в рубрику С «Функциональные заболевания кишечника» включены:

- С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК) К58;

- С2. Функциональное вздутие живота R14;
- С3. Функциональный запор К59.0;
- С4. Функциональная диарея К59.1;
- С5. Неспецифическое функциональное заболевание кишечника К59.

Среди указанных состояний чаще встречается хронический запор. Запор как симптом, связанный с нарушением прохождения содержимого по кишечнику, наблюдается более чем у 20% пациентов в популяции, преимущественно у жителей развитых стран и крупных городов [2, 3] (рис. 1). Частота запоров выше среди женщин и лиц пожилого возраста. Причем многие из тех, кто страдает запорами, составляют группу так называемых не пациентов. Они не обращаются за помощью к врачам и соответственно не учитываются официальной статистикой. Вероятно,

это объясняется интимным характером жалоб и самолечением пациентов. Для многих из них само определение запора весьма расплывчато [4, 5].

С клинической точки зрения принято выделять острые запоры (возникшие сравнительно недавно и сопровождающиеся длительной задержкой стула) и хронические. Согласно Римским критериям III хронический запор определяется появлением за 6 месяцев до установки диагноза 2 и более из следующих симптомов за последние 3 месяца [1]:

- ✓ натуживание;
- ✓ комковатый или твердый стул;
- ✓ ощущение неполного опорожнения;
- ✓ ощущение аноректальной обструкции/блокады;
- ✓ необходимость ручного вспоможения;
- ✓ менее 3 актов дефекации в неделю в 25% всех актов дефекации. При этом стул редко возникает без слабительных, отсутствуют достаточные критерии для СРК.

Вследствие длительной задержки стула кроме основных диагностических симптомов могут появляться и дополнительные. Пациенты отмечают распирающие или дискомфорт в области живота в проекции толстого кишечника, схожие ощущения в области ануса. Симптомы не обязательно связаны с дефекацией [6, 7].

Пациенты отмечают также изменение консистенции каловых масс, их уплотнение и фрагментарность,



что линейно соотносится со временем транзита содержимого по кишечнику. Для упрощения диалога между врачом и пациентом целесообразно использовать Бристольскую шкалу форм кала: на ее основании больной сам определит форму и время транзита содержимого по кишечнику.

Зачастую из-за длительной задержки стула развивается синдром избыточного бактериального роста, увеличивается число условно-патогенных микроорганизмов, что проявляется метеоризмами и газообразованием [8]. Важный дифференцирующий клинический признак – наличие болевого синдрома. В соответствии с Римскими критериями III хронический запор протекает без болей в отличие от синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров [9] (рис. 2). Поэтому к пациентам с болями в животе должна применяться другая тактика наблюдения и лечения [10].

Следует обращать внимание на сроки развития нарушений моторики кишечника, динамику изменения частоты стула, а также на обстоятельства, провоцирующие и способствующие запору. Необходимо помнить о симптомах тревоги, свидетельствующих о соматоморфном расстройстве, а не о хроническом запоре. Возможно выявление анамнестических данных, подтверждающих недостаточное наполнение кишечника, замедленный толстокишечный транзит, аноректальную обструкцию. В соответствии с рекомен-

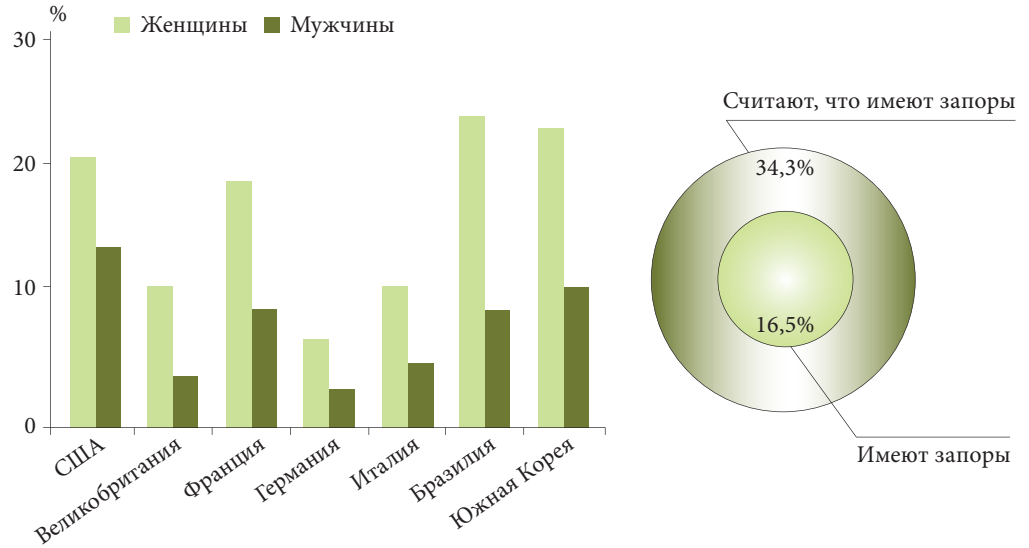


Рис. 1. Распространенность запоров

дациями Римского консенсуса III надо тщательно собирать анамнез, проявлять глубокий интерес к пациенту и вовлекать его в процесс лечения. Среди данных анамнеза важно уточнять принимаемые пациентом медикаменты и исключать из них «запирающие» средства – наркотические анальгетики, нейролептики, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, алюминийсодержащие антациды, антипаркинсонические препараты [11].

Короткий период заболевания истораживающий анамнез скорее всего свидетельствуют об органической патологии. Большинство пациентов с хроническими запорами (около 70–80%) не имеют органических нарушений, но при

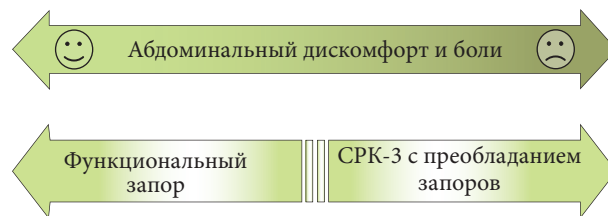
небольшой продолжительности заболевания развитие запоров может быть обусловлено карциномой, депрессией, гипотиреозом.

Необходимо выяснять у пациентов, сколько жидкости, балластных веществ и клетчатки они употребляют в сутки, а также спрашивать их о двигательной активности. Можно рекомендовать соблюдение необходимых условий функционирования кишечника в течение 2–4 недель на период проведения дифференциальной диагностики (таблица).

При объективном исследовании обычно отмечается удовлетворительное общее состояние пациента, не исключено наличие избыточного веса. Чтобы дифференцировать причины возник-

Запор

- 2 симптома и более
- 25% дефекаций
- Менее 3 дефекаций в неделю
- Нагуживание
- Твердый кал
- Чувство неполного опорожнения
- Чувство аноректальной блокады (обструкции)
- Необходимость ручного вспоможения



Симптоматические критерии хронического функционального запора и синдрома раздраженного кишечника могут накладываться друг на друга

СРК

- 2 симптома и более
- 3 дня в месяц за три месяца
- Боль или неприятные ощущения ослабевают после дефекации
- Появление боли (дискомфорта) связано с изменением частоты стула
- Появление боли (дискомфорта) связано с изменением формы стула

СРК – синдром раздраженного кишечника.

Рис. 2. Римские критерии III для хронического запора и синдрома раздраженного кишечника – 3



Таблица. Анамнестические данные в диагностике механизма запора

| Данные анамнеза | Форма запора |
|--|--|
| Тревожные симптомы: <ul style="list-style-type: none"> ■ потеря веса; ■ ректальные кровотечения | Стеноз, обусловленный опухолью Требует срочная диагностика |
| Недостаток потребления балластных веществ в диете | Недостаточное наполнение кишечника |
| Отсутствие спонтанного стула, частое вздутие живота и чувство переполненности Длительный анамнез Указание на эндокринные или неврологические нарушения «Запирающие» медикаменты Неэффективность балластных слабительных | Медленный толстокишечный транзит |
| Ощущение неполного опорожнения кишки Чувство блокирования при натуживании Сильное натуживание, несмотря на болезненность и мягкий стул Мануальная защита от дефекации при выпадении влагилица или ректоцеле Мануальный контроль и помощь при дефекации | Функциональная аноректальная обструкция (ректоцеле, пролапс, анизм) |
| Запор с рождения | Болезнь Гиршпрунга с коротким сегментом |

новения запоров, необходимо провести пальцевое ректальное исследование, определить тонус сфинктеров. При подозрении на функциональное расстройство важно оценить тонус прямокишечных сфинктеров, определить наличие расширенных геморроидальных вен [12]. Ректальное исследование позволит получить информацию о резистентности, вовлечении в процесс ампулы прямой кишки и ее наполнении, консистенции стула, ожидаемой дефекации. Нередко при хроническом запоре пациенты утрачивают навык правильного сокращения мышц промежности. Иногда развивается ректоцеле, в ампуле прямой кишки образуется полость за счет опущения ее стенок, внутренний пролапс. Сокращения ануса при натуживании свидетельствуют об асинхронности мышечной деятельности и диссинергии ануса. При болезни Гиршпрунга можно обнаружить отсутствие расслабления ануса после натуживания. Для более детальной диагностики и подтверждения выявленных изменений надо проконсультироваться у проктолога [13].
Исключение органической патологии подтверждает диагноз пер-

вичного хронического запора, однако требует дополнительной лабораторной и инструментальной диагностики. Полный спектр обследований для дифференциальной диагностики хронического запора в западной медицинской школе не проводится из экономических соображений. Кроме того, из-за обилия медицинских процедур, направленных на исключение патологии, нарушается качество жизни пациента. Проведение дифференциальной диагностики показано при наличии тревожных симптомов [14]. К ним относятся [4, 8, 10]:

- внезапное изменение характера стула после 50 лет;
- ректальное кровотечение;
- усиление симптомов по ночам;
- снижение веса;
- лихорадка или субфебрилитет;
- анемия;
- пальпируемое образование.

Лечение хронического запора необходимо начинать с разъяснения пациенту тактики диагностического процесса, возможностей коррекции состояния, а также прогноза излечения. Среди компонентов лечения целесообразно выделять медикаментозную и немедикаментозную терапию. Терапия предполагает прежде всего коррекцию

рациона питания, соблюдение количества и соотношения растительных продуктов. Однако данные, подтверждающие эффективность немедикаментозного лечения, ограничены и противоречивы. При очевидных нарушениях в диете эффект от применения данного вида лечения наиболее высок, но в подобной ситуации речь идет не о функциональном запоре, а о запоре вследствие недостаточности наполнения кишечника. Необходимо обращать внимание на содержание клетчатки и волокон в рационе пациента. По разным сведениям, потребление клетчатки должно составлять от 25 до 40 г в день, что соответствует порядка 300–400 г овощей. Можно рекомендовать пищевые продукты, содержащие много клетчатки и стимулирующие перистальтику. Это овощи и фрукты в большом количестве, хлеб с отрубями, яблочный компот, чернослив, инжир, овощные и фруктовые соки, свекольное и морковное пюре, пюре из вареных сухофруктов (чернослив, курага), простокваша, молоко, кефир, мед, каши гречневая и перловая, мясо и рыба жареные, масло и т.д. Однако их введение в рацион питания должно быть постепенным, поскольку из-за выраженных спастических сокращений кишечника может усилиться дискомфорт и развиться болевой синдром. Следует контролировать потребление жидкости пациентом. Допустимое количество – от 1,5 до 2,5 л. Указанный объем жидкости необходимо адаптировать в соответствии с состоянием конкретного пациента и наличием у него сердечно-сосудистых заболеваний или нарушений функции почек. Важно изменить образ жизни и увеличить физическую активность без физической нагрузки [15, 16].
Медикаментозная терапия подразумевает назначение симптоматической терапии для улучшения качества жизни пациента и профилактики развития осложнений. Этиотропное лечение



возможно лишь после постановки окончательного диагноза. При первичном функциональном запоре назначается только патогенетическая терапия, воздействующая на основные звенья болезнетворного процесса [17, 18] (рис. 3).

Основная цель лечения больных с первичными и вторичными запорами – нормализовать тонус сфинктеров и двигательную активность кишечника, восстановить нормальный пассаж его содержимого. Для купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств традиционно используются симптоматические лекарственные средства, нормализующие моторную функцию билиарной системы, панкреатическую недостаточность, спазмолитические и бактериальные препараты. Однако у значительной части пациентов наблюдаются сочетанные и разноплановые нарушения моторики кишечника [19, 20].

Следовательно, в арсенале врача должны присутствовать лекарственные средства, способные восстановить моторику независимо от типа ее нарушения и обладающие патогенетическим действием. В последние годы для лечения хронических запоров функциональной природы были предложены селективные агонисты 5-НТ4-рецепторов. Таким препаратом является прукалоприд (Резолор) [21, 22] (рис. 4).

Механизм действия данного препарата основан на агонистическом взаимодействии с серотониновыми рецепторами, вследствие чего восстанавливается нормальная моторика кишечника. Стимулирование серотониновых рецепторов 4 типа способствует сокращению мышц кишечника проксимально от пищевого комка и расслаблению мышц в дистальных отделах. Такое воздействие восстанавливает нормальную регулярную перистальтику, что обеспечивает физиологическую дефекацию в произвольном ритме. Традиционные слабительные, напротив, вызывают дефекацию за счет локального действия, стимулируют дефекацию через ка-



Рис. 3. Лекарственные препараты, применяемые в лечении хронических запоров

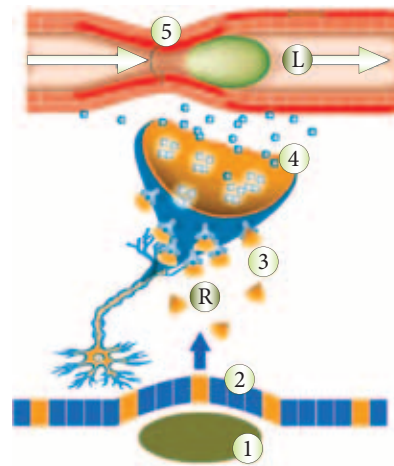
кой-либо промежуток времени от момента приема [23, 24].

Среднее время до наступления произвольного акта дефекации после приема первой дозы Резолора в базовых исследованиях – около 2,5 часа. На фоне дальнейшего приема препарата устанавливается индивидуальный ритм дефекации в зависимости от исходного состояния пациента.

Пруклоприд восстанавливает ритм дефекации. Помимо этого уменьшаются сопутствующие симптомы, такие как вздутие живота, абдоминальный дискомфорт, спазмы [25].

Одним из признаков восстановления моторики у некоторых пациентов может быть появление в 1-й день приема слабо или умеренно выраженной абдоминальной симптоматики. Она проходит в течение нескольких суток и обычно не требует отмены препарата. Частота побочных эффектов при использовании Резолора, за исключением первого дня приема, по результатам исследований достоверно не отличается от placebo [26].

Исследования, в ходе которых оценивалось качество жизни пациентов, показывают повы-



L – действие традиционных слабительных локализовано внутри просвета кишки
R – действие Резолора – агониста рецепторов серотонина 5-НТ4:

1. Стимуляция энтерохромаффинных клеток стенок кишечника
2. Выделение серотонина – ключевого медиатора моторики кишечника
3. Взаимодействие серотонина с 5-НТ4-рецепторами
4. Выделение вторичных медиаторов – возбуждающих и тормозящих
5. Действие:
 - ✓ сокращение мышц;
 - ✓ расслабление мышц дистально

Рис. 4. Регуляция моторики кишечника и механизм действия пруклоприда (Резолор)

гастроэнтерология



Рис. 5. Удовлетворенность пациентов терапией прукалопридом (Резолором)

шение удовлетворенности пациентов по шкале PAC-QoL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life) на протяжении 3 месяцев. Достигнутое качество жизни сохраняется в течение как минимум 18 месяцев от начала приема препарата [27] (рис. 5).

Анализ работ, опубликованных в последние годы, свидетельствует о том, что прукалоприд – агонист серотониновых 5-HT₄-рецепторов, оказывающий стимулирующее действие на моторику толстой кишки, – можно рассматривать как высокоэффективный и достаточно безопасный препарат для лечения хронических запоров функциональной природы. Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency) прукалоприд одобрен в качестве средства симптоматического лечения хронических запоров у женщин, у которых прием слабительных оказался неэффективным и не устранил комплекс сопутствующих запору гастроэнтерологических жалоб [23]. Интересны практические аспекты применения данного препарата в реальной клинической практике.

Пример из клинической практики

В клинику за консультацией обратилась 38-летняя женщина. Она жаловалась на нерегулярный стул, запоры до 5–7 дней, твердый плотный кал (тип 1–2 по

Бристольской шкале), отсутствие позывов к дефекации, ощущение неполного опорожнения, наличие стула только после приема слабительных. Следов слизи и крови пациентка не отмечала. Длительное отсутствие дефекаций (более 5 дней) сопровождалось чувством дискомфорта в кишечнике, ощущением распирания, сильно выраженным метеоризмом и газообразованием. Из-за отсутствия позывов к дефекации в зависимости от самочувствия пациентка принимала слабительные.

Женщина считала себя больной на протяжении 4 лет, связывала развитие заболевания с беременностью. Именно в тот период возникли затруднения при дефекации и появилось газообразование. В момент обращения в клинику женщина работала на руководящей должности, отмечала низкую физическую активность и нерегулярное питание, к врачам не обращалась. Поводом для текущего обращения послужил затянувшийся стресс, неэффективность принимаемых слабительных и ухудшение качества жизни. В течение последнего года пациентка испытывала беспокойства по поводу громких звуков в животе и газообразования. Из-за этих симптомов она прерывала совещания или покидала их, метеоризм стал причиной прекращения половой жизни.

После возникновения симптомов женщина долгое время не обращалась к врачам, самостоятельно использовала различные фиточаи и экспериментировала с диетами – без значимого эффекта. Начала принимать препараты сенны, отмечала временный эффект, который потребовал увеличения дозы слабительного.

Когда развился эффект привыкания и появилась необходимость в повторном увеличении дозы, пациентка обратилась в поликлинику. Ей назначили псиллиум (объемное слабительное). Начав принимать его, пациентка отметила увеличение тяжести в животе, усиление чувства распирания, увеличение живота в объеме.

На повторном приеме врач назначил препарат лактулозы. Пациентка также отказалась принимать ее из-за увеличившихся болей в животе, метеоризма, плохо прогнозируемого эффекта. Впоследствии к врачам она не обращалась.

Женщина предпринимала попытки вывести «шлаки» из кишечника различными средствами. Неоднократно проводила гидроколонотерапию – отмечала кратковременное улучшение, связанное с симптомами метеоризма. По рекомендации медсестры учреждения, в котором пациентка проходила процедуры, вновь начала принимать препараты сенны под другим коммерческим названием, постепенно увеличивала дозу. Доза 4–6 таблеток применялась в течение 5 месяцев. Однако периодически приходилось использовать бисакодил.

Кроме слабительных другие лекарственные средства пациентка не принимала. В анамнезе – дискинезия желчевыводящих путей вне обострения. Неврологических нарушений, метаболических заболеваний, патологии щитовидной железы ранее диагностировано не было. Вес стабильный. За последние 6 месяцев его изменение – 1–3 кг. Аллергические реакции – поллиноз. Наследственный анамнез: у матери желчнокаменная болезнь, узловой зоб. Оперативные вмешательства пациентка отрицала.

ВЕРШИНА ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ЗАПОРА

- Обеспечивает естественную перистальтику кишечника¹
- Устраняет весь комплекс симптомов запора²
- Максимальное удобство приема и дозирования³
- В рекомендациях ведущих гастроэнтерологов мира^{4, 5, 6}



**Качество стула.
Качество жизни.**

1. NICE TA211 Constipation [women] — prucalopride: guidance <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13284/52078/50078.pdf> Дата обращения: 11.03.2011
2. Kersters R, Vanderplasse L, Dubois D, et al. Gut 2010;59 [Suppl III]:A360
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Резолор
4. World Gastroenterology Organisation. Constipation: a global perspective. November 2010
5. Tack J et al. Neurogastroenterol Motil. 2011;23[8]:697-710
6. Liu LW. Can J Gastroenterol. 2011;25 Suppl B:22B-28B



Женщина проходила плановое обследование 4 месяца назад.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: перегиб желчного пузыря без признаков воспаления, однородное содержимое.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) (2 года назад): хронический гастрит слабой активности, НР-.

Результаты УЗИ и ЭГДС подтверждают отсутствие органической патологии.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ (глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин), тиреотропный гормон (ТТГ), Т4 – в пределах нормальных значений.

Тревожных симптомов нет.

При объективном исследовании патологические симптомы не были выявлены. Выраженный метеоризм. Заполнение каловыми массами, дискомфорт и повышенная чувствительность в проекции толстого кишечника. Симптомов раздражения брюшины нет.

На основании клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований, предоставленных пациенткой, был установлен диагноз: хронический функциональный запор.

Пациентка получила рекомендации и разъяснения по диете и режиму питания – стол № 3. Предыдущая терапия была отменена и назначена терапия до следующего приема: прукалоприд (Резолор) 2 мг (1 таблетка) 1 раз в день длительно.

На повторном приеме через 2 недели пациентка отмечала положительную динамику: в течение недели улучшилась дефекация, появились позывы к дефекации, уменьшились ощущения переполненности кишечника, явления метеоризма и газообразования. По словам пациентки, назна-

ченное лечение она принимала в полном объеме. В течение 2 недель симптомы уменьшились. Повторный прием был назначен через 2 недели для контроля динамики лечения. Через 3 недели от начала лечения симптомы были полностью купированы.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует действие энтерокинетики у пациентов с хроническим запором, а также неэффективность использования различных методов самолечения. После возникновения симптомов запора пациенты часто обращаются к врачу, пытаются экспериментировать с немедикаментозными методами, самостоятельно принимают слабительные, проводят очистительные процедуры. После неудачных попыток самостоятельного лечения, усугубляющих течение запора, пациенты переходят на постоянный длительный прием препаратов сенны или других лекарств со стимулирующим действием.

Препараты сенны вызывают привыкание, а при длительном приеме – псевдомеланоз кишечника. Именно поэтому они запрещены или их применение ограничено во многих западных странах. Бесконтрольное использование свечей с глицерином, обладающих стимулирующим действием, усугубляет течение заболевания, способствует прогрессированию атонии кишечника и развитию раздражения в области прямой кишки. Прием лактулозы или псиллиума на фоне выраженной задержки стула и метеоризма провоцирует ухудшение общего состояния [28, 29].

В современных российских условиях доступность медикаментозных препаратов приводит к видоизменению типичной клинической картины, развитию лаксативной болезни, привыканию и возникновению рефрактерных запоров. Однако действия пациента, направленные на сохранение здоровья, применение популярных, народных и прочих альтернативных методов лечения не только не гарантирует выздоровление или

уменьшение степени тяжести заболевания, а напротив, усугубляет патологический процесс. Все более востребованной становится образовательная поддержка пациентов со стороны врачей. Врач должен объяснять пациенту стратегию лечения и последовательность действий. Это улучшает контакт с больным и повышает степень его доверия врачу. Кроме того, врач должен знать стратегии лечения запоров с помощью современных лекарственных препаратов.

Заключение

Из сказанного можно сделать следующие выводы.

1. Лечение хронического запора должно начинаться сразу после установления диагноза. По показаниям необходимо провести тщательную дифференциальную диагностику у первичных пациентов с хроническими запорами, имеющих тревожные симптомы.
2. Целью лечения является нормализация моторики толстого кишечника, восстановление физиологической частоты дефекации и устранение симптомов, беспокоящих пациента. Традиционный подход к лечению, связанный с комбинированием различных слабительных и изменением их доз, приводит к снижению качества жизни пациентов вследствие неудобства применения, часто неправильно подобранной дозы, формы выпуска, прогнозирования эффекта и нежелательных явлений.
3. Для лечения хронического запора у пациентов, принимающих слабительные и при этом испытывающих напряжение (натуживание) при акте дефекации, дискомфорт, твердый/редкий стул, чувство неполного опорожнения, вздутие и т.д., целесообразно использовать Резолор (прукалоприд), продемонстрировавший в многочисленных исследованиях высокую эффективность и безопасность при длительном применении. ●



Литература

1. Douglas A., Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
2. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Парфенов А.И. и др. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 3. С. 68–73.
3. Johanson J.F., Wald A., Tougas G. et al. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. № 9. P. 796–805.
4. Gray J.B. What is chronic constipation? Definition and diagnosis // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 7B–10B.
5. Sanchez M.I., Berck P. Epidemiology and burden of chronic constipation // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 11B–15B.
6. Andrews C.N., Storr M. The pathophysiology of chronic constipation // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 16B–21B.
7. Парфенов А.И. Эволюция взглядов на патогенез и терапию хронического запора // *Русский медицинский журнал*. 2011. № 12. С. 1746–1751.
8. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 36B–40B.
9. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1480–1491.
10. Storr M. Chronic constipation: current management and challenges // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 5B–6B.
11. Lankisch P.G., Lübbers H., Mahlke R. et al. Gastroenterologie. Vom Symptom zur Diagnose. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis, Falk. Foundation, Freiburg (Germany). 2005.
12. Müller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 1. P. 232–242.
13. Kruis W. Obstipation als Begleitsymptom und als unerwünschte Arzneimittelwirkung // Müller-Lissner S.A., Akkermans L.M.A., Hrsg. Chronische Obstipation und Stuhlinkontinenz. Springer Verlag, 1989. P. 201–211.
14. Wald A. Approach to the patient with constipation // *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Ed. by D.H. Alpers, T. Yamada. Vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins, 2003. P. 894–910.
15. Liu L.W.C. Chronic constipation: current treatment options // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 22B–28B.
16. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Хронический запор, подходы к постановке диагноза и лечению // *Фарматека*. 2011. № 12. С. 58–63.
17. Camilleri M. New treatment options for the chronic constipation: mechanisms, efficacy and safety // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 29B–35B.
18. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. и др. Хронический запор: представления, патогенез, диагностика, новые возможности лечения // *Врач*. 2012. № 12.
19. Locke G.R. 3rd, Pemberton J.H., Phillips S.F. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. № 6. P. 1761–1766.
20. Locke G.R. 3rd, Pemberton J.H., Phillips S.F. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. № 6. P. 1766–1778.
21. Camilleri M., Deiteren A. Prucalopride for constipation // *Expert Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11. № 3. P. 451–461.
22. Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults // *Qual. Health Care*. 2001. Vol. 10. № 4. P. 268–273.
23. Tack J., van Outryve M., Beyens G. et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives // *Gut*. 2009. Vol. 58. № 3. P. 357–365.
24. Шентулин А.А. Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы // *РЖГТК*. Т. 22. № 1. С. 9–13.
25. Маев И.В., Самсонов А.А. Хронический запор: проблемы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
26. Galandiuk S., Ryck A., Ausma J. et al. A two-period, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of re-treatment of prucalopride (Resolor) on efficacy and safety in patients with chronic constipation // *Gut*. 2008. Vol. 57. Suppl. II. P. A86
27. Tack J.T., Dubois D., Kerstens R. et al. PAC-QOL Results from 3 identical randomized placebo-controlled trials with prucalopride in patients with severe chronic constipation // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. № 5. Suppl. 1. T1259.
28. Лапина Т.Л. Функциональный запор и стимулирующие слабительные: современные доказательства эффективности и безопасности // *Фарматека*. 2012. № 13.
29. Morales M.A., Hernandez D., Bustamante S. et al. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? // *J. Toxicol.* 2009. Article ID 287247.

Therapeutic approach // constipation: a case history

S.S. Vyalov

European Medical Center, Moscow

Contact person: Sergey Sergeevich Vyalov, www.vyalov.com

Etiology, diagnostics and treatment of chronic constipation are discussed. The author presents tailored symptom-oriented approach to the treatment and drug choice. Indications, mechanisms of action and efficacy of different laxative's therapies are analyzed.

Key words: chronic constipation, irritable bowel syndrome, laxatives, prucalopride, enterokinetics, serotonin receptor agonists

гастроэнтерология



Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре

А.И. Павлов

Адрес для переписки: Александр Игоревич Павлов, doctor-pavlov@mail.ru

Согласно клинико-морфологической классификации алкогольная болезнь печени подразделяется на три основные формы: стеатоз, гепатит и цирроз. Стеатоз обратим при отказе от употребления спиртных напитков. При гепатите тяжелого течения назначают прежде всего глюкокортикостероиды. Гепатит среднетяжелого течения может быть купирован при соблюдении режима абстиненции и применении метаболических препаратов. На стадии цирроза основное внимание направлено на профилактику и лечение осложнений. У больных компенсированным и субкомпенсированным циррозом жизненный прогноз улучшается при длительном приеме адеметионина (препараты Гептор, Гептрал). В статье приведены результаты собственного исследования, продемонстрировавшие существенное снижение уровня билирубина в сыворотке крови у пациентов с алкогольным циррозом печени на фоне внутривенного введения адеметионина.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, адеметионин

Под алкогольной болезнью печени (АБП) понимают различные нарушения структуры и функциональной способности печени, вызванные длительным и систематическим употреблением алкогольных напитков. Основная причина развития АБП – хроническая интоксика-

ция алкоголем. Для здорового мужчины (по состоянию печени) безопасной ежедневной дозой считается 30 мл этанола, для женщины – 20 мл. Явно токсическими признаны дозы свыше 50–60 мл этанола в день, циррогенными – 80 мл и более. Такие дозы при длительном потреблении вызывают развитие алкогольного цирроза

печени у 10–15% лиц, употребляющих алкоголь [1–5].

Несмотря на очевидный прогресс в лечении АБП, смертность остается высокой [6–8]. Больные с АБП не верят в гепатотоксичность алкоголя, и несоблюдение режима абстиненции даже в стационаре становится частой причиной инкурабельности или низкой курабельности осложнений и высокой активности патологического процесса [9].

В отличие, например, от вирусных гепатитов алкогольное поражение печени не имеет специфических маркеров и требует комплексного подхода к диагностике [10, 11].

Важнейшей задачей диагностики АБП является сбор анамнеза, поскольку пациентов, которые не скрывают свое пристрастие к алкоголю, всего около 25–27%. Обычно при контакте с врачом больные преуменьшают суточную дозу выпитого алкоголя в 3–4 раза [12–14].

В помощь практикующим врачам для определения алкогольной этиологии заболевания разработаны различные опросники: CAGE ('Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener' – краткий опросник из 4 пунктов об отношении к алкого-



лю и потребности в нем), ВОЗ-тест (идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя), анкета ПАС (постинтоксикационный алкогольный синдром) [15–19].

Согласно клинико-морфологической классификации АБП подразделяется на стеатоз, гепатит и цирроз.

Стеатоз (стеатогепатоз) – почти обязательный «атрибут» АБП. Выявляется более чем у 90% больных, употребляющих гепатотоксические дозы алкоголя. Стеатоз при АБП протекает бессимптомно и обнаруживается обычно при обследовании. Иногда пациенты отмечают дискомфорт в правом подреберье, снижение аппетита, тошноту. При объективном обследовании наблюдается увеличение печени. Лабораторные показатели, как правило, в пределах физиологической нормы, при УЗИ отмечается характерная гиперэхогенная структура паренхимы печени.

Надо учитывать, что стеатоз печени может быть обусловлен и другими причинами, такими как ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, прием ряда лекарственных препаратов. Эти факторы относятся к неалкогольной жировой болезни печени.

Лечебные рекомендации сводятся к нормализации образа жизни. Это означает отказ от употребления алкоголя, приведение в норму роста-весовых характеристик, стабилизацию углеводного и жирового обмена. В этом случае лекарственные препараты и биологические добавки не назначаются. **Алкогольный гепатит** в литературе подразделяют на острый и хронический. Однако в настоящее время все чаще его классифицируют по степени тяжести – легкий, средний и тяжелый.

Алкогольный гепатит тяжелой степени обычно развивается после истинного запоя, часто у больных с уже имеющимся циррозом печени, что усугубляет симптоматику и значительно ухудшает прогноз. Повышается риск летального исхода, прогрессирует фоновое хроническое поражение

печени. Для врача важно своевременно распознать тяжелый алкогольный гепатит, правильно сформулировать диагноз и назначить адекватное лечение. Для описания печеночной недостаточности при тяжелом алкогольном гепатите в зарубежной литературе часто используют термин 'acute on chronic'. Под ним следует понимать остро развивающуюся гепатодепрессию на фоне хронической недостаточности функции печени [11, 20].

Жестких диагностических критериев тяжелого алкогольного гепатита не разработано. По данным Н. Tilg и А. Kaser, характерными симптомами являются лихорадка, гепатомегалия, желтуха, анорексия, коагулопатия, энцефалопатия, лейкоцитоз, преобладание активности аспартатаминотрансферазы над активностью аланинаминотрансферазы более чем в 1,5–2 раза [21].

Состояние пациентов быстро ухудшается по сравнению с исходным, имеет место длительный алкогольный анамнез. Общий стаж злоупотребления алкогольными напитками у таких больных – 10 лет и более.

Для определения тяжести гепатита и ближайшего жизненного прогноза часто используют индекс Мэддрей (Maddrey Score) (ИМ), рассчитываемый по формуле:

$ИМ = 4,6 \times (ПВ \text{ в секундах} - ПВ \text{ контроль в секундах}) + \text{билирубин (мг/дл)}$,

где ПВ – протромбиновое время.

При $ИМ > 32$ вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца (текущая госпитализация) превышает 50% [22]. При появлении или увеличении печеночной энцефалопатии алкогольный гепатит следует рассматривать как тяжелый.

Основными причинами летального исхода являются прогрессирующая печеночная недостаточность, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), бактериальные инфекции (спонтанный бактериальный перитонит, пневмония, урогенный сепсис и др.), гепаторенальный синдром.

Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов, особенно группы В, и фолиевой кислоты, дефицит которых наблюдается у лиц, пристрастных к алкоголю.

Лечение алкогольного гепатита должно быть индивидуальным и комплексным с учетом тяжести состояния пациента и потенциального риска развития осложнений. Особое значение придается своевременной коррекции трофологического статуса. Эндогенная нутритивная недостаточность, обусловленная снижением запасов гликогена в печени, усугубляется экзогенным истощением больных, восполняющих энергетический дефицит пустыми алкогольными калориями в условиях повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах. Очень важно, чтобы в организм поступало необходимое количество питательных веществ. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов, особенно группы В, и фолиевой кислоты, дефицит которых наблюдается у лиц, пристрастных к алкоголю. При анорексии применяется энтеральное или парентеральное питание.

Лечение тяжелого алкогольного гепатита предполагает назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Результаты метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости больных с $ИМ > 32$ и/или печеночной энцефалопатией при применении ГКС. Стандартный курс – 40 мг преднизолона или



32 мг метилпреднизолона в день перорально в течение 4 недель. В качестве ключевого параметра, определяющего эффективность лечения, рассматривается уровень билирубина в сыворотке крови. Его снижение на 25% и более в течение первых 7–9 дней на фоне применения преднизолона свидетельствует об эффективности терапии. В отсутствие явной динамики можно назначать пентоксифиллин [23].

Приведенные данные относятся к выживаемости во время текущей госпитализации, поскольку в отдаленном периоде различия между основной и контрольной группами нивелируются через 1–2 года. Это обусловлено декомпенсацией фонового цирроза печени и/или повторными эпизодами тяжелого алкогольного гепатита. При назначении ГКС необходим тщательный мониторинг состояния пациента в связи с повышенным риском инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности [5, 24–28].

Ранее считалось, что накопленные сведения о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе алкогольного гепатита стали основанием для внедрения в клиническую практику препаратов с антицитокиновыми свойствами. В качестве ингибитора продукции фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) «второе рождение» переживает пентоксифиллин, давно применяющийся для улучшения микроциркуляции. E. Akriviadis и соавт. [22] сообщают о снижении летальности среди

больных тяжелым алкогольным гепатитом с 46% в группе плацебо до 25% в группе перорального применения пентоксифиллина 1200 мг/сут в течение 4 недель. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (European association for the study of the liver, EASL) 2012 г. улучшение выживаемости пациентов было обусловлено в основном уменьшением частоты развития гепаторенального синдрома [29].

Химерные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб) и димер внеклеточной части ФНО-альфа 75Р, конъюгированный с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина (Ig) G1 (этанерцепт), блокирующие растворимый ФНО-альфа, в настоящее время не применяются из-за значительного роста частоты летальных инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений и ухудшения почечной функции [25, 26].

Назначение антибактериальных препаратов при алкогольном гепатите направлено на профилактику и лечение инфекционных осложнений, а также на уменьшение бактериальной и эндотоксиновой транслокации, приводящей к гиперстимуляции клеток Купфера и усиленной секреции ими ФНО-альфа. Лейкоцитоз и лихорадку следует рассматривать как маркеры бактериальной инфекции даже в отсутствие явного очага. Из антибактериальных средств предпочтение отдается цефалоспорином II и III поколения, амоксициллину/клавуланату. Для подавления эндотоксинпродуцирующей кишечной микрофлоры обычно применяются пероральные фторхинолоны в комбинации с метронидазолом, а также невясывающийся антибиотик рифаксимин [11, 20].

Наличие асцита, гипоальбуминемии, печеночной энцефалопатии у больных алкогольным гепатитом тяжелой степени требует коррекции нарушений соответствующими средствами. При выявлении эндоскопических признаков портальной гастропатии, эрозивно-язвенных поражений верхних

отделов желудочно-кишечного тракта или применении ГКС необходимо назначить ингибиторы протонной помпы.

К наиболее тяжелым осложнениям алкогольного гепатита относится гепаторенальный синдром, проявляющийся прогрессирующим ухудшением функции почек у больных с печеночной недостаточностью в отсутствие других причин поражения почек. В этом случае используют массивные инфузии альбумина в комбинации с аналогами вазопрессина (орнипрессин, терлипрессин), назначают агонист альфа-адренорецепторов мидодрин, октреотид, альбуминопосредованную гемофильтрацию. Однако эффективность данных методов ограничена. Прогрессирующую почечную недостаточность следует рассматривать как основание для включения пациента в лист ожидания трансплантации печени.

При алкогольном гепатите легкого и среднетяжелого течения, кроме настоятельной рекомендации отказаться от применения алкоголя, назначают метаболические препараты, в частности адеметионин. Как известно, адеметионин восстанавливает запасы внутриклеточного глутатиона и структуру биомембран, участвует в регенерации печеночной паренхимы, подавляет избыточную продукцию провоспалительных цитокинов и оксида азота. Адеметионин (Гептор, Гептрал) назначают парентерально или перорально в среднем в дозе 1600 мг/сут в течение 3 месяцев и более, длительность курса определяют индивидуально.

Цирроз развивается у 5–18% пациентов вследствие длительного течения АБП, часто характеризуется многолетним бессимптомным течением. В связи с этим пациенты впервые обращаются к врачу за помощью только на стадии декомпенсированного цирроза.

При установлении диагноза «алкогольный цирроз» врачу необходимо ответить на ряд вопросов:

1) является ли этанол единственной причиной поражения печени;

При назначении ГКС необходим тщательный мониторинг состояния пациента в связи с повышенным риском инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности.



- 2) какова степень выраженности печеночной недостаточности;
- 3) есть ли у больного признаки алкогольного гепатита;
- 4) имеются ли потенциально жизнеугрожающие осложнения цирроза (варикозное расширение вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром и др.);
- 5) насколько выражено поражение других органов-мишеней (сердце, поджелудочная железа, почки, нервная система)?

От того, как будут решены эти вопросы, зависит жизненный прогноз пациента. Именно оценка степени тяжести цирроза определяет лечебную тактику. Для этого на протяжении более 30 лет используют шкалу Чайлда – Пью. Если при циррозе печени класса А (компенсированном) и класса В (субкомпенсированном) применяют лечебные подходы, аналогичные тем, которые используются при хроническом алкогольном гепатите, то при классе С любые терапевтические действия в большинстве случаев расцениваются как симптоматические.

Базисная терапия АБП на стадии цирроза предусматривает следующие мероприятия.

1. Снижение давления в системе воротной вены и профилактика кровотечений из ВРВП с использованием бета-блокаторов, а при наличии противопоказаний согласно рекомендациям EASL – нитратов.
2. Лечение отечно-асцитического синдрома с применением низкосолевой диеты, антагонистов альдостерона, «петлевых» диуретиков, инфузий альбумина.
3. Терапия печеночной энцефалопатии с применением лактулозы, L-орнитина L-аспартата, рифаксимина.
4. Нормализация трофологического статуса с помощью сбалансированной диеты, специальных смесей для энтерального и парентерального питания.
5. Воздействие на патогенетические звенья прогрессирования АБП с применением метаболитических препаратов.

6. Профилактика и лечение осложнений цирроза, таких как бактериальные инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, гепаторенальный синдром, поражение алкоголем органов-мишеней.

Отсутствие положительной динамики состояния больных на фоне лечения может быть связано с неправильным подбором и неадекватными дозами лекарственных средств, продолжающимся употреблением алкоголя, наличием других причин поражения печени, терминальной стадией цирроза, плохо изученными факторами (прежде всего иммунные механизмы повреждения печени). В ряде случаев у пациентов с декомпенсированным циррозом единственным эффективным методом терапии является трансплантация печени.

На сегодняшний день международные рекомендации лечения АБП включают три основные позиции:

- 1) абстиненция на любой стадии заболевания, поскольку рецидив алкоголизации в течение года развивается в 67–81% случаев [21];
- 2) применение ГКС в сочетании с нутритивной поддержкой при тяжелом алкогольном гепатите;
- 3) трансплантация печени на стадии декомпенсированного цирроза (в России малодоступна).

Как отмечалось выше, успех лечебных мероприятий при АБП во многом определяется своевременным установлением стадии заболевания и назначением адекватной терапии. Медикаментозная терапия существенно помогает в лечебном процессе, а иногда становится решающим фактором в улучшении жизненного прогноза пациента. Применение препаратов метаболитического действия ускоряет нормализацию биохимических показателей и регресс патологических изменений печени при стеатозе, алкогольном гепатите и компенсированном алкогольном циррозе. В исследовании J. Mato (1999) пероральное применение адеметионина в дозе 1200 мг/сут на протяжении 2 лет

Медикаментозная терапия существенно помогает в лечебном процессе, а иногда становится решающим фактором в улучшении жизненного прогноза пациента.

у больных компенсированным и субкомпенсированным алкогольным циррозом (классы А и В по шкале Чайлда – Пью) сопровождалось достоверно более низкой летальностью/потребностью в трансплантации печени по сравнению с группой плацебо – 12 и 29% соответственно. Количество пациентов, прекративших и продолживших употреблять алкоголь, было сопоставимо в обеих группах [26].

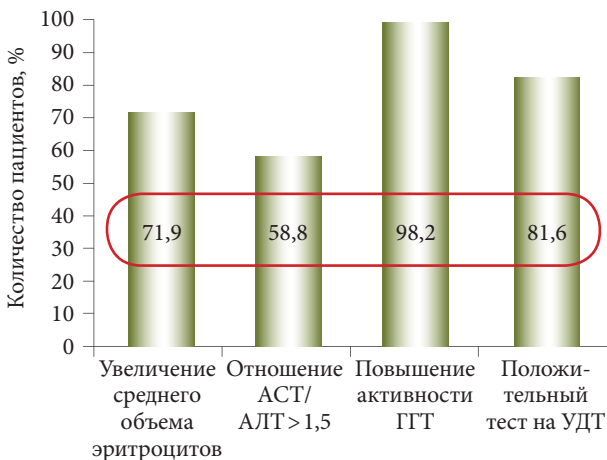
Нами было проведено собственное клиническое исследование, в котором участвовали 163 пациента (32 женщины (19,6%) и 131 мужчина (80,4%)) с циррозом печени алкогольной этиологии, осложненным холестатическим синдромом. Все больные проходили стационарное лечение в 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневого с 2007 по 2012 г. Работа выполнена при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда.

Средний возраст пациентов составил $52,7 \pm 0,7$ (24–78) года. Средний возраст женщин оказался меньше возраста мужчин ($p = 0,03$). Диагноз алкогольного цирроза подтвержден клиническими симптомами, лабораторными данными и результатами инструментальных исследований согласно современным стандартам. У всех больных имел место синдром портальной гипертензии (спленомегалия, расширение воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода и кардии, асцит). Ни у одного пациента не было признаков тяжелого алкогольного гепатита. ИМ у всех больных был < 32 . Останавливаться на распределении об-



Таблица 1. Источники информации о хронической алкогольной интоксикации больных алкогольным циррозом печени (3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 2007–2012 гг.)

| Источник сведений | Количество больных | |
|---|--------------------|-------|
| | чел. | % |
| Заключения медицинских учреждений, направивших больного в стационар | 20 | 12,3 |
| При первом осмотре больного в стационаре | 24 | 14,7 |
| В период первой госпитализации, в дальнейшем от больного | 18 | 11,1 |
| В период первой госпитализации от родственников и врачей поликлиник | 17 | 10,4 |
| В период повторных госпитализаций от больного, родственников, врачей поликлиник | 47 | 28,8 |
| В связи с поступлением в психиатрическое отделение по поводу алкогольной интоксикации | 21 | 12,9 |
| От родственников после летального исхода заболевания | 16 | 9,8 |
| Всего | 163 | 100,0 |



ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.
УДТ – углеводно-дефицитный трансферрин.

Рис. 1. Частота обнаружения лабораторных маркеров хронической алкогольной интоксикации

следуемых по возрасту, выраженности цитолитического синдрома и синдрома печеночной недостаточности не будем, поскольку целью данного исследования стала оценка динамики холестатического синдрома на фоне применения адеметионина в сравнении с традиционной терапией.

Для оценки выраженности холестатического синдрома исследовали уровень общего билирубина в сыворотке крови (норма

3,4–25,0 мкмоль/л), активность щелочной фосфатазы (ЩФ) (норма 40–150 Ед/л) и уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (норма 9–64 Ед/л).

Для установления алкогольного генеза заболевания у всех больных подробно изучали анамнез. Отметим, что только 26% больных при первом общении с врачом подтвердили злоупотребление алкоголем. Впоследствии, беседуя с родственниками пациентов и третьими лицами согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, изучая медицинскую документацию на предыдущих этапах оказания помощи пациентам, удалось установить факт чрезмерного систематического употребления спиртных напитков.

Источники информации, используемые при установлении этиологии заболевания печени у больных алкогольным циррозом, приведены в табл. 1 [30].

Кроме того, у всех больных были обнаружены клинические признаки хронической алкогольной интоксикации – контрактура Дюпюитрена, гинекомастия у мужчин, выраженная гепатомегалия, телеангиэктазии, «печеночные ладони», поражения других органов-мишеней.

Распределение лабораторных показателей хронической алкогольной интоксикации представлено на рис. 1.

Углеводно-дефицитный трансферрин (УДТ) – термин, объединяющий изоформы трансферрина, которые образуются при нарушении гликозилирования и включают в себя асиало-, моносиало-, дисиало- и трисиалотрансферрин. УДТ представляет собой высокоспецифичный и высокочувствительный маркер диагностики хронической алкогольной интоксикации. Его концентрация в крови повышается при регулярном приеме 60 г и более этанола в сутки и сохраняется повышенной в течение 8–14 дней [30].

Продолжительность госпитализации в среднем составила $25,3 \pm 0,2$ дня.

По степени нарушения функции печени по шкале Чайлда – Пью (гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, асцит, энцефалопатия, снижение протромбинового времени) преобладали пациенты класса В – 116 (71,2%). Пациентов класса А насчитывалось только 47 (28,8%).

Частота выявления клинических симптомов и синдромов у обследованных пациентов представлена на рис. 2.

Распределение больных на группы было выполнено случайным образом, исходно ключевые показатели в них были сопоставимы. Первая группа – 117 пациентов (71,8%) – получала наряду с инфузионно-дезинтоксикационной терапией (до 2 л/сут) дополнительно внутривенно адеметионин 1600–2400 мг/сут. В последующем переходили на прием адеметионина перорально в аналогичной дозе на длительный период – до 3–6 месяцев. Во вторую группу входили 46 больных (28,2%), получавших только традиционную инфузионно-дезинтоксикационную терапию в объеме до 2 л/сут. Контроль лабораторных показателей осуществлялся на 1–2-е и 10–12-е сутки терапии.

Как видно из табл. 2, динамика показателей холестатического синдрома в первой группе была



Алгоритм восстановления

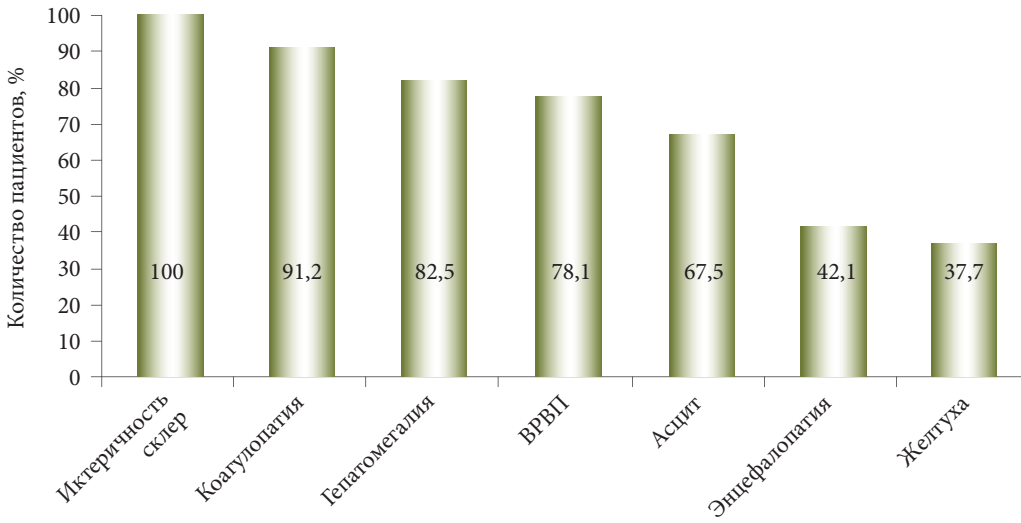
- Гепатопротектор с прямым антитоксическим и комплексным восстанавливающим действием на клетки печени
- Уникальное поливалентное действие, сочетающее нейропротективный и антидепрессивный эффект
- Уверенная защита от внутрипеченочного холестаза
- Терапевтически эквивалентен оригинальному препарату

veropharm 
Гептор

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)
Таблетки 400 мг № 20
Лиофилизат для приготовления раствора 400 мг № 5



Регистрационное удостоверение № ЛС-001620 — таблетки
Регистрационное удостоверение № ЛСР-006254/10 — лиофилизат
Реклама



ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода.

Рис. 2. Частота выявления клинических симптомов и синдромов

Таблица 2. Показатели холестатического синдрома по группам в зависимости от варианта лечения

| Показатели | 1–2-е сутки лечения | | 10–12-е сутки лечения | |
|---------------------------|---------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | Группа | | Группа | |
| | 1-я (адеметионин) | 2-я (контроль) | 1-я (адеметионин) | 2-я (контроль) |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 159,3 ± 68,7 | 144,5 ± 73,4 | 79,8 ± 38,2* | 118,3 ± 49,6 |
| ЩФ, Ед/л | 283,6 ± 82,6 | 286,3 ± 93,2 | 143,4 ± 76,3* | 203,3 ± 62,7 |
| ГГТ, Ед/л | 248,3 ± 63,3 | 242,8 ± 65,6 | 128,7 ± 45,5* | 187,3 ± 49,4 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

ЩФ – щелочная фосфатаза.

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

более выраженной, чем во второй. Отметим, что клинические методы позволяют с высокой степенью достоверности определить алкогольную этиологию цирроза печени.

Безусловно, приведенное исследование не может однозначно ответить на вопрос, улучшает ли добавление адеметионина к терапии прогноз больных алкогольным циррозом печени. Вместе с тем на фоне применения препарата, помимо снижения уровня ЩФ и ГГТ, отмечено статистически значимое уменьшение сыровоточной концентрации билирубина, который является неотъемлемым компонентом прогностических схем тяжести поражения печени (шкала Чайлда – Пью, ИМ, MELD (Model for End Stage Liver Disease, модель для конечной стадии заболевания печени) и др.). В связи с этим можно предположить, что внутривенное назначение адеметионина улучшает краткосрочный прогноз у пациентов с финальной стадией АБП. Сопоставление этих результатов с улучшением долгосрочного прогноза, убедительно продемонстрированного в исследовании J. Mato, дает основание рекомендовать применение адеметионина (Гептор, Гептрал) у больных алкогольным циррозом печени классов А и В по шкале Чайлда – Пью, в том числе с признаками алкогольного гепатита. Все это создает базу для проведения дальнейших исследований. ☉

Литература

1. Леонтьева М.В. Особенности распространения употребления алкоголя подростками и молодежью в образовательной среде // Вопросы наркологии. 2007. № 1. С. 31–38.
2. Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И. и др. Этиологические факторы циррозов печени с летальным исходом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. Т. 15. № 2. С. 68–73.
3. Jepsen P., Vilstrup H., Sorensen H.T. et al. Galactose elimination capacity and prognosis of patients with liver cirrhosis – a Danish registry based cohort study with complete long-term follow-up // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. № 10. P. 69.
4. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system / Sixtry Edition. Blakwell – 1981.
5. Wakim-Fleming J., Mullen K.D. Long-term management of alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. 2005. Vol. 9. № 1. P. 135–149.
6. Ивашкин В.Т., Уланова И.Н. Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения. Стратегия «Шесть в четырех» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 1. С. 8–14.
7. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. и др. Изменение этиологических факторов циррозов печени у стационарных больных (1992–2005 гг.): алкогольный цирроз выходит на первое место по числу больных и высокой летальности // Клиническая гепатология. 2006. № 2. С. 11–16.
8. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных



- больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. № 2. С. 19–27.
9. *Маевская М.В.* Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 2. С. 25–38.
 10. *Буеверов А.О., Павлов А.И., Ивашкин В.Т.* Алкогольная болезнь печени: возможно ли улучшение прогноза? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011. № 2. С. 3–10.
 11. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для практикующих врачей / под ред. В.Т. Ивашкина, О.А. Буеверова. М.: Литтерра, 2009. 293 с.
 12. *Хазанов А.И.* Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003. № 2. С. 13–20.
 13. *Хазанов А.И.* Итоги длительного изучения (1946–2005 гг.) этиологии циррозов печени у стационарных больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 2. С. 11–18.
 14. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др.* Алкогольная болезнь печени. Руководство для врачей. М.: ООО «Люкс принт», 2008. 318 с.
 15. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005. 536 с.
 16. *Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. № 1. С. 4–9.
 17. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М.: Миклош, 2007. 600 с.
 18. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: ЛитТерра, 2007. 156 с.
 19. *Павлов А.И., Хазанов А.И.* Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 1. С. 44–51.
 20. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациента с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. № 1. С. 4–10.
 21. *Tilg H., Kaser A.* Management of acut alcoholic hepatitis // Prevention and intervention in Liver Disease. Madrid: IASL-EASL Postgraduate Cours, 2002. P. 28–37.
 22. *Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al.* Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. 2000. Vol. 119. № 6. P. 1637–1648.
 23. *Mathurin P, O'Grady J., Carithers R.L. et al.* Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data // Gut. 2011. Vol. 60. № 2. P. 255–260.
 24. *Epstein M.P., Kaplan M.M.* A pilot study of etanercept in the treatment of primary sclerosing cholangitis // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49. № 1. P. 1–4.
 25. *Kuntz E., Kuntz H.-D.* Hepatology. Principles and practice. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
 26. *Mato J.M., Camara J., Fernández de Paz J. et al.* S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. № 6. P. 1081–1089.
 27. *Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E.* How effective is alcoholism treatment in the United States? // J. Stud. Alcohol. 2001. Vol. 62. № 2. P. 211–220.
 28. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al.* Alcoholic liver disease // Hepatology. 2010. Vol. 51. № 1. P. 307–328.
 29. European Association for the Study of Liver, EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. № 2. P. 399–420.
 30. *Павлов А.И., Хазанов А.И., Тарасова О.И., Белякин С.А.* Место углеводно-дефицитного трансферрина в диагностике алкогольной интоксикации // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011. № 3. С. 3–19.

гастроэнтерология

Alcoholic liver disease: diagnosis and management in general hospital

A.I. Pavlov

State-owned Federal State Institution 'A.A. Vishnevsky Third Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia'

Contact person: Aleksandr Igorevich Pavlov, doctor-pavlov@mail.ru

The three major clinical and morphological forms of alcoholic liver disease are: steatosis, hepatitis and liver cirrhosis. Steatosis may be reversible in those who quit drinking. In severe hepatitis, glucocorticosteroids should be used as firstline treatment. In moderate hepatitis, alcohol cessation and metabolic therapy may produce disease regression. Management of cirrhosis is focused on the prevention and treatment of complications. Longterm therapy with ademetionine (Heptor, Heptral) improves life prognosis in compensated and decompensated liver cirrhosis. In the reported study, intravenous ademetionine have significantly decreased serum bilirubin levels in patients with alcoholic liver cirrhosis.

Key words: alcoholic liver disease, alcoholic liver cirrhosis, ademetionine



Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский

Адрес для переписки: Олег Николаевич Минушкин, lemas3@yandex.ru

Средствами выбора при лечении алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени остаются препараты на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Доказана высокая эффективность препарата Резалют®, содержащего экстракт соевых фосфолипидов, в лечении больных хроническим алкогольным стеатогепатитом легкого и среднетяжелого течения. В отличие от других препаратов на основе ЭФЛ Резалют® не содержит красителей, ароматизаторов и стабилизаторов. Препарат характеризуется как гепатопротективным, так и гипохолестеринемическим действием, хорошей переносимостью, существенно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, эссенциальные фосфолипиды, Резалют

Жировая печень (жировой гепатоз, стеатоз печени, жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация) – печень, более 5% массы которой составляет жир, преимущественно триглицериды [1]. В руководстве по гепатологии Е. Kuntz и Н.-D. Kuntz [2] приведены следующие определения:

- ✓ стеатоз печени – состояние, при котором жир составляет 3–10% веса печени;
- ✓ жировая печень – состояние, при котором содержание жира

превышает 10% веса органа; более 50% гепатоцитов содержат капельки жира разных размеров; жировые скопления распределены диффузно по всей паренхиме печени.

Приведенные определения являются морфологическими. Выделяют два морфологических вида накопления жира в печени – крупнокапельное и мелкокапельное. Причины крупнокапельного и мелкокапельного ожирения печени перечислены в табл. 1 [1, 2].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя спектр заболеваний – от неалкогольной жировой печени (НАЖП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до цирроза печени у лиц, не употребляющих алкоголь в чрезмерном количестве [3, 4]. У большинства пациентов НАЖБП сочетается с такими метаболическими факторами риска, как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия. Диагностические критерии НАЖБП: наличие стеатоза печени по данным визуализации или гистологической картины и исключение других причин (в первую очередь злоупотребление алкоголем), приводящих к стеатозу печени (табл. 1). НАЖП представлена крупнокапельным ожирением печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения (без баллонной дистрофии гепатоцитов). При НАСГ присутствует как стеатоз, так и воспаление печени с повреждением гепатоцитов (баллонная дистрофия) и наличием или отсутствием фиброза. НАСГ/цирроз определяется как цирроз печени с текущим или



предшествующим гистологически доказанным стеатозом или стеатогепатитом [4].

В разных странах частота НАЖБП варьирует от 17 до 51% в зависимости от метода исследования и изучаемой популяции [5–7]. Популяционное исследование DIREG_L 01903 [8], проведенное в Российской Федерации в 2007 г. с участием 30 754 человек, показало, что 27% всех пациентов, которые обратились к врачам общей практики, имели НАЖБП: стеатоз наблюдался у 77%, НАСГ – у 20%, цирроз печени – у 3% больных. Несмотря на высокую повсеместную распространенность НАЖБП, общепринятых стандартов лечения нет, а существующие рекомендации достаточно противоречивы.

Рекомендации AASLD. В 2012 г. Американской ассоциацией по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Американской коллегией по гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG) и Американской гастроэнтерологической ассоциацией (American Gastroenterological Association, AGA) было опубликовано практическое руководство «Диагностика и ведение неалкогольной жировой болезни печени» [4]. Рекомендации основаны на обзоре и анализе данных современной международной медицинской литературы по данной теме, при отсутствии или неубедительности таковых – на обобщенном мнении авторов и независимых экспертов в вопросах, касающихся НАЖБП. Предложен ряд практических рекомендаций по лечению больных НАЖБП. Лечение с целью улучшения состояния печени показано только пациентам с НАСГ. Констатировано, что биопсия остается «золотым стандартом» для характеристики поражения печени при НАЖБП. Однако в связи с известными ограничениями проводится ее редко, рекомендуется при высокой вероятности стеатогепатита и поздних стадий фиброза. Предикторами НАСГ могут выступать критерии

Таблица 1. Причины крупно- и мелкокапельного ожирения печени

| Крупнокапельное ожирение | Мелкокапельное ожирение |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Алкоголь ■ Ожирение ■ Нарушения питания при квашиоркоре, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы с синдромом мальабсорбции, ожирении, обходном кишечном анастомозе, обширной резекции тонкой кишки, длительном парентеральном питании, голодании, быстром снижении веса ■ Нарушение обмена веществ при сахарном диабете 2 типа, галактоземии, гликогенозах, непереносимости фруктозы, болезни Вильсона, тирозинемии, гиперлипидемии, абетапопротеинемии, болезни Вебера – Кричена, недостаточности ацилкоэнзим-А-дегидрогеназы ■ Лихорадка, системные заболевания, вирусные инфекции, криптогенное ожирение ■ Сочетание нескольких факторов (алкоголь и ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет) ■ Амиодарон, ГКС, синтетические эстрогены, тамоксифен, нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин, дилтиазем, метотрексат, кокаин, аспирин, пергексилена малеат, изониазид, лизиноприл, оксациллин, пропилтиоурацил, рифампицин | <ul style="list-style-type: none"> ■ Острая жировая печень беременных, HELLP-синдром (Hemolysis Elevated Liver Low Platelets – гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения) ■ Синдром Рейе ■ Пенистая дегенерация печени при алкоголизме ■ Наследственные дефекты ферментов цикла мочевины ■ Наследственные дефекты окисления жирных кислот в митохондриях ■ Болезнь Уолмана ■ Болезнь накопления эфиров холестерина ■ Рвотная болезнь жителей Ямайки ■ Гепатит, вызванный HDV, в северной части Южной Америки ■ Органические растворители, ядовитые грибы ■ Вальпроат натрия, тетрациклин, салицилаты, фиалуридин, антиретровирусные препараты |

метаболического синдрома. Его наличие при НАЖБП – обоснованное показание к проведению биопсии печени у пациентов с постоянными изменениями в биохимических печеночных пробах. Среди неинвазивных методов оценки фиброза общедоступной признана шкала NFS (NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) Fibrosis Score, шкала фиброза при НАЖБП). Она включает анализ шести показателей – возраст, индекс массы тела, гипергликемия, количество тромбоцитов, уровень альбумина, отношение аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (коэффициент АСТ/АЛТ)). Шкала информативна для выявления пациентов с высокой вероятностью мостовидного фиброза и/или цирроза.

Пациентам с НАЖБП наряду с лечением заболеваний печени показана коррекция ожирения, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Рекомендовано снижение веса с помощью низкокалорийной диеты либо диеты в сочетании

с повышенной физической активностью. Для уменьшения выраженности стеатоза печени необходимо снизить массу тела на 3–5%, для уменьшения воспалительно-некротического процесса может потребоваться более значительное снижение – до 10%. Рекомендуемая фармакотерапия НАСГ представлена двумя препаратами – пиоглитазоном и витамином Е (альфа-токоферолом). Витамин Е рассматривается как средство первой линии фармакотерапии у взрослых пациентов без сопутствующего сахарного диабета и с подтвержденным при биопсии НАСГ. До получения дополнительных данных витамин Е не рекомендуется применять в лечении:

- НАСГ при сопутствующем сахарном диабете;
- НАЖБП без данных биопсии печени;
- цирроза при НАСГ;
- криптогенного цирроза.

Пиоглитазон (препарат, повышающий чувствительность к инсулину) также можно использовать для терапии стеатогепатита



у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ. Однако отдаленные исходы (безопасность и эффективность) применения пиоглитазона у пациентов с НАСГ неизвестны.

Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vignani и соавт. [6], метформин не оказывает существенного эффекта на гистологическую картину в печени и не рекомендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ. Результаты крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования [9], продемонстрировавшие отсутствие различий между препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и плацебо по влиянию на гистологическую картину при НАСГ, послужили основанием для исключения УДХК из списка препаратов для лечения НАЖБП или НАСГ.

Рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО). Сразу оговоримся: рекомендации ВГО по ряду вопросов не согласуются с рекомендациями AASLD. В рекомендациях ВГО 2012 г. сказано, что целями терапии НАСГ являются:

- улучшение гистологической картины;
- снижение инсулинорезистентности и окислительного стресса;
- нормализация уровня печеночных ферментов.

Подчеркивается, что в настоящее время не существует лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ, основанной на принципах доказательной медицины. Рекомендуются изменение образа жизни

(снижение массы тела на 5–10%, увеличение физической нагрузки), коррекция диабета, гиперлипидемии, сердечно-сосудистых рисков. Лечение инсулинорезистентности тиазолидиндионами и метформином показано больным диабетом, но не НАСГ. Использование данных препаратов для лечения НАСГ следует рассматривать в качестве экспериментального. Антиоксиданты и антифибротические агенты, такие как витамин Е и пентоксифиллин, не одобрены для лечения НАСГ из-за недостаточности доказательной базы. Их применение у больных НАСГ также надо рассматривать как экспериментальное.

Таким образом, данные рекомендации сводятся к снижению массы тела на 5–10% в течение 6–12 месяцев с помощью диеты и увеличения физической нагрузки. При неэффективности данных мероприятий может быть проведено лечение витамином Е или пентоксифиллином. Необходимо рассмотреть вопрос об использовании бариатрической хирургии (операций, направленных на снижение массы тела) [10].

Рекомендации российских гастроэнтерологов. Отечественные гастроэнтерологи также рекомендуют в качестве терапии первой линии НАЖБП изменить образ жизни и привести массу тела в норму. Медикаментозная терапия НАЖБП должна быть направлена на повышение чувствительности тканей к инсулину, уменьшение степени окислительного стресса и повреждения печени. Для лечения предлагаются следующие лекарственные средства: метформин, тиазолидиндионы, статины, фибраты, пентоксифиллин, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), УДХК, витамин Е, адеметионин, Силимарин, бетаин, N-ацетилцистеин, глицирризиновая кислота, препараты альфа-липоевой кислоты, пре- и пробиотики [3, 11–13]. Стандартизированные терапевтические подходы к ведению больных НАЖБП не разработаны. Обоснованием для назначе-

ния того или иного препарата (либо комбинации) является его способность воздействовать на один или несколько патогенетических механизмов НАЖБП.

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) – прогрессирующее заболевание, которое в зависимости от степени, частоты и длительности алкогольного воздействия из алкогольной жировой инфильтрации печени (стеатоза) переходит в алкогольный стеатогепатит и алкогольный цирроз.

Злоупотребление алкоголем – важная медико-социальная проблема. По официальным данным, в России алкоголизмом страдают свыше 10 млн человек. 15% жителей Европы (58 млн) употребляют избыточное количество алкоголя (мужчины – более 40 г в день, женщины – более 20 г в день) [14]. В США 4,65% взрослого населения злоупотребляют алкоголем и 3,81% имеют алкогольную зависимость [15].

Стеатоз печени – симптомокомплекс клинико-биохимических признаков, возникающих вследствие жировой инфильтрации гепатоцитов. Фиксируется диффузное увеличение печени – более 5% массы составляет жир, преимущественно в виде триглицеридов. Хронический гепатит – симптомокомплекс клинико-биохимических признаков, возникающих вследствие воспалительной инфильтрации и некроза гепатоцитов и сохраняющихся без улучшения в течение 6 месяцев и более.

Цирроз печени – симптомокомплекс клинико-биохимических признаков, развивающихся вследствие прогрессирующего диффузного поражения печени в виде нарушения ее нормальной архитектоники с образованием соединительнотканых септ и ложных долек, формированием портальной гипертензии [16].

Диагностика АБП начинается с выяснения алкогольного анамнеза. Для верификации пациентов с избыточным потреблением алкоголя могут быть использованы упомянутые ре-

Антиоксиданты и антифибротические агенты, такие как витамин Е и пентоксифиллин, не одобрены для лечения неалкогольного стеатогепатита из-за недостаточности доказательной базы.



комендации ACG/AGA, согласно которым «текущее или недавнее потребление более 21 стандартной порции в неделю у мужчин и более 14 стандартных порций в неделю у женщин является обоснованным доказательством значительного потребления алкоголя, когда у пациента подозревается НАЖБП». Стандартная порция алкоголя (*drink*) ~ 10 г алкоголя [4]. Аналогичные цифры (более 30 г алкоголя в день) для оценки значимости употребляемого количества алкоголя приведены в руководстве Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) [14]. При употреблении за неделю более 210 г алкоголя (для мужчин) и 140 г (для женщин) поражение печени считается алкогольным. Нередко пациенты скрывают истинное количество употребляемого алкоголя. В таких ситуациях для выявления алкогольной зависимости используются, в частности, опросники CAGE ('Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener' – краткий опросник из 4 пунктов об отношении к алкоголю и потребности в нем), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test – тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя). Диагноз АБП устанавливается на основании данных о злоупотреблении алкоголем и наличии того или иного типа поражения печени.

Рекомендации EASL. Основным компонентом терапии АБП является прекращение употребления алкоголя. В руководстве EASL выделен специальный раздел, посвященный различным методам терапии алкогольной зависимости. Лечение собственно АБП описано начиная со стадии алкогольного гепатита/стеатогепатита (АСГ). Не рекомендуется использовать термин «острый алкогольный гепатит», поскольку в его основе лежит хроническое заболевание печени. Для определения тактики лечения больных АСГ показано применение одной из прогностических моде-

лей, выявляющих высокий риск ранней (1–2 месяца) смертности во время госпитализации. Речь идет об индексе Мэддрей (ИМ), о моделях MELD (Model for End-Stage Liver Disease – классификация тяжести состояния пациентов с терминальными заболеваниями печени), GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score – шкала Глазго для оценки тяжести алкогольного гепатита), ABIC ('Age, Serum Bilirubin, INR, and Serum Creatinine Score' – возраст, сывороточный билирубин, МНО (международное нормализованное отношение), креатинин сывотки крови). Группа исследователей из французского города Лиль в 2007 г. предложила модель Lille для раннего выявления пациентов с тяжелым острым алкогольным гепатитом (ИМ > 32), не отвечающих на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Составляющие этой модели – возраст, содержание альбумина, уровни билирубина в день госпитализации и на 7-й день лечения ГКС, протромбиновое время.

Больным с высоким риском летального исхода показано лечение преднизолоном в дозе 40 мг/сут или пентоксифиллином в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 28 дней. Выбор препарата определяется сопутствующими нарушениями (сепсис, кровотечение, гепаторенальный синдром) или локальными клиническими рекомендациями. При лечении преднизолоном на 7-й день рассчитываются показатели по модели Lille. При значении < 0,45 терапия ГКС считается эффективной и продолжается. Если данный показатель $\geq 0,45$, терапия преднизолоном должна быть отменена, у отдельных пациентов следует рассмотреть вопрос о трансплантации печени. У больных с низким риском летального исхода проводятся коррекция белково-витаминно-минеральной недостаточности и лечение осложненной цирроза печени. Как правило, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеют место алиментарные нарушения: выраженная белковая

И отечественные, и зарубежные гастроэнтерологи в качестве терапии первой линии неалкогольной жировой болезни печени рекомендуют изменить образ жизни и привести массу тела в норму.

недостаточность, дефицит витаминов группы В, А и D, фолиевой кислоты, цинка. Другие препараты (N-ацетилцистеин, пропилтиоурацил), энтеральное питание и экстракорпоральные методы лечения АСГ из-за недостаточности доказательной базы применять не рекомендуется.

Последний раздел данного руководства посвящен лечению алкогольного цирроза печени (АЦП). Основными направлениями терапии являются абстиненция, восполнение белково-энергетической недостаточности, первичная и вторичная профилактика осложнений. В качестве специфической терапии АЦП названы адеметионин, пропилтиоурацил, колхицин, анаболические стероиды, силибинин, но они не оказывают положительного влияния на исход заболевания [14].

Рекомендации AASLD. Рекомендации AASLD во многом схожи с европейскими: первоочередной задачей лечения является абстиненция. Для определения алкогольной зависимости рекомендованы аналогичные опросники. Определение тактики ведения начинается со стратификации больных АСГ в группы с высоким и низким риском летального исхода. При высоком риске показано использование преднизолона, а при наличии противопоказаний к его использованию – пентоксифиллина. В качестве дополнительной терапии АСГ упоминаются витамин Е, силибинин, ЭФЛ, колхицин, пропилтиоурацил, анаболические стероиды. В то же время подчеркивается, что данные препараты не оказывают существен-



Имеющиеся данные позволяют рекомендовать новый гепатопротектор Резалют®, влияющий на большинство звеньев поражения гепатоцитов, для более широкого использования у пациентов, страдающих алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени.

ного положительного влияния на течение заболевания [17].

Российские рекомендации. Основное отличие российских рекомендаций от европейских заключается в том, что в отечественных рекомендациях имеется раздел, посвященный долговременному ведению АБП в зависимости от стадии заболевания. Однако акцент сделан на коррекции нарушенного питания и рекомендации частых приемов пищи с содержанием белка 1,2–1,5 г/кг и калорийностью 35–40 ккал/кг. В разделе о медикаментозной терапии рассматривается возможность применения пропилтиоурацила, колхицина, адеметионина, силибинина. Адеметионин и силибинин могут быть использованы для лечения АБП только в рамках клинических испытаний. Это заключение основано на данных обзора Кохрановской библиотеки (2006), в котором были проанализированы результаты 9 рандомизированных клинических испытаний по применению адеметионина в лечении АБП. Применение адеметионина у 434 больных на разных стадиях АБП не повлияло на общую смертность, смертность от причин, обусловленных заболеванием печени, частоту развития осложнений или трансплантаций печени [18]. Аналогичное заключение сделано и в отношении силибинина. Метаанализ 13 исследований с участием 915 пациентов, применявших силибинин для лечения алкогольных или вирусных поражений печени, показал отсутствие существенного

влияния препарата на течение заболеваний [19].

В стандартах лечения АБП, разработанных в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии, активность терапевтических мероприятий определяется стадией заболевания. Лечение стеатоза печени включает отказ от алкоголя, соблюдение диеты с ограничением жирной и жареной пищи, прием гепатопротекторов (ГП) – ЭФЛ, метадоксина, адеметионина, экстракта плодов расторопши пятнистой. При лечении АСГ с учетом изменений в биохимическом анализе крови выделяют неактивный хронический гепатит (уровень аминотрансфераз в пределах нормы) и активный хронический гепатит различной степени активности:

- минимальная (уровень аминотрансфераз не выше 5 норм);
- умеренная (5–10 норм);
- высокая (выше 10 норм).

Лечение неактивного хронического гепатита проводится в амбулаторных условиях и состоит в исключении алкоголя, соблюдении диеты, использовании указанных выше ГП, витаминов группы В, фолиевой кислоты, антиоксидантов (витамина Е).

Терапия хронического гепатита минимальной и умеренной активности проводится в стационаре и предполагает исключение алкоголя, соблюдение диеты, применение перечисленных выше ГП, витаминов группы В, фолиевой кислоты, антиоксидантов (витамина Е). При холестазах рекомендуется использовать препараты УДХК. Лечение хронического гепатита высокой степени активности наряду с перечисленными мероприятиями включает применение ГКС (метилпреднизолон). При развитии психических и поведенческих расстройств проводится коррекция терапии в зависимости от заключения психиатра-нарколога. Терапия, начатая в стационаре, продолжается амбулаторно до трех месяцев. В течение года проводятся два-три курса лечения продолжительностью два месяца: ЭФЛ, метадокс-

син, адеметионин, экстракт плодов расторопши пятнистой, при холестазах – препараты УДХК.

Лечение АЦП наряду с лечением осложнений (печеночной энцефалопатии, отечно-асцитического синдрома, гепаторенального синдрома, спонтанного бактериального перитонита) включает патогенетическую терапию: ГП (ЭФЛ, метадоксин, адеметионин, экстракт плодов расторопши пятнистой), витамины группы В и С, фолиевую кислоту, метаболические препараты (L-орнитин-L-аспартат), при холестазах – препараты УДХК [16]. В других рекомендациях отечественных гастроэнтерологов по ведению АБП также особое значение придается ГП [20–22].

Эссенциальные фосфолипиды в лечении алкогольной и неалкогольной болезни печени

Единого мнения о применении ГП как при НАЖБП, так и при АБП не существует. Мы разделяем точку зрения отечественных и зарубежных гастроэнтерологов о том, что ГП положительно влияют на течение заболевания и могут быть использованы на всех стадиях НАЖБП и АБП. Идеального ГП нет, и выбор препарата должен основываться на механизме его действия. Классификация ГП, облегчающая выбор препарата в конкретной клинической ситуации, была предложена нами в 2012 г. [23].

Возвращаясь к зарубежным рекомендациям по лечению НАБП и АБП, следует отметить, что в настоящий момент основными их компонентами являются снижение массы тела (для НАЖБП) и абстиненция (для АБП). Снизить массу тела на рекомендуемые 5–10% удается достаточно редко, равно как и сохранить впоследствии достигнутый результат. Абстиненция считается необходимым условием лечения АБП. Известно, что лишь 20% мужчин, страдающих алкоголизмом, способны полностью отказаться от алкоголя и около 30% – снизить его потребление [24]. Ме-



дикаментозная терапия помимо патогенетического оказывает психотерапевтический эффект, поэтому отказ от нее в данной ситуации нецелесообразен.

Патогенетические механизмы НАЖБП и АБП имеют много общего: формирование жировой дистрофии печени с возможным развитием каскада повреждающих воздействий, гиперлипидемию, поражение клеточных мембран и нарушение функций митохондрий, усиление перекисного окисления липидов и коллагенообразования. Это позволяет в качестве препарата выбора при обеих формах жировой болезни использовать ЭФЛ, которые:

- формируют липидный бислой клеточных мембран, обеспечивая их проницаемость и барьерные функции;
- оказывают антиоксидантное действие;
- способствуют снижению уровня холестерина, триглицеридов, повышению уровня липопротеинов высокой плотности, уменьшению жировой инфильтрации гепатоцитов;
- оказывают антифибротический эффект, снижая уровень активации звездчатых клеток и продукцию проколлагена;
- обладают противовоспалительными свойствами: снижают уровень активации клеток Купфера и увеличивают синтез противовоспалительных цитокинов [22, 25].

ЭФЛ используются в клинической практике не одно десятилетие, но совершенствование технологии производства привело к созданию качественно нового препарата Резалют®. Для обработки исходного растительного сырья используется не активный кислород – мощный окислитель, а жидкий азот. Это позволяет избежать образования потенциально опасных гидроперекисей. Содержание фосфатидилхолина – 76%, что соответствует его содержанию в других европейских коммерческих препаратах на основе ЭФЛ и обеспечивает гепатопротективное действие. В отличие от других препаратов на

основе ЭФЛ в составе препарата Резалют® отсутствуют красители, ароматизаторы и стабилизаторы. Оптимизирован состав: соотношение омега-6/омега-3 полиненасыщенных жирных кислот составляет 10:1, что отвечает рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Комиссии Организации объединенных наций по питанию и сельскому хозяйству (Food and Agriculture Organization, FAO) [26, 27] и потенцирует гипохолестеринемический эффект препарата.

В 2010 г. было проведено многоцентровое проспективное открытое наблюдательное когортное исследование RESALUT-01 для оценки изменений липидного профиля, активности печеночных ферментов, состояния здоровья, профиля безопасности на фоне терапии препаратом Резалют® в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение трех месяцев. В исследование было включено 602 пациента, закончили исследование 580. Группу А (78%) составили пациенты с гиперхолестеринемией, ассоциированной с НАЖБП и другими заболеваниями внутренних органов. В группу В вошли больные с различной патологией печени, включая хронической АСГ, АБП, лекарственно-индуцированные поражения печени. Результаты исследования показали, что препарат обладает отчетливым

гипохолестеринемическим и гепатопротективным эффектами, а также хорошей переносимостью. Это позволило определить показания к применению данного препарата для лечения больных АБП, НАЖБП на стадии стеатоза и гепатита, рассматривать его как возможный гипохолестеринемический препарат в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом, в том числе при возникновении цитолитического синдрома на фоне терапии статинами [28].

Мы изучали клиническую эффективность и профиль безопасности препарата Резалют® в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 28 дней у 20 больных хроническим АСГ легкого и среднетяжелого течения. Соотношение мужчин и женщин – 1:1. Средний возраст – $48,0 \pm 11,8$ года. Средняя продолжительность заболевания – $6,3 \pm 5,0$ лет, индекс массы тела – $28,8 \pm 6,6$ кг/м².

Основными жалобами пациентов были преимущественно ассоциированные симптомы: чувство горечи во рту, дискомфорт (боли) в правом подреберье, слабость, утомляемость. Степень их выраженности – от слабой до умеренной. После проведенной терапии у подавляющего большинства пациентов названные симптомы полностью исчезли или стали слабо выраженными.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у исследуемых больных

| Показатели | До лечения | После лечения | Критерий Стьюдента; p |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| Холестерин (2–5,2 ммоль/л) | $6,7 \pm 0,9$ | $6,3 \pm 0,6^*$ | 2,2; 0,038 |
| Триглицериды (0,5–1,7 ммоль/л) | $2,3 \pm 1,2$ | $2,4 \pm 2,1$ | 0,3; 0,7 |
| АЛТ (7–53 Ед) | $99,2 \pm 53,6$ | $38,3 \pm 16,5^*$ | 5,5; 0,00003 |
| АСТ (11–37 Ед) | $82,9 \pm 32,6$ | $33,1 \pm 10,4^*$ | 7,5; 0,0000 |
| ГГТ (11–50 Ед) | $131,1 \pm 124,1$ | $70,1 \pm 88,6^*$ | 4,5; 0,0002 |
| ЩФ (100–290 Ед) | $194,4 \pm 94,8$ | $181,8 \pm 84,4$ | 1,3; 0,2 |
| Билирубин (0–22 ммоль/л) | $15,9 \pm 5,9$ | $13,7 \pm 3,5$ | 1,8; 0,08 |

* Различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

АЛТ – аланинаминотрансфераза. АСТ – аспаратаминотрансфераза. ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза. ЩФ – щелочная фосфатаза.



Таблица 3. Динамика показателей качества жизни в баллах по данным опросника SF-36

| Показатель | До лечения | После лечения | Критерий Вилкоксона, p |
|--|-------------|---------------|------------------------|
| Физическое функционирование (Physical Functioning, PF) | 71,0 ± 25,4 | 72,5 ± 22,6 | 0,22 |
| Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP) | 66,3 ± 35,6 | 71,3 ± 31,7 | 0,25 |
| Интенсивность боли (Bodily pain, BP) | 72,5 ± 22,0 | 79,4 ± 21,1* | 0,04 |
| Общее состояние здоровья (General Health, GH) | 48,2 ± 11,5 | 51,2 ± 11,3* | 0,02 |
| Жизненная активность (Vitality, VT) | 52,4 ± 13,2 | 54,4 ± 13,5 | 0,13 |
| Социальное функционирование (Social Functioning, SF) | 74,0 ± 20,1 | 79,0 ± 20,1* | 0,002 |
| Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning, RE) | 56,7 ± 39,2 | 60,0 ± 35,3 | 0,6 |
| Психическое здоровье (Mental Health, MH) | 60,2 ± 14,6 | 63,8 ± 14,8 | 0,3 |
| Физический компонент здоровья (Physical Health, PH) | 51,9 ± 8,3 | 52,7 ± 7,1 | 0,78 |
| Психологический компонент здоровья (Mental Health, MH) | 43,0 ± 9,1 | 44,3 ± 7,9 | 0,26 |

* Различия по сравнению с исходными показателями достоверны.

Исходно отмечалось повышение биохимических показателей трансаминаз, гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ) в 1,5–2,5 раза, холестерина и триглицеридов (табл. 2).

Как видно из табл. 2, после курса лечения уровни трансаминаз, ГГТ, холестерина достоверно снизились. Значимых изменений в концентрации триглицеридов, щелочной фосфатазы, билирубина в сыворотке крови не отмечалось. Полная нормализация по-

казателей цитолиза и холестаза была достигнута у 13 пациентов (65%), у 6 больных (30%) показатели существенно снизились, но не достигли нормальных значений. У 1 пациента (5%) наблюдалось снижение трансаминаз, ГГТ, но их уровни и после лечения были повышены более чем в 2 раза. Для изучения динамики качества жизни использовали опросник SF-36 (The Short Form-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента,

широко используемый при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США). Результаты представлены в табл. 3.

Тенденция к росту отмечалась для всех показателей. Однако достоверный рост был отмечен в отношении таких параметров, как интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), социальное функционирование (SF). Переносимость препарата была хорошей во всех случаях, побочных эффектов не наблюдалось. Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Монотерапия препаратом Резалют® в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение месяца у больных хроническим АСГ легкого и среднетяжелого течения является эффективной.
 2. Препарат характеризуется как гепатопротективным, так и гиполипидемическим действием, хорошей переносимостью, улучшает качество жизни пациентов.
 3. Избранные дозы препарата и продолжительность лечения достаточны для указанных больных.
 4. Коррекция гиперлипидемии, вероятно, требует более продолжительного лечения.
- Резалют® – современный гепатопротектор, влияющий на большинство звеньев поражения гепатоцитов. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать его для более широкого использования у пациентов, страдающих алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени. ©

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР, 1999. 924 с.
2. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and Practice. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
3. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 32 с.
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Prac-

tice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 6. P. 811–826.

5. Lee J.Y., Kim K.M., Lee S.G. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center // J. Hepatol. 2007. Vol. 47. № 2. P. 239–244.
6. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in

Быстрое похудение
Нездоровое питание

Лекарства
Алкоголь
Вирусы



Резалют®

фосфолипиды

современный гепатопротектор:

- 1** содержит полиненасыщенные фосфолипиды (76% фосфатидилхолина)
- 2** для повышения эффективности производится в специальных бескислородных условиях в виде цельных капсул
- 3** для улучшения профиля безопасности производится без красителей, стабилизаторов, ароматизаторов
- 4** для нормализации липидного обмена содержит оптимизированный состав ПНЖК*
- 5** производится в Германии в соответствии с Европейским стандартом GMP

Резалют® помогает печени

утром, днем и вечером!





- adults // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 34. № 3. P. 274–285.
7. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. № 1. P. 124–131.
 8. Неалкогольный жировой гепатоз и маркеры сердечно-сосудистой патологии (эпидемиологическое исследование DIREG_1_01903. Субанализ по югу России), http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_211.html.
 9. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 3. P. 770–778.
 10. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012, <http://www.worldgastroenterology.org>.
 11. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения. Пособие для врачей. М., 2012. 51 с.
 12. Дранкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2010. № 5. С. 57–60.
 13. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. СПб., 2011. 53 с.
 14. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. № 2. P. 399–420.
 15. Alcohol use and alcohol use disorders in the United States: main findings from the 2001–2002 National Epidemiologic Survey on Alcohol Use and Related Conditions (NESARC). National Institutes of Health (U.S.); National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (U.S.); CSR, Incorporated 2006 Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
 16. Лазебник Л.Б., Фирсова Л.Д. Алкогольная болезнь печени; психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 3. С. 130–136.
 17. O’Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. № 1. P. 14–32.
 18. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 19. № 2.
 19. Rambaldi A., Jacobs B.P., Iaquinto G., Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 11. P. 2583–2591.
 20. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 4. С. 8–14.
 21. Кононова А.Г. Алкогольная болезнь печени. Практические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Тверь, 2008. 46 с.
 22. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под общей ред. В.Т. Ивашкина. М.: Лит-Терра, 2007. 1046 с.
 23. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букичук А.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 10. Вып. 2. С. 67–72.
 24. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М.: Миклош, 2009. 602 с.
 25. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Новый взгляд на эссенциальные фосфолипиды // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 12. С. 689–692.
 26. Fats and oils in human nutrition: report of a joint expert consultation, FAO Food and Nutrition Paper 57, 1994.
 27. Simopoulos A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2008. Vol. 233. № 6. P. 674–688.
 28. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень // Российские медицинские вести. 2012. Т. XVII. № 1. С. 43–51.

Treatment of fatty liver disease of varied etiology: current guidelines

O.N. Minushkin, L.V. Maslovsky

Federal State Budgetary Institution ‘Education and Research Medical Center’ of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Gastroenterology Department

Contact person: Oleg Nikolayevich Minushkin, lemas3@yandex.ru

Essential phospholipids (EP) preparations are the mainstay of the therapy for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Efficacy of soya-bean phospholipids preparation Resalut® was demonstrated in moderate and severe chronic alcoholic steatohepatitis. Unlike other EP-based preparations, Resalut® contains no colouring agents, flavours and preservatives. Resalut® is characterized by hepatoprotective, cholesterol lowering activity, is well-tolerated and improves patients’ quality of life.

Key words: alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, essential phospholipids, Resalut



ВПЕРВЫЕ!

3 октября
2013

Алкоголизм как лабиринт вопросов и ответов,
из которого врач и пациент находят выход
сообща.

Путь от причин к последствиям.



Ждем Вас по адресу:

г. Москва, Олимпийский проспект, 18/1.
Отель «Ренессанс Олимпик».

Подробности на сайте www.rsls.ru



Тройная терапия при хроническом гепатите С: реальные успехи

И.Г. Бакулин, А.А. Варламичева

Адрес для переписки: Игорь Геннадьевич Бакулин, igbakulin@yandex.ru

У российских пациентов, инфицированных 1 генотипом вируса гепатита С, появилась возможность применять препараты прямого противовирусного действия – ингибиторы протеазы – телапревир и боцепревир. В России телапревир зарегистрирован в декабре 2012 г., боцепревир – в мае 2013 г. Как показали результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований, в случае применения тройной терапии повышается эффективность лечения и сокращаются сроки противовирусной терапии.

Ключевые слова: ингибиторы протеазы, тройная терапия, телапревир, боцепревир, устойчивый вирусологический ответ

Еще 10 лет назад хронический гепатит С считался заболеванием, трудно поддающимся лечению. Благодаря внедрению новых схем терапии частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) значительно возросла. В частности, особую роль сыграл переход от монотерапии интерфероном-альфа к комбинированной терапии пегилированным интерфероном-альфа (ПЭГ-ИНФ-альфа) и рибавирином. Комбинация ПЭГ-ИНФ-альфа и рибавирина является стандартом противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с хроническим гепатитом С. Длительность терапии – 16–48 недель в зависимости от генотипа вируса. Эффективность в виде до-

стижения УВО составляет в среднем 42–52% у пациентов с 1 генотипом вируса гепатита С (HCV) и 76–82% – у пациентов с 2 и 3 генотипами [1, 2]. К недостаткам ПВТ можно отнести недостаточную эффективность, особенно у пациентов с 1 генотипом, и длительный курс лечения (при 1 генотипе – 24–48 недель, при 2 и 3 генотипах – 16–24 недели).

В 2011 г. Агентство по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (United States Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) одобрили для клинического применения препараты прямого противовирусного

действия – ингибиторы протеазы HCV – телапревир и боцепревир – для лечения хронического гепатита С у больных, инфицированных 1 генотипом HCV. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что у таких пациентов тройная терапия достоверно более эффективна по сравнению со стандартной ПВТ. Кроме того, тройная терапия – единственная альтернатива для пациентов с неэффективной предшествующей ПВТ.

Тройная терапия сложна как для пациента, так и для лечащего врача. От стандартной ПВТ тройную терапию отличают повышение эффективности лечения, сокращение сроков ПВТ, набор благоприятных предикторов УВО (до сегодняшнего дня продолжает уточняться), строгие правила отмены, при нарушении которых возникает риск развития резистентности к ингибиторам протеазы, риск лекарственных взаимодействий, дополнительные нежелательные явления. Главное преимущество тройной терапии – повышение эффективности и сокращение сроков ПВТ при использовании принципа «терапия по ответу». Результаты множества опубликованных РКИ демонстрируют увеличение частоты УВО в группах пациентов, не получавших ранее лечения. Кроме



того, частота УВО возрастала при неэффективности предшествующей терапии [2–5]. Основываясь на результатах РКИ II и III фазы применения боцепревира или теллапревира в схемах тройной терапии, можно судить о достоверном повышении УВО как минимум на 20–25% (табл. 1).

В ряде исследований выявлена зависимость УВО от полиморфизма гена IL28B и обозначен круг пациентов с заведомо низкой вероятностью достижения УВО. Так, среди представителей европеоидной расы частота УВО составила 69, 33 и 27% в группах генотипов CC, CT, TT соответственно, среди пациентов негроидной расы – 48, 15 и 13%. При анализе показателей пациентов, не получавших ранее лечения, выявлено существенное увеличение частоты УВО при тройной терапии в группах «неблагоприятного» варианта полиморфизма гена IL28B. В исследовании III фазы SPRINT-2 частота достижения УВО составила 80, 71 и 59% в группах генотипов CC, CT и TT, по результатам исследования ADVANCE – 90, 71 и 73% у пациентов с генотипами CC, CT, TT соответственно. Эти данные позволяют рекомендовать тройную терапию пациентам, ранее не получавшим лечения, в зависимости от наличия «неблагоприятного» варианта полиморфизма гена IL28B (табл. 2).

Данные исследований ADVANCE и SPRINT-2 демонстрируют снижение эффективности стандартной терапии по мере прогрессирования фиброза. Так, согласно результатам SPRINT-2, частота достижения УВО при стандартной терапии составила 38% [6], по данным ADVANCE – 49% при 0–2-й степени фиброза и 36% – при 3-й и 4-й степени. В то же время эффективность тройной терапии была существенно выше: у пациентов с выраженным фиброзом частота УВО при использовании боцепревира достигла 52% (рис. 1), теллапревира – 66% (рис. 2). Несмотря на различия в схемах применения, группы тройной терапии сопоставимы по эффективности. Частота достижения УВО достоверно вы-

Таблица 1. Эффективность боцепревира и теллапревира у пациентов, ранее не получавших лечения

| РКИ | Стандартная терапия: ПР48 | Боцепревир: ПР4Б28/44 | Теллапревир: Т12ПР24/48 |
|-------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------|
| ADVANCE | 44% | – | 75%* |
| PROVE-1, 2 | 41–46% | – | 61–69%* |
| SPRINT-1, 2 | 38% | 66–75%* | – |

* $p < 0,05$. Различия достоверны между группой стандартной терапии и группой тройной терапии теллапревиром/боцепревиrom.

ПР – стандартная терапия (П – ПЭГ-ИНФ-альфа, Р – рибавирин). Б – боцепревир. Т – теллапревир. 4, 12, 24, 28, 44 – недели терапии.

Таблица 2. Эффективность боцепревира и теллапревира в зависимости от полиморфизма гена IL28B у ранее не получавших лечения пациентов европеоидной расы (по результатам исследования ADVANCE)

| Генотип IL28B | Стандартная терапия: ПР48 | Боцепревир суммарно: ПР4Б28/44 | Теллапревир суммарно: Т12ПР24/48 |
|---------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| CC | 69% | 80–82% | 90% |
| CT | 33% | 65–71% | 71% |
| TT | 27% | 55–59% | 73% |

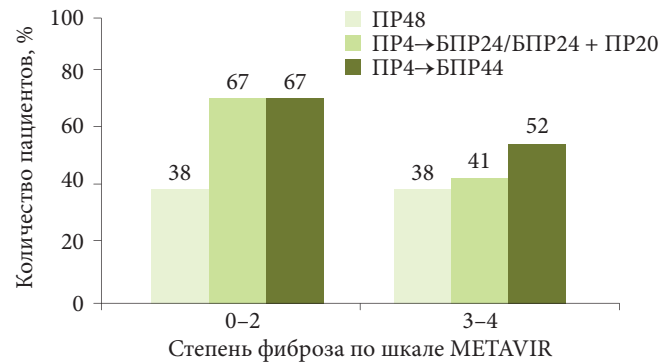
ПР – стандартная терапия (ПЭГ-ИНФ-альфа + рибавирин). Б – боцепревир. Т – теллапревир. 4, 12, 24, 28, 44, 48 – недели терапии.

ше по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших только ПЭГ-ИНФ-альфа и рибавирин.

Такая же закономерность прослеживается в группах с выраженным фиброзом у пациентов с неэффективной предшествующей ПВТ (нон-респондеры). Для обсуждения результатов исследований II и III фазы с применением препаратов боцепревира и теллапревира нон-респондеров целесообразно разделить на три группы:

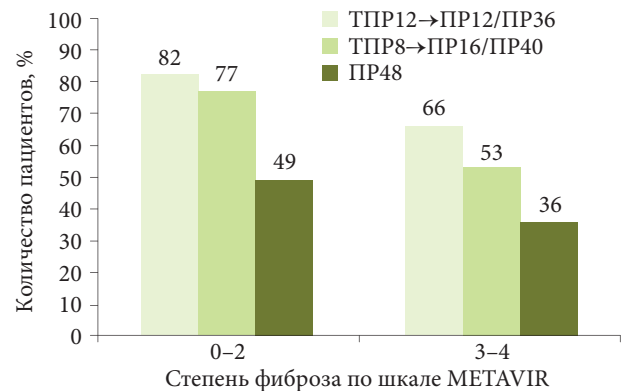
- первая – рецидив: неопределяемая HCV РНК по окончании стандартной терапии, но обнаружение HCV РНК в период наблюдения;
- вторая – частичный вирусологический ответ: при снижении вiremии на $2 \log_{10}$ и более в течение 12 недель терапии, но при этом неопределяемый уровень HCV РНК не достигнут;
- третья – нулевой ответ: при снижении HCV РНК менее $2 \log_{10}$ к 12-й неделе терапии.

В исследовании RESPOND-2 (рис. 3) продемонстрировано влияние исходной стадии фиброза на достижение УВО при двойной терапии. В группе сравнения (при двойной терапии) частота достижения УВО составила 13–23% в зависимости от варианта вирусологического ответа, при тройной терапии – 68% [7].



ПР – ПЭГ-ИНФ-альфа-2b 1,5 мкг/кг/нед. Р – рибавирин 800–1400 мг/сут. Б – боцепревир 800 мг 3 раза в сутки. 4, 20, 24, 44 – недели терапии.

Рис. 1. Частота устойчивого вирусологического ответа в зависимости от степени фиброза (по результатам исследования SPRINT-2)



Т – теллапревир 750 мг 3 р/сут. П – ПЭГ-ИНФ-альфа-2a 180 мкг/нед. Р – рибавирин 1000–1200 мг/сут. 8, 12, 16, 36, 40, 48 – недели терапии.

Рис. 2. Частота устойчивого вирусологического ответа в зависимости от степени фиброза (по результатам исследования ADVANCE)

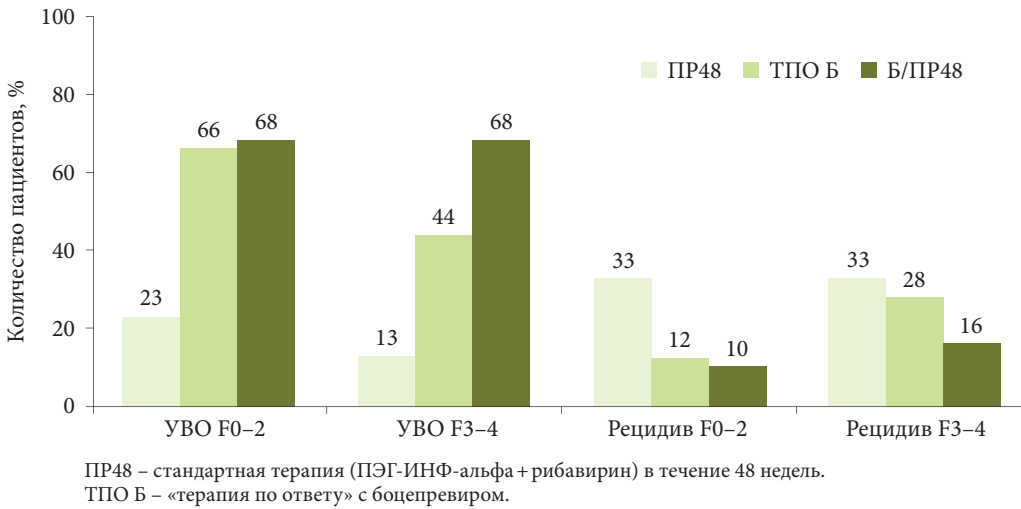


Рис. 3. Частота устойчивого вирусологического ответа и рецидива в зависимости от степени фиброза (по результатам исследования RESPOND-2)

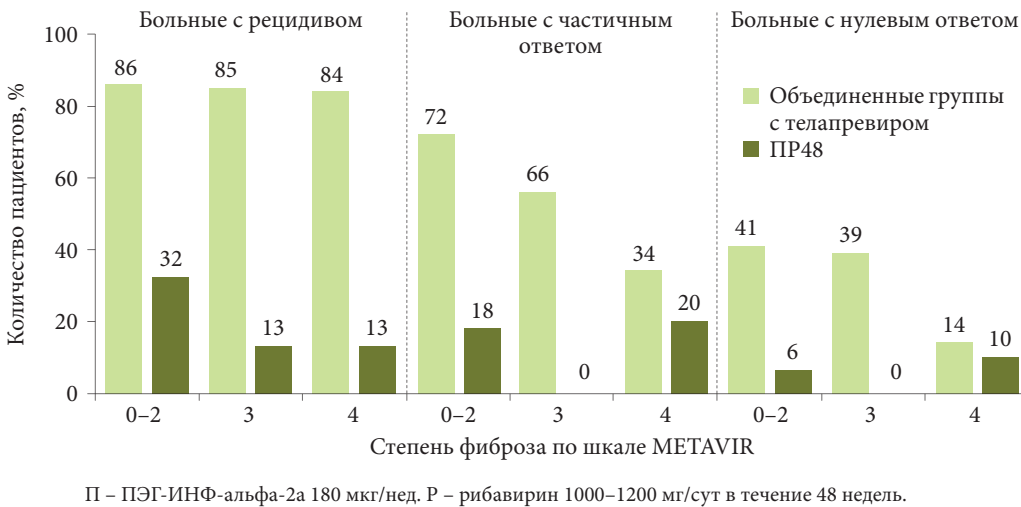


Рис. 4. Эффективность терапии в зависимости от степени фиброза (по результатам исследования REALIZE)

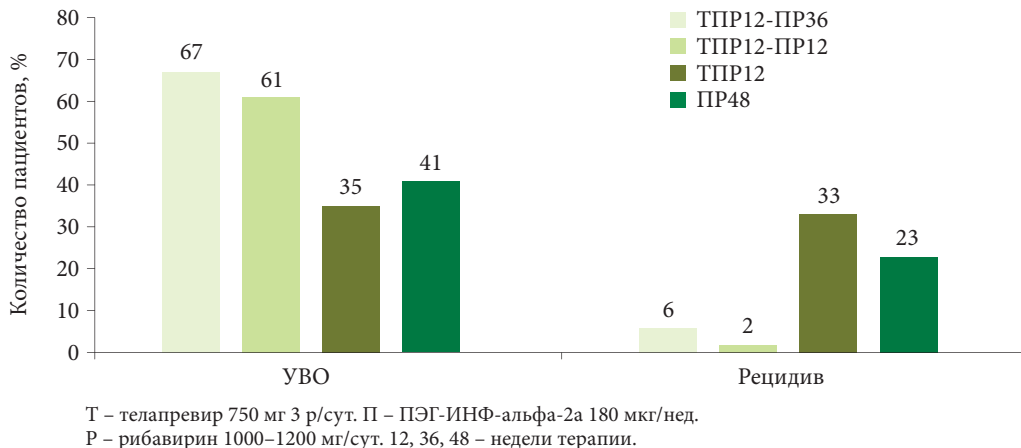


Рис. 5. Частота устойчивого вирусологического ответа и рецидива (по результатам исследования PROVE-1)

При анализе результатов исследования REALIZE (телапревир применяли в комбинации с ПЭГ-ИНФ-альфа и рибавирином) выявлена та же закономерность. Эффективность тройной терапии у больных с рецидивом при фиброзе 0–2-й, 3-й и 4-й степени составила 86, 85 и 84% соответственно. Меньшая эффективность отмечена в группах больных с частичным и нулевым ответом. Кроме того, при сравнении эффективности стандартной и тройной терапии установлена достоверная разница в частоте УВО у больных с частичным и нулевым ответом (рис. 4).

Важным теоретическим и практическим достижением стандартной терапии является обоснование принципа «терапии по ответу», что позволяет оптимизировать курс лечения, делая его более персонализированным и экономически выгодным. В РКИ II и III фазы тройной терапии также доказана возможность применения принципа «терапия по ответу», в результате чего у пациентов без цирроза печени появилась возможность не только увеличить частоту УВО, но и сократить курс лечения [8], что кроме всего прочего означает снижение и медикаментозной, и финансовой нагрузки на пациента.

В исследованиях PROVE-1 и PROVE-2 с применением телапревира продемонстрированы результаты в отношении достижения УВО в группах сокращенного курса на основе «терапии по ответу». Частота УВО в исследовании PROVE-1 достигла 67% в группе ПВТ в течение 48 недель и 61% в группе «терапии по ответу» в течение 24 недель (рис. 5). В исследовании PROVE-2 частота УВО составила 69 и 60% соответственно (рис. 6).

В исследовании III фазы SPRINT-2 показано, что эффективность «терапии по ответу» с боцепревирином при возможности сокращения курса лечения не уступала эффективности полного курса ПВТ. Результаты РКИ III фазы демонстрируют более высокую частоту УВО по сравнению со II фазой. Скорее всего это объяс-



няется эффективной коррекцией нежелательных явлений [9, 10, 11]. Результаты РКИ позволили составить четкие алгоритмы ведения пациентов при тройной терапии в зависимости от категории больных, наличия цирроза, вирусологического ответа.

Для терапии боцепревиrom обязательным условием является наличие вводной фазы (вводного периода). В связи с этим важно отметить несколько моментов.

Основная задача вводного периода – наметить группу пациентов, у которых стандартная ПВТ прогностически малоэффективна и которым требуется тройная терапия. Это позволит избежать необоснованных затрат на лечение и необязательной медикаментозной нагрузки в случае продолжения двойной терапии. Таким образом, можно говорить об использовании динамики снижения уровня HCV РНК после вводной фазы в качестве критерия прогнозирования достижения УВО и для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения (рис. 7 и 8).

При изменении вирусной нагрузки менее чем на $2 \log_{10}$ (а тем более – менее чем на $1 \log_{10}$) можно говорить о низкой чувствительности пациента к ПЭГ-ИНФ-альфа, что дает основания для продолжения ПВТ только в виде тройной терапии.

Вводный период позволяет оценить переносимость стандартной терапии, темпы развития анемии, несколько снизить агрессивность развития последней. Так, по результатам РКИ [12] отсутствие вводной фазы можно считать предиктором и фактором риска развития тяжелой анемии, а также анемии, требующей проведения гемотрансфузии.

Результаты исследований RESPOND-2 и PROVE-2 продемонстрировали, что вводный период при отсутствии снижения вирусемии можно использовать как ранний предиктор развития мутантных штаммов HCV, резистентных к проводимой терапии. В этом случае своевременная отмена ПВТ позволит избежать развития лекарственной резистентности.

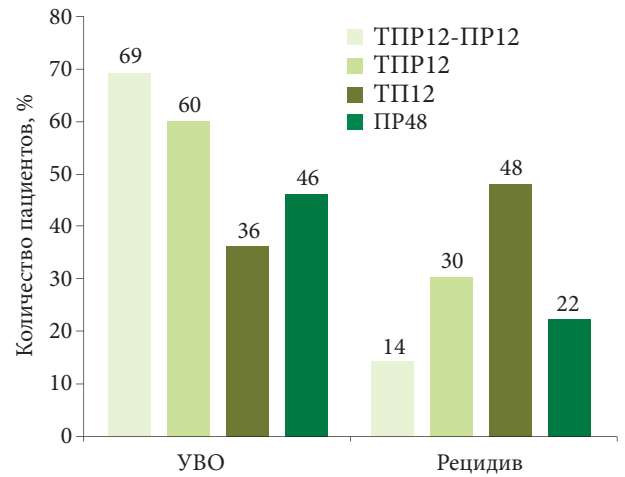
Перечислим схемы лечения с применением боцепревира в зависимости от категории пациентов.

Для пациентов, ранее не получавших лечения, по окончании 4 недель вводного периода дополнительно назначается боцепревиrom строго в сочетании со стандартной терапией ПЭГ-ИНФ-альфа и рибавирином:

- при отсутствии HCV РНК на 8-й и 24-й неделе терапии ее длительность составляет 28 недель;
- при наличии HCV РНК на 8-й неделе терапии и отсутствии на 24-й неделе тройная терапия продолжается 32 недели с последующим применением стандартной терапии ПЭГ-ИНФ-альфа и рибавирином в течение 12 недель.

Для нон-респондеров предусмотрен следующий алгоритм:

- при отсутствии HCV РНК после 8-й и 24-й недели для пациентов с рецидивом и частичным вирусологическим ответом продолжительность терапии составляет 32 недели;
- при наличии HCV РНК после 8 недель терапии и отсутствии после 24 недель тройная терапия продолжается 32 недели с последующим применением стандартной терапии ПЭГ-ИНФ-альфа и рибавирином в течение 12 недель.



T – теллапревир 750 мг 3 раза в сутки. П – ПЭГ-ИНФ-альфа-2а 180 мкг/нед. Р – рибавирин 1000–1200 мг/сут.

Рис. 6. Частота устойчивого вирусологического ответа и рецидива (по результатам исследования PROVE-2)

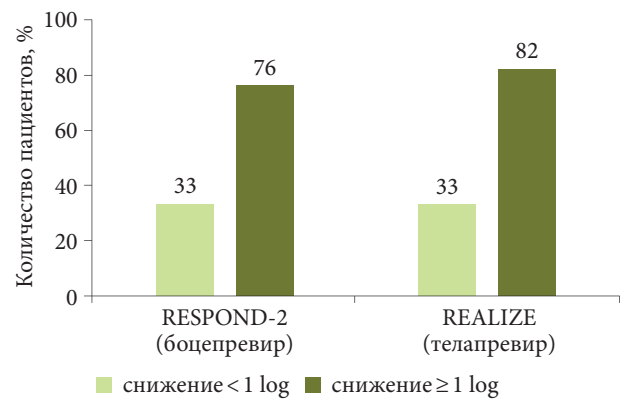
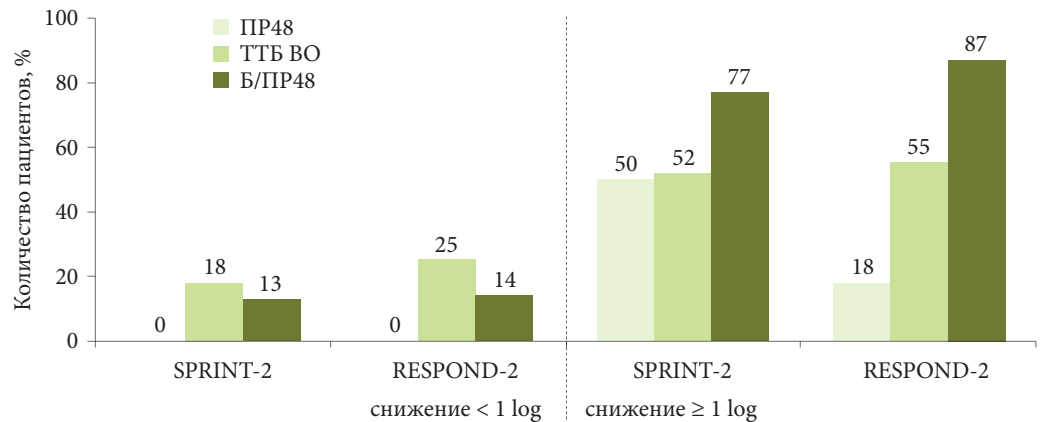


Рис. 7. Снижение HCV РНК после вводной фазы (4-я неделя терапии)



PP48 – стандартная терапия (ПЭГ-ИНФ-альфа + рибавирин) в течение 48 недель. TTB BO – тройная терапия с боцепревиrom в зависимости от вирусологического ответа. B/PP48 – тройная терапия с боцепревиrom в течение 48 недель.

Рис. 8. Частота устойчивого вирусологического ответа после вводного периода у пациентов с 3–4-й степенью фиброза по шкале METAVIR (по результатам клинических исследований SPRINT-2 и RESPOND-2)



Таблица 3. Длительность противовирусной терапии с применением боцепревира в зависимости от категории пациентов

| Пациенты | Вводная фаза | HCV РНК, 8-я неделя | HCV РНК, 24-я неделя | Тройная терапия: ПЭГ-ИНФ-альфа/рибавирин/боцепревир | Стандартная терапия: ПЭГ-ИНФ-альфа/рибавирин | Продолжительность терапии |
|---|--------------|---------------------|----------------------|---|--|---------------------------|
| Пациенты, ранее не получавшие лечения | 4 нед. | - | - | 24 нед. | - | 28 нед. |
| | 4 нед. | + | - | 32 нед. | 12 нед. | 48 нед. |
| Нон-респондеры: рецидив, частичный вирусологический ответ | 4 нед. | - | - | 32 нед. | - | 36 нед. |
| | 4 нед. | + | - | 32 нед. | 12 нед. | 48 нед. |
| Пациенты с циррозом печени | 4 нед. | - | - | 44 нед. | - | 48 нед. |

Таблица 4. Длительность противовирусной терапии с применением телапревира в зависимости от категории пациентов

| Пациенты | HCV РНК, 4-я неделя | HCV РНК, 12-я неделя | HCV РНК, 24-я неделя | Тройная терапия: ПЭГ-ИНФ-альфа/рибавирин/телапревир | Стандартная терапия: ПЭГ-ИНФ-альфа/рибавирин | Продолжительность терапии |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---|--|---------------------------|
| Не получавшие лечения пациенты | - | - | - | 12 нед. | 12 нед. | 24 нед. |
| | + | + | - | 12 нед. | 36 нед. | 48 нед. |
| Нон-респондеры | -/+ | -/+ | - | 12 нед. | 36 нед. | 48 нед. |
| Пациенты с циррозом печени | -/+ | -/+ | - | 12 нед. | 36 нед. | 48 нед. |

Таблица 5. Алгоритм преждевременного прекращения терапии

| Терапия | Боцепревир | Телапревир |
|-----------------|--|--|
| ПВТ | HCV РНК более 100 МЕ/мл на 12-й неделе терапии (8-я неделя тройной терапии с боцепревиrom) или HCV РНК определяется на 24-й неделе (20-я неделя тройной терапии) | HCV РНК более 1000 МЕ/мл после 4-й и 12-й недели тройной терапии HCV РНК в определяемом титре на 24-й неделе терапии |
| Тройная терапия | В случае вирусологического прорыва и/или увеличения вирусной нагрузки на 1 log ₁₀ ПВТ должна быть прекращена | В случае вирусологического прорыва и/или увеличения вирусологической нагрузки и терапия телапревиrom, и ПВТ в целом должны быть прекращены |

Для пациентов с циррозом печени длительность тройной терапии всегда составляет 48 недель (табл. 3).

РКИ с применением телапревира показали отсутствие достоверной разницы в достижении УВО у пациентов при наличии и отсутствии вводной фазы [13], что послужило поводом для одобрения телапревира к использованию в клинической практике без вводной фазы.

У пациентов, ранее не получавших лечения, телапревир назначается с первого дня терапии строго в сочетании со стандартной терапией ПЭГ-ИНФ-альфа и рибавирином длительностью 12 недель:

- при отсутствии вирусемии, HCV РНК(-), после 4-й и 12-й недели длительность терапии составляет 24 недели;

- при обнаружении вируса, HCV РНК(+), после 4-й или 12-й недели – 48 недель.

Для нон-респондеров (рецидив, частичный вирусологический ответ, нулевой ответ), как и для пациентов с циррозом печени, возможен единственный вариант назначения тройной терапии с телапревиrom – 12 недель, общая продолжительность ПВТ – 48 недель (табл. 4).

Важный момент: при проведении тройной терапии необходимо строго соблюдать правила отмены. Неэффективная тройная ПВТ с применением боцепревира должна быть вовремя остановлена, чтобы предотвратить формирование боцепревир-резистентных штаммов HCV. Если на 12-й неделе ПВТ (то есть на 8-й неделе

тройной терапии) уровень HCV РНК составляет более 100 МЕ/мл или на 24-й неделе ПВТ (то есть на 20-й неделе тройной терапии) не достигнута авиремия, лечение должно быть остановлено.

Что касается телапревира, лечение должно быть прекращено, если уровень HCV РНК превышает 1000 МЕ/мл после 4-й и/или 12-й недели тройной терапии, и при определяемом количестве HCV РНК на 24-й неделе ПВТ (табл. 5) [14].

Эти правила основаны на данных доказательной медицины, полученных в ходе многоцентровых РКИ. Наличие HCV РНК в указанных выше титрах свидетельствует о неэффективной ПВТ, продолжение которой не обосновано ни клинически, ни экономически. Кроме того, продолжение терапии может стать причиной возникновения резистентных штаммов, что показано в РКИ II и III фазы в группах с рецидивом и отсутствием вирусологического ответа.

К особенностям тройной терапии можно отнести риск развития нежелательных явлений, не характерных для стандартной ПВТ. К сожалению, в РКИ тройная терапия показала множество нежелательных явлений, которые,



вероятно, впоследствии станут ограничивать применение ингибиторов протеазы I поколения.

Исходя из изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Новые препараты для лечения хронического гепатита С – ингибиторы сериновой протеазы (боцепревил, телапревил) послужили основой для создания схем тройной терапии. Эффек-

тивность лечения у пациентов с I генотипом HCV заметно возросла.

2. Применение принципа «терапия по ответу» максимально обеспечивает индивидуальный подход при проведении ПВТ, что позволяет сократить длительность лечения, снизить медикаментозную нагрузку и экономические расходы.

3. Максимальная эффективность лечения достигается при использовании дифференцированного подхода к выполнению всех режимов ПВТ в зависимости от исходных данных пациента, при наличии знаний и навыков по диагностике и коррекции нежелательных явлений и соблюдении правил отмены тройной терапии. ☉

Литература

1. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 25. P. 2405–2416.
2. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.
3. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study [Abstract LB-2] // Hepatology. 2010. Vol. 52. 401A.
4. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 25. P. 2417–2428.
5. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9742. P. 705–716.
6. Zeuzem S., Asselah T., Angus P. et al. Efficacy of the protease inhibitor BI 201335, polymerase inhibitor BI 207127, and ribavirin in patients with chronic HCV infection // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. № 6. P. 2047–2055.
7. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1207–1217.
8. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. 2011. Vol. 55. № 2. P. 245–264.
9. Forestier N., Reesink H.W., Weegink C.J. et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C // Hepatology. 2007. Vol. 46. № 3. P. 640–648.
10. Kieffer T.L., Sarrazin C., Miller J.S. et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients // Hepatology. 2007. Vol. 46. № 3. P. 631–639.
11. Vierling J.M., Ralston R., Lawitz E.J. et al. Long-term outcomes following combination treatment with boceprevir plus Peg-Intron/ribavirin (P/R) in patients with chronic hepatitis C, genotype 1 (CHC-G1) // J. Hepatol. 2010. Vol. 52. № 1. S470.
12. Hezode C., Fontaine H., Dorival C. et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890 // J. Hepatol. 2013. Vol. 59. № 3. P. 434–441.
13. Zeuzem S., Sulkowski M.S., Zoulim F. et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: interim analysis of the EXTEND study // Hepatology. 2010. Vol. 52. № 1. 436A.
14. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 1014–1024.

Triple therapy for chronic hepatitis C: therapeutic advances

I.G. Bakulin, A.A. Varlamicheva

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Contact person: Igor Gennadyevich Bakulin, igbakulin@yandex.ru

Novel hepatitis C virus protease inhibitors telaprevir and boceprevir are now available for the management of hepatitis C genotype 1 patients in Russia. Marketing authorization was granted for telaprevir in December 2012, and for boceprevir in May 2013. Numerous randomized clinical studies of triple therapy have demonstrated improved efficacy and decreased duration of antiviral treatment.

Key words: protease inhibitors, triple therapy, telaprevir, boceprevir, sustained virological response

гастроэнтерология



Боцепревир в тройной терапии: от науки к практике

Хронический гепатит С (ХГС) – серьезное заболевание, приводящее к таким осложнениям, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Широкая распространенность вируса в популяции и летальность ассоциированных с ним заболеваний заставляют гепатологов постоянно искать новые, более эффективные подходы к лечению ХГС. В частности, сегодня активно обсуждается использование препарата нового поколения – боцепревира – ингибитора вирусной протеазы. Он появился сравнительно недавно, но уже доказал свою эффективность не только в исследованиях, но и в клинической практике. Эффективности и безопасности боцепревира, а также контролю нежелательных явлений, связанных с его применением в тройной терапии, были посвящены доклады, прозвучавшие в рамках 5-й Международной конференции «Белые ночи гепатологии – 2013» (Санкт-Петербург, 6 июня 2013 г.).



Профессор
В.А. Исаков

Сателлитный симпозиум начался с выступления Василия Андреевича ИСАКОВА, д.м.н., профессора, руководителя отделения гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН. Он рассказал о промежуточных результатах исследования эффективности и безопасности тройной терапии гепатита С. Помимо интерферона-альфа и рибавирина, уже давно признанных «золотым стандартом» в лечении хронического гепатита С (ХГС), в рамках тройной терапии пациенты принимали ингибитор вирусной протеазы – боцепревир. В рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом

Промежуточные результаты эффективности и безопасности боцепревира в России

двойном слепом исследовании пациенты получали боцепревир в комбинации с ПегИнтроном и рибавирином. В исследовании участвовали 237 больных ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса. Среди пациентов были те, кто ранее не лечился от ХГС, а также те, кто имел неудачный опыт терапии. Все пациенты были рандомизированы в пропорции 2:1 и распределены в экспериментальную и контрольную группы. Стратификация участников исследования проводилась по двум показателям – генотипу IL28B (СС-аллель и не СС-аллель соответственно) и наличию предыдущей терапии. Первичная конечная точка эффективности была определена как достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 24 недели после окончания терапии. Промежуточный анализ данных был проведен, когда все пациенты завершили по крайней мере 8-недельную терапию или прекратили лечение в этот период. 8-недельный период был выбран не случайно: именно УВО после

8 недель терапии служит хорошим предиктором УВО после 24 недель терапии.

Все пациенты стали получать Пег-Интрон в дозе 1,5 мкг/кг 1 р/нед и рибавирин в дозе 800–1400 мг/сут за 4 недели до начала курса боцепревира или плацебо. Продолжительность лечения в экспериментальной группе определялась дизайном исследования и зависела от двух факторов – наличия у пациентов неудачного опыта предыдущей терапии и достижения УВО после 8 недель лечения (рис. 1).

Если вирусная нагрузка определялась после 12 недель (у пациентов, ранее получавших терапию) или 24 недель (у пациентов, в отношении которых терапия не проводилась), лечение прекращалось. Такое правило действовало в экспериментальной группе. Сказанное распространялось и на контрольную группу, но пациенты, не достигшие УВО на 12-й или 24-й неделе, переходили в так называемую перекрестную группу и получали тройную терапию согласно дизайну исследования (рис. 2).

Сателлитный симпозиум компании MSD

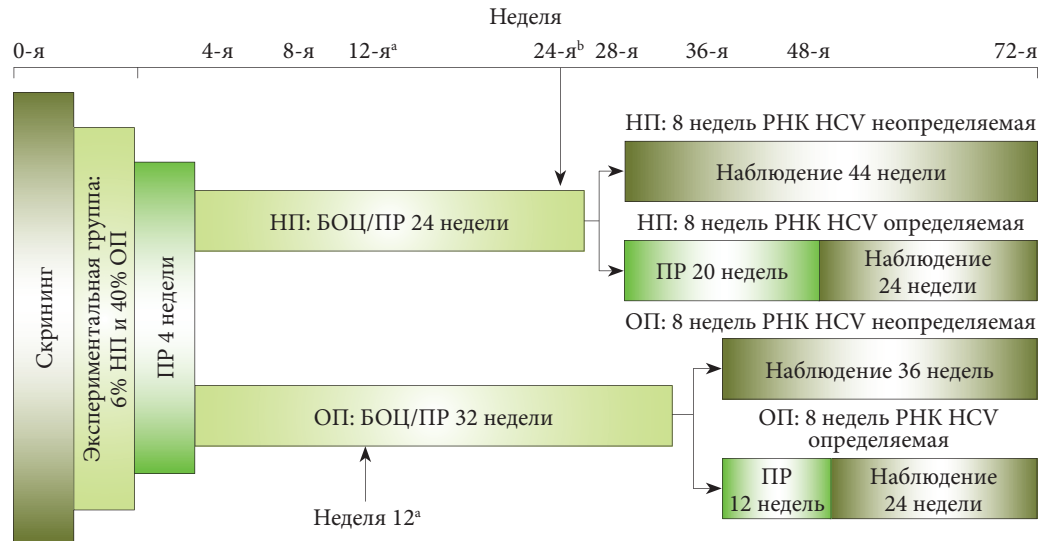
В ходе исследования был проведен однократный промежуточный анализ данных, когда все пациенты либо завершили первые 8 недель лечения, либо перестали участвовать в исследовании. Для промежуточного анализа были выбраны следующие точки:

- доля пациентов с неопределяемой РНК HCV через 8 недель лечения;
- доля пациентов с неопределяемой РНК HCV через 4 и 6 недель лечения;
- снижение log₁₀ вирусной нагрузки через 4, 6 и 8 недель лечения;
- безопасность терапии.

Демографические параметры и характеристики заболевания пациентов, включенных в российское исследование, существенно отличались от аналогичных показателей зарубежных регистрационных исследований боцепревира SPRINT-2 и RESPOND-2. Например, среди российских пациентов доля инфицирования вирусом генотипа 1b составила 98,3%, а среди зарубежных – только 34,9%. Разумеется, различия между российской и зарубежной выборками внесли свой вклад в результаты работы российских исследователей (табл. 1).

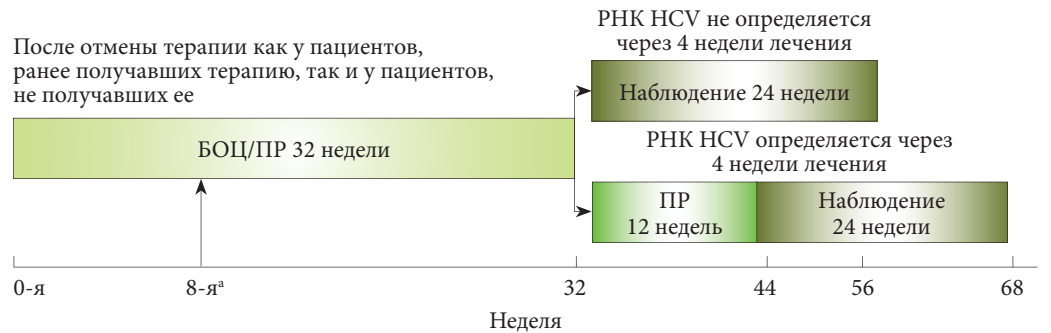
Интерес вызывает различие частоты раннего вирусологического ответа в экспериментальной и контрольной группах. На рис. 3 видно, что после 4 недель терапии различие недостоверно, но по мере продолжения лечения тройная терапия становилась значительно эффективнее.

Тем не менее, как показал последующий анализ данных, частота вирусологического ответа зависела не только от того, какие препараты назначались, но и от генотипа IL28B, а также от опыта предыдущего лечения. Так, пациенты с СС-аллелью, не получавшие ранее терапии, отвечали на лечение в 100% случаев в обеих группах, а пациенты с отличным от СС генотипом IL28B достигали вирусологического ответа на 8-й неделе в 85,4% случаев в экспериментальной группе и только в 32,8% слу-



НП – пациенты, не получавшие терапии. ОП – пациенты с неудачным опытом терапии. БОЦ – боцепревир. ПР – ПегИнтрон + рибавирин.
^а: правило отмены терапии через 12 недель для пациентов, получавших ранее терапию в экспериментальной группе; пациенты прекращали терапию, если вирусная нагрузка оказывалась определяемой через 12 недель терапии.
^б: правило отмены терапии через 24 недели для пациентов, не получавших ранее терапию, в экспериментальной группе; пациенты прекращали терапию, если вирусная нагрузка оказывалась определяемой через 24 недели терапии.

Рис. 1. Дизайн исследования в экспериментальной группе



БОЦ – боцепревир. ПР – ПегИнтрон + рибавирин.
^а: правило отмены терапии через 12 недель для пациентов, получавших ранее терапию в экспериментальной группе; пациенты прекращали терапию, если вирусная нагрузка оказывалась определяемой через 12 недель терапии.

Рис. 2. Дизайн исследования в перекрестной группе

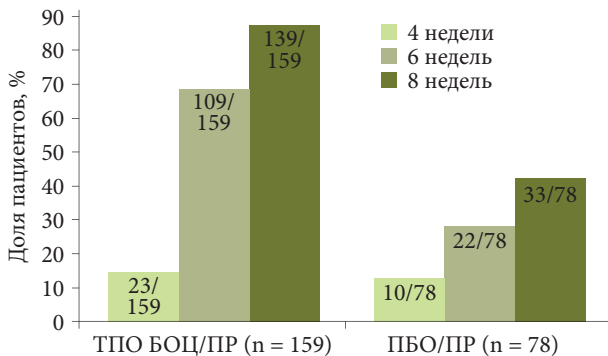
Таблица 1. Доля пациентов (%) с неопределяемой РНК HCV через 8 недель лечения в российском исследовании (в скобках приведены данные исследований SPRINT-2 и RESPOND-2)

| Показатель | БОЦ/ПР (n=159) | ПБО/ПР (n=78) | Дельта |
|--------------------|----------------|---------------|-------------|
| 8 недель лечения | 87,4 (54,6) | 42,3 (14,9) | 45,6 (39,7) |
| НП (61%) | 90,7 (56,1) | 47,9 (16,5) | 42,8 (39,6) |
| ОП (39%) | 82,3 (48,9) | 33,3 (8,8) | 49 (40) |
| НП СС-аллель (13%) | 100 (88,6) | 100 (37,5) | 0 (51,1) |
| ОП СС-аллель (1%) | 100 (76) | 0/0 (15,4) | - (60,6) |

БОЦ – боцепревир. ПР – ПегИнтрон + рибавирин. ПБО – плацебо.
 НП – пациенты, не получавшие терапии. ОП – пациенты с неудачным опытом терапии.



5-я Международная конференция «Белые ночи гепатологии – 2013»



ТПО – терапия по ответу. БОЦ – боцепревир.
ПР – ПегИнtron + рибавирин. ПБО – плацебо.

Рис. 3. Частота вирусологического ответа с неопределяемой РНК HCV через 4, 6 и 8 недель лечения

чаев – в контрольной. Важно и то, что у пациентов с отличным от СС генотипом, не получавших ранее терапии, ответ на применение боцепревира в сочетании с ПегИнтроном и рибавирином наблюдался в 88,3% случаев, а у больных, уже имевших неудачный опыт терапии, – в 81,7% случаев (в группе плацебо данные показатели составили 32,4 и 33,3% соответственно). Кроме того, для промежуточного анализа были отобраны данные по частоте развития некоторых нежелательных явлений (НЯ). Россий-

ские показатели значительно отличались от зарубежных как в положительную, так и в отрицательную сторону. Частота развития лейкопении у российских пациентов из экспериментальной группы составила 31,4%. Аналогичный показатель в комбинированных результатах SPRINT-2 и RESPOND-2 составил всего 8,7%. Диарея, напротив, у российских больных развивалась значительно реже, чем у зарубежных, и была зарегистрирована в 9,4 и 24,5% случаев соответственно. Российским пациентам сравнительно редко назначался Эритропоэтин: в экспериментальной группе на момент проведения промежуточного анализа – в 8,2% случаев, в контрольной – в 6,4% (в исследовании SPRINT-2 этот показатель составил 43 и 24% соответственно).

Как показали результаты промежуточного анализа, НЯ, связанные с терапией, наблюдались часто как у пациентов, получавших тройную терапию (95,6% случаев), так и у больных, принимавших ПегИнtron, рибавирин и плацебо (84,6%). Частота НЯ, приводящая к отмене терапии, составила 3,1% в экспериментальной и 1,3%

в контрольной группе, а частота НЯ, приведшая к модификации терапии, – 45,9 и 16,7% случаев соответственно. Впрочем, отмена терапии не всегда была связана с препаратом, поскольку причиной прекращения лечения могла стать транзиторная ишемическая атака или протрузия межпозвоночного диска. Летальных случаев в ходе исследования зарегистрировано не было.

В целом результаты промежуточного анализа российского исследования эффективности и безопасности боцепревира показали, что частота ответа в группе, принимавшей боцепревир, после 8 недель терапии была достоверно выше, чем в группе плацебо (87,4% против 42,3%, $p < 0,001$). Выявленные различия между данными российского исследования и данными исследований III фазы объясняются разницей в демографических параметрах и характеристиках заболевания. Однако разница в эффективности между группами терапии во всех исследованиях одинакова. Что касается профиля безопасности пациентов в российском исследовании, он схож с таковым в предыдущих зарубежных исследованиях.



Профессор
М. Манн

Практический контроль побочных явлений при использовании тройной терапии с боцепревиром

школа Ганновера, Германия), создание новых препаратов для лечения хронического гепатита С, ингибиторов вирусной протеазы, открыло новую эру в лечении заболевания. Включение препаратов прямого действия в стандартные схемы лечения позволило увеличить частоту УВО и снизить число резистентных мутаций вируса. В то же время использование новых схем лечения нередко сопровождается ростом НЯ, что негативно сказывается на приверженности больных терапии. Доказано, что

пациенты, получавшие 80% и более рекомендованного количества боцепревира, достигали УВО в 69,8% случаев. Если порог 80% перешагнуть не удавалось, УВО регистрировался лишь в 49,6% случаев¹. Нетрудно предположить, что последствия НЯ и снижения комплаентности в конечном итоге влияют на жизненный прогноз больных, что ставит задачу коррекции НЯ в разряд первостепенных. НЯ, развивающиеся на фоне применения тройной терапии ХГС, можно разделить на две группы:

Как отметил профессор Майкл МАННС (департамент гастроэнтерологии, гепатологии и эндокринологии, Медицинская

¹ Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.

Сателлитный симпозиум компании MSD

- хорошо знакомые инфекционистам побочные эффекты от использования интерферона и рибавирина;
- специфические НЯ, вызванные приемом ингибиторов вирусной протеазы.

К первой группе можно отнести гриппоподобные симптомы, депрессию и подавление функции костного мозга. Что касается второй группы, это, как правило, такие явления, как тошнота, диарея, нейтропения, анемия и увеличение риска развития инфекционных заболеваний. Существуют и специфические НЯ, относящиеся к конкретному препарату. Так, на фоне применения телупревира нередко появляются сыпь и анарктальный дискомфорт, а использование боцепревира приводит к извращению вкуса.

Одно из самых серьезных НЯ, связанных с приемом ингибиторов вирусной протеазы, – анемия. В исследованиях III фазы она развивалась у 49% пациентов, получавших тройную терапию, что в 1,7 раза больше, чем у пациентов, принимавших только интерферон и рибавирин. У 3% пациентов наблюдалась анемия 3-й стадии, 1% больных прекратили лечение ингибиторами протеазы в связи с анемией, 2% понадобилось переливание крови.

Как показали результаты исследований, в реальной клинической практике анемия развивалась достаточно часто: у 22,6% больных, получавших тройную терапию с боцепревиrom, наблюдалась анемия 2-й степени, а у 10,1% – 3–4-й степени. Потребность в Эритропоэтине возникала у 66% больных, гемотрансфузии проводились 10,7% пациентов².

Основные подходы к коррекции анемии сводятся либо к элиминации триггерных факторов (в частности, к уменьшению дозы препарата, вызывающего анемию), либо к возмещению гемоглобина с помощью Эритропоэтина и гемотрансфузий. Однако эффективность применения гемотрансфузий ограничена рядом факторов. Во-первых, переливание крови сопряжено с рисками передачи трансмиссионных заболеваний. Во-вторых, в определенных ситуациях пациентов приходится госпитализировать. И наконец, в-третьих, не следует забывать, что переливание крови дает лишь временный эффект. Прибегать к данной процедуре целесообразно только в случае выраженной анемии (уровень гемоглобина < 8,5 г/дл) или тяжелой симптоматики.

Использование Эритропоэтина также сопряжено с рядом сложностей. Сообщения о тяжелых НЯ при терапии ХГС отсутствуют. Однако известно, что Эритропоэтин способен вызывать артериальную гипертензию, тромбоэмболию, выработку антител к эндогенному Эритропоэтину и снижать процент выживаемости онкологических больных. Кроме того, Эритропоэтин – весьма дорогостоящий препарат.

Снизить дозу ингибиторов вирусной протеазы невозможно, но можно уменьшить дозу рибавирина. Сопряжено ли последнее с сокращением частоты достижения УВО? Ответ на этот вопрос удалось получить благодаря международному открытому исследованию сравнения снижения дозы рибавирина с применением Эритропоэтина³. Как показали результаты исследования, обе стратегии борьбы

Согласно имеющимся данным, сокращение дозы интерферона незначительно уменьшает частоту устойчивого вирусологического ответа, но достоверно снижает риск развития анемии, что подтверждает целесообразность его применения в сложных случаях.

с анемией сопоставимо эффективны в плане достижения УВО. На фоне применения Эритропоэтина процент УВО был несколько выше, но его использование сопровождалось НЯ и дополнительным повышением стоимости лечения. Пациенты, страдавшие от анемии во время терапии, достигали УВО достоверно реже. Именно поэтому борьба с анемией, развивающейся на фоне лечения ХГС, – чрезвычайно важная задача.

Не следует забывать, что интерферон, третий препарат, входящий в «золотой стандарт» лечения ХГС, также способен спровоцировать развитие анемии. Однако оптимальная доза интерферона для тройной терапии пока не определена. В то же время имеются данные, согласно которым сокращение дозы интерферона незначительно уменьшает частоту УВО, но достоверно снижает риск развития анемии⁴, что подтверждает целесообразность его применения в сложных случаях (рис. 4).

В общем виде стратегия управления анемией выглядит так: при уровне гемоглобина < 10 г/дл или его быстром снижении в начале

² Hezode C., Dorival C., Zoulim F. et al. Safety of Telaprevir or Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa/Ribavirin, in Cirrhotic Non Responders. First Results of the French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC) // 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, April 18–22, 2012.

³ Poordad F.F., Lawitz E.J., Reddy K.R. et al. A Randomized Trial Comparing Ribavirin Dose Reduction versus Erythropoietin for Anemia Management in Previously Untreated Patients with Chronic Hepatitis C Receiving Boceprevir plus Peginterferon/Riba // 47th International Liver Congress (EASL 2012). Barcelona, April 18–22, 2012.

⁴ McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 6. P. 580–593.

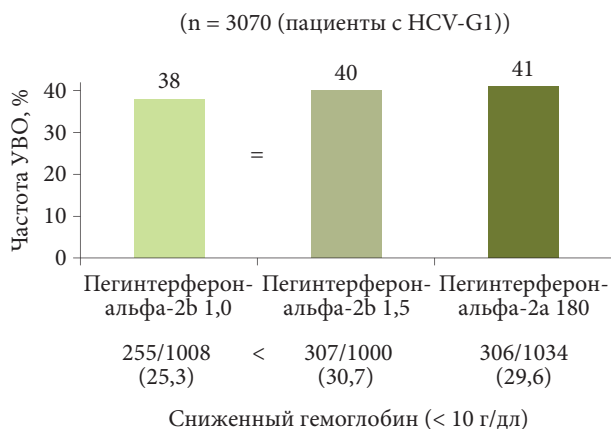


Рис. 4. Роль интерферона в терапии анемии

Приверженность пациентов терапии – важный прогностический фактор достижения устойчивого вирусологического ответа. Но достичь хорошего комплаенса можно только при тщательном наблюдении и грамотной коррекции возникающих нежелательных явлений.

лечения необходимо задуматься о сокращении дозы рибавирина. В более сложных ситуациях можно уменьшить дозу интерферона или назначить Эритропоэтин. Отмена рибавирина (или ингибитора вирусной протеазы) и переливание крови назначаются только тем больным, у которых уровень гемоглобина < 8,5 г/дл.

Нейтропения развивается на фоне лечения ХГС. Так, в исследовании CUPIC нейтропения 3-й степени (500–1000 нейтрофилов на 1 мкл крови) наблюдалась у 4,4% пациентов, получавших боцепревир, а нейтропения 4-й степени (< 500 нейтрофилов на 1 мкл крови) – у 0,6%. Инфекции отмечались у 2,5% пациентов, причем связи между нейтропенией и развитием инфекций установлено не было.

Если количество нейтрофилов меньше 750 на 1 мкл крови, необходимо снизить дозу интерферонов. Когда этот показатель снижается до 500, интерфероны отменяют. В определенных ситуациях пациентам назначают курс G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).

37% пациентов, получавших боцепревир, жаловались на извращение

вкуса. Специфического решения данной проблемы пока не существует, но известно, что подобные НЯ полностью обратимы: наиболее длительный период извращения вкуса составил всего 44 недели.

Еще одна проблема, возникающая при использовании новых противовирусных препаратов, заключается в том, что оба ингибитора протеазы метаболизируются через систему цитохрома P450 3A4, что иногда приводит к нежелательным лекарственным взаимодействиям⁵ с антиретровирусными и иммуносупрессивными препаратами, а также с некоторыми растениями, широко используемыми в народной медицине.

Завершая выступление, профессор М. Маннс еще раз подчеркнул, что приверженность пациентов терапии – важный прогностический фактор достижения УВО. Но достичь хорошего комплаенса можно только при тщательном наблюдении и грамотной коррекции возникающих НЯ. Особое внимание необходимо уделять тем пациентам, которые начинают терапию, поскольку анемия возникает в первые 4 недели приема препаратов.

Применение боцепревира: от исследований к реальной клинической практике



Профессор
К.В. Жданов

По словам Константина Валерьевича ЖДАНОВА, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой инфекционных болезней Военно-медицинской

академии им. С.М. Кирова, эффективность и безопасность боцепревира оценивалась во многих клинических исследованиях, в частности в исследованиях III фазы (SPRINT-2, RESPOND-2, PEG2a, PROVIDE, Anemia Management Study). В ходе этих исследований был собран огромный объем информации по таким важным вопросам, как вероятность достижения УВО в зависимости от генотипа IL28B и стадии фиброза, а также эффективность терапии в зависимости от наличия вводной фазы лечения – периода, когда

пациент получает комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Было установлено, что вводная фаза повышает вероятность достижения быстрого вирусологического ответа (БВО), который в свою очередь является достоверным предиктором УВО (рис. 5).

Более того, предиктором УВО может служить выраженность ответа на лечение в конце вводной фазы: пациенты, у которых снижение уровня вирусной РНК превышало \log_{10} , достигали УВО значительно чаще. Важно, что это утверждение

⁵ Подробнее о лекарственном взаимодействии препаратов при лечении ХГС см. на сайте www.hep-druginteractions.org.

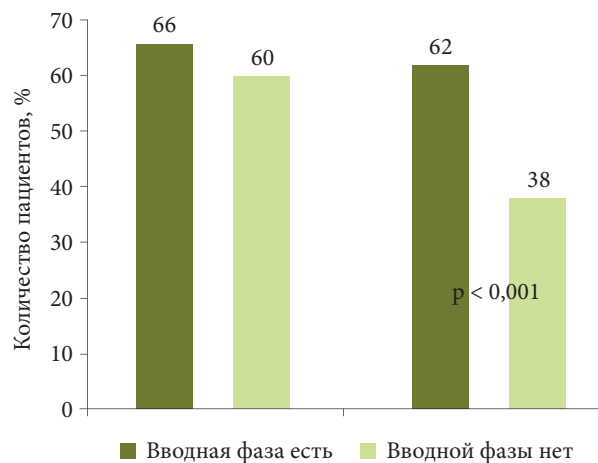
Сателлитный симпозиум компании MSD

справедливо для пациентов с различными генотипами IL28B⁶. Эффективность нового подхода к лечению ХГС у тяжелых больных была наглядно продемонстрирована в исследовании RESPOND-2: УВО достигли 87% пациентов с циррозом печени из тех, кто показал выраженный ответ (снижение уровня вирусной РНК > log₁₀) на терапию в конце вводной фазы терапии. И напротив: снижение РНК < 3 log на 8-й неделе двойной терапии можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак. В исследованиях RESPOND-2 и SPRINT-2 пациентов, достигших УВО после добавления боцепревира, не было. В исследованиях, посвященных изучению эффективности и безопасности боцепревира, особое внимание уделялось наиболее сложной группе больных – пациентам, инфицированным вирусом 1 генотипа, у которых уже развился цирроз печени. Даже у таких больных с фиброзом F4 по шкале METAVIR УВО на фоне приема боцепревира был зарегистрирован в 55% случаев (в группе, получавшей только интерферон и рибавирин, УВО

наблюдался лишь в 17% случаев). Пациентам с циррозом печени и степенью фиброза 0–2 УВО благодаря применению боцепревира удавалось достичь в 66% случаев (в группе плацебо этот показатель составлял 28%).

В ходе исследований изучалась не только эффективность, но и безопасность боцепревира. В частности, анализировалась частота развития НЯ. Даже у больных с циррозом печени серьезные НЯ встречались относительно редко – в 12–18% случаев. Наблюдались изменение дозы вследствие НЯ или анемии, инфекции, снижение уровня гемоглобина < 10 г/дл, наличие 2–3-й степени тромбоцитопении, 3–4-й степени нейтропении⁷ (табл. 2).

Хотя регистрационные исследования эффективности и безопасности боцепревира позволили собрать большой объем информации, особый интерес для врачей представляют данные, касающиеся применения препарата на практике. Эти данные уже доступны. Например, был проведен промежуточный анализ результатов длительного наблюдательного исследования по-



УВО – устойчивый вирусологический ответ.
БВО – быстрый вирусологический ответ.

Рис. 5. Зависимость достижения БВО и УВО от наличия вводной фазы лечения

следовательно включавшихся в него пациентов в академических и общественных медицинских центрах Северной Америки⁸. Работа еще не завершена, но промежуточные показатели свидетельствуют о том, что эффективность боцепревира в реальной жизни сравнима с результатами регистрационного исследования только у первичных

Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений (%) у пациентов с циррозом печени, инфицированных вирусом 1 генотипа, в зависимости от степени фиброза (F)

| События | Боцепревив + интерферон + рибавирин | | | Интерферон + рибавирин | | |
|---------------------|-------------------------------------|----|----|------------------------|----|----|
| | F0-2 | F3 | F4 | F0-2 | F3 | F4 |
| Серьезные НЯ | 12 | 12 | 18 | 8 | 14 | 6 |
| Коррекция дозы | | | | | | |
| ■ из-за НЯ | 39 | 40 | 43 | 22 | 23 | 41 |
| ■ вследствие анемии | 25 | 27 | 32 | 13 | 5 | 16 |
| Прекращение | | | | | | |
| ■ из-за НЯ | 14 | 15 | 16 | 14 | 5 | 3 |
| ■ вследствие анемии | 2 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Гемотрансфузии | 2 | 7 | 7 | < 1 | 0 | 0 |
| Жизнеугрожающие НЯ | 2 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Смерть | < 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |

⁶ Poordad F, Bronowicki J.P., Gordon S.C. et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. № 3. P. 608–618.

⁷ Manns M., Vierling J.M., Bacon B.R. et al. High sustained viral response at 12- and 24-week follow-up of MK-5172 with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin (PR) in HCV genotype 1 treatment-naïve non-cirrhotic patient // 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2013). Amsterdam. April 24–28, 2013.

⁸ Fried M.W., Reddy K.R., Di Bisceglie A.M. et al. HCV-TARGET: a longitudinal, observational study of North American patients with chronic hepatitis C (HCV) treated with boceprevir or telaprevir // 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April 24–28, 2013, Amsterdam, Netherlands.



5-я Международная конференция «Белые ночи гепатологии – 2013»

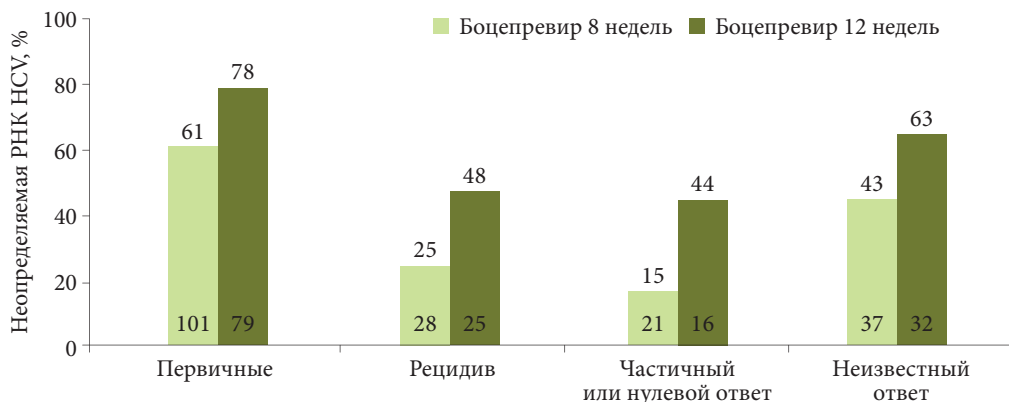


Рис. 6. Зависимость вирусологического ответа от предыдущего опыта терапии

Использование боцепревира позволило существенно увеличить процент пациентов с хроническим гепатитом С, достигших устойчивого вирусологического ответа. В регистрационных исследованиях препарат многократно демонстрировал эффективность даже у трудных пациентов.

пациентов (рис. 6). Что касается безопасности препарата, она оценивается достаточно высоко: серьезные НЯ были зарегистрированы лишь у 8% пациентов. Значимые результаты были получены и в ходе французского исследования CUPIC, в котором изучались эффективность и безопасность

тройной терапии с использованием теллапревира или боцепревира у 485 пациентов с циррозом печени и неудачной предыдущей двойной терапией. В исследование были включены сложные пациенты. Средний возраст участников исследования составил 57 лет, около 90% пациентов были инфицированы вирусом 1 генотипа, более чем у 60% больных уровень РНК-вируса в крови превышал 800 000 МЕ/мл. В среднем УВО12 удалось достичь 41% пациентов, получавших боцепревир. В группе пациентов с рецидивом в анамнезе этот показатель составил 51%, среди тех, кто продемонстрировал частичный ответ на терапию, – 40%, а в группе с нулевым ответом в анамнезе – 11%. Эти показатели несколько ниже тех, которые были достигнуты в ходе клинических исследований.

Заключение

Использование боцепревира позволило существенно увеличить процент пациентов с ХГС, достигших УВО. В регистрационных исследованиях препарат многократно демонстрировал эффективность даже у трудных пациентов (с циррозом печени и 3–4-й степе-

ню фиброза, инфицированных вирусом 1 генотипа, с аллелью IL28B, отличной от СС, и т.д.). Для успешного использования боцепревира в реальной клинической практике необходимо соблюдать ряд условий, в частности своевременно корректировать НЯ, развивающиеся на

Кроме того, была проанализирована вероятность достижения УВО12 в зависимости от таких факторов, как генотип вируса, исходный уровень виремии, снижение уровня вирусной РНК после 4 недель терапии и БВО на 4-й неделе. Полученные данные позволяют говорить о персонализации терапии, в частности об изменении продолжительности и структуры курса лечения в зависимости от индивидуальных характеристик пациента – ответа на лечение после 4-й и 8-й недели терапии. Инструкцией к применению препарата определены еще 2 контрольные точки – после 12-й и 24-й недели лечения. Сохранение высокого уровня вирусной РНК после 12 недель лечения и положительный результат качественного теста после 24 недель служат основанием для прекращения курса лечения в связи с неэффективностью. Пока не разработаны однозначные алгоритмы ведения пациентов с циррозом печени, инфицированных 1 генотипом вируса, при снижении уровня вирусной РНК < 1 log после 4 недель вводной фазы в сочетании с определяемой (но менее 100 МЕ/мл) РНК на 8-й неделе после добавления боцепревира. В целом ожидаемый эффект от тройной терапии с боцепревиrom должен быть соотнесен с риском тяжелых НЯ у пациентов с циррозом печени, особенно при нулевом ответе на предыдущую терапию и снижении уровня вирусной РНК < 1 log после вводной фазы⁹.

фоне тройной терапии, и постоянно анализировать прогностические факторы, указывающие на оптимальную длительность терапии и целесообразность ее продолжения. Выполнение всех перечисленных условий позволяет добиваться УВО даже у пациентов, ранее не ответивших на терапию интерфероном и рибавирином или ответивших на нее частично. ©

⁹ Maasoumy B., Manns M.P. Optimal treatment with boceprevir for chronic HCV infection // Liver Int. 2013. № 33. Suppl. 1. P. 14–22.

18-20 НОЯБРЯ 2013
ГК «РЭДИССОН
СЛАВЯНСКАЯ»
МОСКВА



**ВСЕРОССИЙСКИЙ
ФОРУМ
РУКОВОДИТЕЛЕЙ
УЧРЕЖДЕНИЙ
СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Здесь получают знания
для эффективного управления

Организатор



Открытый Диалог
Знания для эффективного управления

тел.: (495) 287-88-77
www.od-group.ru
education@od-group.ru

Партнеры

eventvision



forum-zdrav.ru

ВИКТРЕЛИС
боцепревир, MSD



Искусство побеждать!

В борьбе против хронического гепатита С первого генотипа¹⁻³



ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИКТРЕЛИСА® в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином

Краткая информация по применению препарата ВИКТРЕЛИС®

ВИКТРЕЛИС (боцепревир) – ингибитор NS3 протеазы вируса гепатита С (ВГС). Боцепревир ковалентно, но обратимо связывается с альфа-кетоамидной функциональной группой активного центра сериновой протеазы NS3 (Ser139), что приводит к ингибированию репликации вируса в инфицированных вирусом гепатита С клетках-хозяина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИКТРЕЛИС показан для лечения хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином у взрослых пациентов (18 лет и старше) с компенсированным заболеванием печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, либо пациентам, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь. Рекомендуемая доза препарата Виктрелис® составляет 800 мг внутрь три раза в день вместе с приемом пищи. Максимальная суточная доза препарата Виктрелис® составляет 2400 мг.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к боцепревиру или любому другому компоненту препарата; аутоиммунный гепатит; печеночная недостаточность [функциональный класс В и С по системе Чайлд-Пью более 6 баллов]; комбинированное применение лекарственных препаратов, клиренс которых опосредован действием изоферментов СУР3А4/5 и для которых повышенные плазменные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни побочными реакциями; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); беременность.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Сообщалось о случаях развития анемии при лечении пегинтерфероном альфа/рибавирином. В ходе клинических исследований фаз II и III концентрация нейтрофилов составила менее 0,5 x 10⁹ клеток/л у 7% пациентов, получавших лечение комбинацией препарата Виктрелис® с пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с 4 % пациентов, получавших лечение только пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Виктрелис® у пациентов, принимающих препараты, содержащие дроспиренон, и пациентов, принимающих калиевые диуретики умеренного действия, поскольку возможен риск развития гиперкалиемии. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов контрацепции. Не рекомендуется одновременное применение препарата Виктрелис® с сильными индукторами изофермента СУР3А4 (рифампицином, карбамазепином, фенobarбиталом и фенитоном). Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, врожденная лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, не следует принимать препарат Виктрелис®.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Наиболее частыми нежелательными реакциями были повышенная утомляемость, анемия, тошнота, головная боль и дисгевзия. Наиболее распространенной причиной снижения доз препаратов была анемия, которая чаще развивалась у пациентов, получавших терапию препаратом Виктрелис® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином, чем у пациентов, получавших только пегинтерферон альфа-2b и рибавирин.

Ссылки:

1. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364(13): 1207–1217.

2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. for SPHRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364(13): 1195–1206.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Виктрелис (боцепревир)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО "МСД Фармэсьютикалс",
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.merk.com
INFC-1084910-0015, 07.2013
На правах рекламы
Регистрационное удостоверение ПК-ЛС-5№019011

