

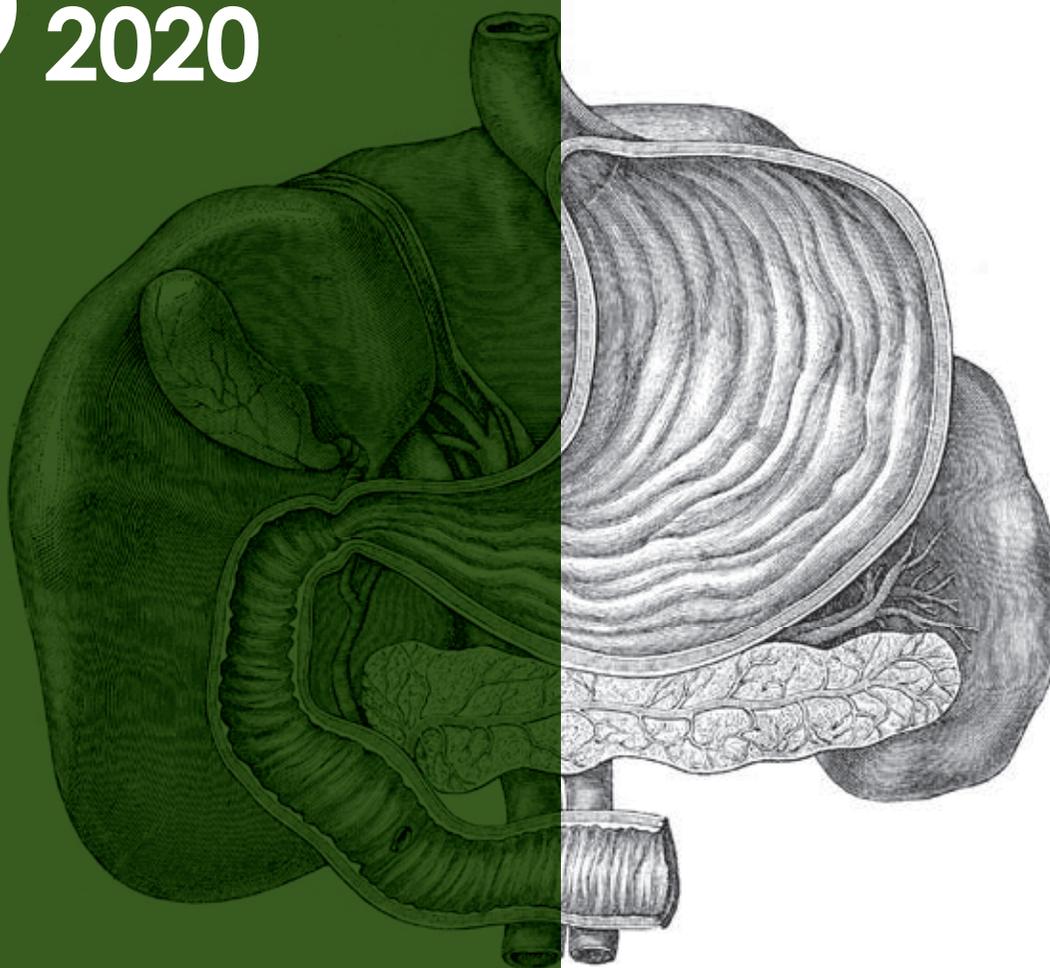
# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Ф А Р М А К О

# Т Е Р А П И Я

№

1

ТОМ 16  
2020



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №1

Е.В. ВИННИЦКАЯ  
о комплексном подходе  
к профилактике,  
диагностике и лечению  
заболеваний печени

6

Альгинаты:  
международный  
и отечественный опыт  
лечения больных  
гастроэзофагеальной  
рефлюксной болезнью

12

Эффективность  
селективного миотропного  
спазмолитика мебеверина  
в коррекции проявлений  
билиарной дисфункции

62



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# панкреатин **Пангрол®**

Современный капсулированный ферментный препарат с высоким терапевтическим эффектом<sup>1,2</sup>

Eurand Minitabs® Tehnology<sup>1</sup>



**Клинически доказано<sup>3</sup>:**

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВНПЖ\*
- обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится

\* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности» Журнал «Гастроэнтерология» 2014; с. 49-54.

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 232-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Мишушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройство ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292, Пангрол® 25000 № ЛС001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU-Pan\_03\_2018\_Modul Утверждено 01.2019.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10БЦ «Башня на Набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

**М** **БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

# Эффективная фармакотерапия. 2020. Том 16. № 1. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Главный редактор направления «Гастроэнтерология»**  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н.

**Научный редактор направления «Гастроэнтерология»**  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта  
«Гастроэнтерология»**  
И. ФУЗЕЙНИКОВА  
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

# Effective Pharmacotherapy. 2020. Volume 16. Issue 1. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Editor-in-Chief for 'Gastroenterology'**  
D.S. BORDIN, Prof., MD, PhD

**Scientific Editor for 'Gastroenterology'**  
O.N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager  
'Gastroenterology'**  
I. FUZEINIKOVA  
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,  
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,  
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,  
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,  
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,  
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,  
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,  
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** И. ЛУКЬЯНЕНКО

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

**Photography** I. LUKYANENKO

Тираж 20 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации  
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 5 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

- Е.В. ВИННИЦКАЯ:  
«Огромное счастье для практикующего врача видеть,  
как тяжелый пациент возвращается к жизни» 6
- Актуальные вопросы диагностики  
и лечения заболеваний органов пищеварения 10

## Клиническая эффективность

- Д.С. БОРДИН, Э.Р. ВАЛИТОВА,  
Ю.В. ЭМБУТНИЕКС, О.И. БЕРЕЗИНА,  
А.Г. КОНОНОВА, С.В. КОЛБАСНИКОВ, С. БОР  
Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной  
рефлюксной болезни 12

## Клинические исследования

- Т.М. РЕШЕТНЯК, И.А. ДОРОШКЕВИЧ, Ф.А. ЧЕЛДИЕВА,  
Е.Л. НАСОНОВ, А.М. ЛИЛА, И.В. МАЕВ, В.И. РЕШЕТНЯК  
Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов  
с системной красной волчанкой и антифосфолипидным  
синдромом. Часть I: значение и частота выявления  
*Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae* 20
- Л.Х. ИНДЕЙКИНА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА,  
С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА, Л.М. КРУМС, А.И. ПАРФЕНОВ  
Состояние микробного метаболизма в толстой кишке  
после холецистэктомии 30
- Г.Н. СОБИРОВА, М.М. КАРИМОВ,  
Д.А. ИМИНОВА, Д.А. ДАЛИМОВА  
Ассоциация полиморфизма *c.276G>T (rs1501299)*  
гена *ADIPOQ* с неалкогольной жировой болезнью печени  
у лиц узбекской национальности 36
- В.А. КЕЙЯН, Ю.Г. САНДЛЕР, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА,  
С.Г. ХОМЕРИКИ, А.В. НИКАНОРОВ, К.Г. САЛИЕВ,  
Е.В. ВИННИЦКАЯ  
Диагностическая значимость стеатометрии  
при хронических заболеваниях печени 40

## Обзор

- П.О. ИНОЗЕМЦЕВ, Л.И. ФЕДОРОВА, С.А. ЛЕПЕХОВА  
Современные методы коррекции и профилактики  
печеночной недостаточности 46
- А.И. ПАВЛОВ, А.В. ХОВАНОВ, Ж.В. ФАДИНА,  
А.К. ХАВАНШАНОВ, А.Б. ШАМЕС, А.А. ПАВЛОВА  
Место полиметилсилоксана полигидрата в лечении  
гастроэнтерологических заболеваний 52
- М.Ф. ОСИПЕНКО, Н.Б. ВОЛОШИНА, Н.Л. ШАЙДЕ  
Патология почек при циррозе печени 58

## Лекции для врачей

- Е.В. СТЕПАНОВА, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
Л.Г. РАКИТСКАЯ, Л.Д. МАМЕДОВА  
Билиарные дисфункции.  
Эффективность спазмолитической терапии 62
- Л.В. ТАРАСОВА, Ю.В. ЦЫГАНОВА,  
И.В. ОПАЛИНСКАЯ, Т.Е. СТЕПАШИНА  
Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени:  
обновленные данные 70
- В.В. СКВОРЦОВ, А.Н. ГОРБАЧ  
Поражения печени при гемохроматозе:  
клинические проявления и диагностика 74
- Л.Д. ФИРСОВА  
Генерализованное тревожное расстройство  
в практике гастроэнтеролога 80

## Дискуссии

- С.Н. БЕЛЬДИЕВ, И.В. ЕГОРОВА, А.Г. КОНОНОВА,  
И.В. МЕДВЕДЕВА, Д.Ю. ПЛАТОНОВ, С.В. КОЛБАСНИКОВ  
Спорные вопросы эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов,  
принимающих прямые оральные антикоагулянты 84

# Contents

## People. Events. Dates

- Ye.V. Vinnitskaya  
'It's Great Happiness for the Practical Doctor  
to See How a Seriously Ill Patient Returns to Life'  
Relevant Issues of Diagnostics and Treatment  
of Digestive Organs Diseases

## Clinical Efficacy

- D.S. BORDIN, E.R. VALITOVA, Yu.V. EMBUTNIEKS,  
O.I. BEREZINA, A.G. KONONOVA,  
S.V. KOLBASNIKOV, S. BOR  
Alginate in the Treatment of Gastroesophageal  
Reflux Disease

## Clinical Studies

- T.M. RESHETNYAK, I.A. DOROSHKEVICH, F.A. CHELDIYEVA,  
Ye.L. NASONOV, A.M. LILA, I.V. MAYEV, V.I. RESHETNYAK  
Damage to the Gastric Mucosa in Patients with Systemic Lupus  
Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Part I:  
Significance and Frequency of Detection of *Helicobacter pylori*  
and Viruses of *Herpesviridae* Family 20
- L.Kh. INDEYKINA, E.A. SABELNIKOVA,  
S.Yu. SILVESTROVA, L.M. KRUMS, A.I. PARFYONOV  
Microbial Metabolism in Patients' Colon  
after Cholecystectomy 30
- G.N. SOBIROVA, M.M. KARIMOV,  
D.A. IMINOVA, D.A. DALIMOVA  
Association of Polymorphism *c.276G>T (rs1501299)*  
of *ADIPOQ* Gene with Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
in Persons of Uzbek Nationality 36
- V.A. KEYYAN, Yu.G. SANDLER, T.Yu. KHAYMENOVA,  
S.G. KHOMERIKI, A.V. NIKANOROV, K.G. SALIYEV,  
Ye.V. VINNITSKAYA  
Diagnostic Significance of Steatometry  
in Chronic Liver Diseases 40

## Review

- P.O. INOZEMTSEV, L.I. FYODOROVA, S.A. LEPEKHOVA  
Modern Methods of Correction and Prevention  
of Liver Failure 46
- A.I. PAVLOV, A.V. KHOVANOV, Zh.V. FADINA,  
A.K. KHAVANSHANOV, A.B. SHAMES, A.A. PAVLOVA  
Place of Polymethylsiloxane Polyhydrate in the Treatment  
of Gastroenterological Diseases 52
- M.F. OSIPENKO, N.B. VOLOSHINA, N.L. SHAYDE  
Renal Failure with Cirrhosis of the Liver 58

## Clinical Lectures

- Ye.V. STEPANOVA, I.D. LORANSKAYA,  
L.G. RAKITSKAYA, L.D. MAMEDOVA  
Biliary Dysfunctions.  
An efficiency of the Antispasmodic Medical Therapy 62
- L.V. TARASOVA, Yu.V. TSYGANOVA,  
I.V. OPALINSKAYA, T.Ye. STEPASHINA  
Pharmacotherapy of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:  
Updated Data 70
- V.V. SKVORTSOV, A.N. GORBACH  
Changes in the Liver with Hemochromatosis:  
Symptoms and Diagnostics 74
- L.D. FIRSOVA  
Generalized Anxiety Disorder  
in the Practic of the Gastroenterologist 80

## Discussions

- S.N. BELDIEV, I.V. YEGOROVA, A.G. KONONOVA,  
I.V. MEDVEDEVA, D.Yu. PLATONOV, S.V. KOLBASNIKOV  
Controversial Issues of *Helicobacter pylori* Eradication  
in Patients Taking Direct Oral Anticoagulants 84

# ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1\*

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ, ПОХМЕЛЬЕ, АЛЛЕРГИИ

\*по данным розничного аудита DSM Group, 2018. РФ

Энтеросгель® Паста для приема внутрь, 225 г.  
Per. № P N003719/02



Горячая линия

+ 7 495 646 14 33

[www.enterosgel.ru](http://www.enterosgel.ru)

г. Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2  
ООО «ТНК СИЛМА»



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



## Е.В. ВИННИЦКАЯ: «Огромное счастье для практикующего врача видеть, как тяжелый пациент возвращается к жизни»



*Об актуальных проблемах современной гепатологии в интервью нашему корреспонденту рассказывает д.м.н., заведующая отделом гепатологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы Елена Владимировна ВИННИЦКАЯ.*



## Актуальное интервью

### – Елена Владимировна, чем обусловлена высокая распространенность заболеваний печени?

– Действительно, несмотря на существенный прогресс в развитии медицины, сегодня прослеживается отчетливая тенденция к росту распространенности хронических заболеваний печени различной этиологии. До недавнего времени считалось, что основные причины развития цирроза печени – алкоголь и вирусные гепатиты. Но сегодня возникла новая проблема – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Причин несколько: малоподвижный образ жизни, ожирение, низкое качество продуктов, а также воздействие факторов внешней среды.

### – Каковы основные причины смерти среди пациентов с заболеваниями печени?

– Как известно, прогрессирование хронических заболеваний печени независимо от причины, вызвавшей ее повреждение, идет по универсальному пути – от воспаления к фиброзу, циррозу, иногда раку печени и в конечном итоге – смерти пациента.

По оценкам ученых, показатели смертности от цирроза печени достигают 1,2 млн, от рака печени – 818 000 случаев в год. Это означает, что хронические болезни печени становятся причиной более чем 2 млн летальных исходов ежегодно. Во всем мире вирус гепатита С считается ведущей причиной смерти, связанной с заболеваниями печени, – около 700 000 летальных исходов ежегодно. Гепатит В становится причиной смерти в 600 000 случаев, алкогольная болезнь печени – в 500 000 случаев ежегодно.

За последние 30 лет в целом причины смерти эволюционировали, произошел сдвиг в сторону преимущественно неинфекционных хронических заболеваний, в том числе хронических болезней печени.

В России, по официальным данным, от 50 000 до 1 млн человек

страдают алкогольным циррозом печени, который развивается в среднем через 10–20 лет злоупотребления алкоголем. Увеличение смертности обусловлено широким распространением гепатита С у данной категории пациентов, что способствует прогрессированию цирроза печени.

С другими заболеваниями печени, в том числе неалкогольной болезнью печени, связывают в общей сложности 250 000 смертей в год. В ряде стран НАЖБП выходит на первое место по числу трансплантаций печени по поводу цирроза печени.

### – Расскажите, пожалуйста, о современных методах лечения пациентов с вирусными гепатитами.

– В Европе, в том числе в России, большое количество людей были инфицированы вирусом гепатита С в 1970–1980-х гг. – до идентификации вируса и внедрения в практику диагностических тестов. С тех пор частота передачи инфекции существенно сократилась, но заболевание имеет продолжительное течение. У отдельных лиц цирроз развивается в течение 20 лет, и бремя заболевания достигает пика только сейчас. Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что значительное число людей, инфицированных вирусом гепатита С, не догадываются о своем состоянии.

С 2015 г. в практике лечения гепатита С произошла настоящая революция. Появились препараты прямого противовирусного действия с высокой эффективностью в отношении практически всех генотипов вируса. Препараты отличаются хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов. Кроме того, упростились алгоритмы обследования и мониторинга состояния пациентов.

В отношении гепатита В проблема остается нерешенной. Распространенность инфицирования этим вирусом колеблется от 1,5 до 8%. Величайшим достижением стало изобретение вакцины

против вируса гепатита В. В нашей стране вакцинирование от гепатита В с 1990-х гг. включено в Национальный календарь профилактических прививок. После внедрения вакцинации число больных острым вирусным гепатитом резко снизилось. Вместе с тем постепенно увеличивается число пациентов с циррозом в исходе гепатита В, гепатоцеллюлярной карциномой. Инфицирование вирусом гепатита В часто протекает бессимптомно. Хронический гепатит В в ряде случаев остается недиагностированным, пациенты долгое время не получают лечения. Нередко гепатит В впервые выявляется только при стандартном обследовании во время беременности.

В качестве сдерживающей терапии используются аналоги нуклеотидов, которые позволяют снижать вирусную нагрузку, а следовательно, сдерживать прогрессирование фиброза и цирроза печени. В настоящее время ученые работают над созданием новых препаратов. Кроме того, ведутся масштабные исследования препаратов противовирусного действия в отношении вируса гепатита В.

### – Какие, на ваш взгляд, методы диагностики заболеваний печени требуют усовершенствования?

– В последние годы в мире возросла распространенность аутоиммунного гепатита. Актуальность проблемы обусловлена высокой заболеваемостью лиц трудоспособного и молодого возраста. Методы диагностики аутоиммунных заболеваний остаются малодоступными для широкой практики, что затрудняет проведение своевременной диагностики и назначение адекватной терапии.

Назрела необходимость в усовершенствовании подхода к ранней диагностике заболеваний печени. Так, следует внедрять в широкую практику методы выявления антиядерных антител с помощью непрямой иммунофлуоресценции.

гастроэнтерология



Комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению заболеваний печени значительно снижает их бремя и в конечном итоге способствует спасению жизни людей

Перспективным является внедрение неинвазивных методов диагностики, в частности непрямого ультразвуковой фиброэластометрии, или так называемой эластометрии печени. Этот способ позволяет проводить скрининговые исследования по определению фиброза печени не только в условиях стационара, но и амбулаторно. Кроме того, востребованными становятся генетические исследования, особенно в случаях генетически обусловленных заболеваний. Совершенствование подходов к ведению пациентов и внедрение современных методов диагностики заболеваний печени позволят предотвращать прогрессирование фиброза и формирование цирроза печени.

– **Сталкивались ли вы в своей практике с интересными клиническими случаями?**

– Да, конечно. Например, болезнь Вильсона. Это редкое наследственное заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением меди в организме. Болезнь проявляется преимущественно в молодом возрасте. На начальных стадиях заболевания в печени накапливается медь, что приводит к тяжелым последствиям – развитию гепатита, цирроза печени и печеночной недостаточности. Впоследствии поражаются другие органы и системы, в том числе головной мозг. Если своевременно не выявить болезнь Вильсона и не назначить лечение, пациент обречен. Своевременная лекарственная терапия, направленная на снижение содержания меди в организме, позволяет спасти пациента, восстановить функции печени и нервной системы.

Под нашим наблюдением находилась пациентка с болезнью Вильсона. В 26 лет ей диагностировали декомпенсированный цирроз печени. В 27 лет больной выполнили трансплантацию печени. Спустя два года после лечения пациентка родила здорового ребенка. В настоящее время чувствует себя хорошо. Огромное счастье для практикующего врача видеть, как тяжелый пациент возвращается к жизни.

– **Какие гастроэнтерологические заболевания представляют особый интерес для клинициста?**

– Особый интерес и в то же время тревогу вызывают лекарственные поражения печени. Известно свыше тысячи препаратов, характеризующихся гепатотоксическими свойствами. Применение таких препаратов способно привести к печеночной недостаточности и даже смерти пациента.

Лекарственные повреждения печени наблюдаются в среднем у 15 из 100 000 пациентов, принимающих лекарственные средства. В настоящее время доказана возможность длительного течения лекарственного гепатита с трансформацией в цирроз печени. Особый интерес вызывают так называемые иммуноопосредованные лекарственные поражения печени, развивающиеся у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне биологической терапии.

По-прежнему актуальной остается проблема лечения алкогольной болезни печени. По показателю распространенности потребления алкоголя Европа удерживает пальму первенства. Более 20% европейского населения в возрасте

15 лет сообщали об эпизодических употреблении алкоголя. Россия в этом плане не исключение.

В последние годы все чаще регистрируется аутоиммунный гепатит. Так, в странах Западной Европы его распространенность достигает 10–50 случаев на 100 000 населения в год. Этиология аутоиммунного гепатита до сих пор не ясна. Доказано значение аутоиммунных механизмов в патогенезе заболевания. Речь идет об утрате толерантности к антигенам печени человека, сенсибилизации лимфоцитов, инфильтрирующих печень, и их цитопатогенном воздействии на печень. Своевременная диагностика аутоиммунного гепатита позволяет проводить иммуносупрессивную терапию, добиваться длительной, стойкой ремиссии и предотвращать развитие цирроза печени.

В настоящее время изменились представления о НАЖБП. Сегодня можно с уверенностью сказать, что это прогрессирующее заболевание, развивающееся от стеатогепатита до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. С НАЖБП ассоциируется повышенный риск общей смерти и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний печени. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что распространенность НАЖБП составляет 2–44% в общей популяции европейцев (включая детей с ожирением) и 42,6–69,5% у лиц с сахарным диабетом 2-го типа.

Любое гастроэнтерологическое заболевание требует профилактики и лечения. Комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению заболеваний печени значительно снижает их бремя и в конечном итоге способствует спасению жизни людей.

Кроме того, для реализации эффективных с финансовой точки зрения профилактических программ и новых методов лечения болезней печени необходимо проведение масштабных клинических исследований. ●



Московский  
клинический  
научный центр



Межрегиональная общественная  
организация в сфере развития медицины  
«Общество гастроэнтерологов  
и гепатологов «Северо-Запад»

1 июня 2020 г.

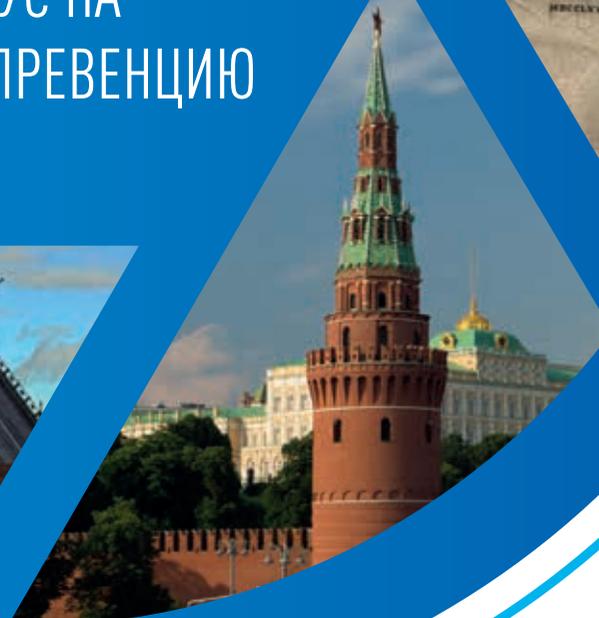
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

Научно-практическая  
конференция  
с международным участием

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ ФОКУС НА КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИЮ



PETRO PRIMA  
CATARINA SECUNDA  
IMPERATRICES



Регистрация бесплатная  
Подробная информация  
на сайте конференции  
[www.gastrods.ru](http://www.gastrods.ru)



## Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения

В Москве 4 февраля состоялась III Междисциплинарная конференция Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии». Конференция собрала свыше 500 участников из России и зарубежных стран, около 500 человек смогли посмотреть онлайн-трансляцию.



Профессора О.Н. Минушкин и И.В. Зверков

Гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, врачи клинической лабораторной диагностики встретились, чтобы обсудить актуальные вопросы лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и найти наиболее эффективные способы их решения. С докладами выступили ведущие отечественные эксперты, представители научных школ Москвы и Санкт-Петербурга.

Конференция состояла из двух тематических блоков. В рамках первой сессии прозвучали доклады о заболеваниях печени и желчных путей. Эксперты проанализировали патогенетическое значение микробиоты кишечника в развитии патологии печени, алгоритмы лечения и возможности профилактики пе-

ченочной энцефалопатии и инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени, ознакомились с положениями клинических рекомендаций при лекарственных поражениях печени и рассмотрели билиарную дисфункцию в свете Римских критериев четвертого пересмотра. Вторая сессия конференции была посвящена обсуждению проблем, связанных с заболеваниями ЖКТ. Спикеры представили современную концепцию комплексного подхода к коррекции нарушения микробиоты, рассказали о способах коррекции микробиоценоза кишечника, лечения и профилактики синдрома раздраженного кишечника (СРК), ознакомили участников конференции с новыми возможностями базовой терапии запора и затронули тему

применения топических глюкокортикостероидов в гастроэнтерологии. Вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, д.м.н., профессор, научный руководитель конференции Олег Николаевич МИНУШКИН отметил, что конференция является своеобразной образовательной площадкой. Эксперты представляют актуальные данные, которые необходимы каждому практикующему врачу, делятся информацией о новых подходах к лечению и новых лекарственных средствах. В Римских критериях, опубликованных в 2016 г., даны определение и классификация функциональных заболеваний ЖКТ. В классификации обозначены 53 функциональных расстройства, и только одно имеет статус заболевания – СРК. Профессор О.Н. Минушкин призвал коллег к широкому обсуждению рекомендаций и их внедрению в отечественную практику: «Сегодня мы в основном обсуждаем только одну нозологию. Но даже если организовывать конференцию каждые две недели, вопросы для обсуждения обязательно найдутся. Наша задача – не только обсудить рекомендации, но и включить их в отечественные стандарты и начать пользоваться наравне с Европой и миром». По словам заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»



## Здравоохранение сегодня

ва», д.м.н. Дмитрия Станиславовича БОРДИНА, гастроэнтерологи страны должны не только знать современные технологии диагностики и принципы лечения, но и следовать им. Это позволит подобрать адекватное лечение. В ходе конференции эксперты оценивают, насколько правильно выполняются рекомендации: «Наша задача – постоянно повышать образовательный уровень врачей первичного звена. К сожалению, в стране существует серьезный разрыв между уровнем медицины и уровнем знаний врачей. Конференция „Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии“ позволяет его сократить, а впоследствии, надеюсь, ликвидировать. В рамках научной программы обсуждается широкий спектр вопросов диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения».

Традиционные подходы к лечению далеко не всегда помогают достичь намеченной цели. Применение новых средств лечения расширяет возможности врачей. По мнению профессора Д.С. Бордина, необходимо осваивать технологии правильного применения новых лекарственных средств: если неверно использовать даже самый лучший препарат, он работать не бу-

дет. Однако и адекватно назначенные препараты не всегда эффективны. Важно понимать причины неэффективности и уметь устранять их.

Участники конференции пришли к единодушному заключению, что доклады экспертов по приоритетным направлениям национальной стратегии развития здравоохранения призваны способствовать выработке эффективных решений по совершенствованию медицинской помощи.

Все участники конференции получили в подарок популярные методические пособия: «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения», «Гастроэнтерология. Практическое руководство», «Уголовная ответственность за врачебную ошибку» и другие необходимые для работы книги.

Конференция «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» в очередной раз подтвердила огромный интерес врачей к всестороннему обсуждению проблем гастроэнтерологии. Только согласованный междисциплинарный подход к пациентам с заболеваниями ЖКТ способен повысить эффективность лечения. ●

*Подробности – на официальном сайте конференции <http://gastromedforum.ru/>*





<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научно-практический  
центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>3</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>4</sup> Эгейский  
университет, Измир,  
Турция

# Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1-3</sup>, Э.Р. Валитова, к.м.н.<sup>1</sup>, Ю.В. Эмбутникс, д.м.н.<sup>1</sup>,  
О.И. Березина, к.м.н.<sup>1</sup>, А.Г. Кононова, к.м.н.<sup>2</sup>,  
С.В. Колбасников, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, С. Бор, проф.<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Эмбутникс Ю.В. и др. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-12-18

*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание, симптомы которого значительно снижают качество жизни пациентов. Основными препаратами для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В качестве альтернативы рассматриваются альгинаты как в монорежиме, так и в комбинации с ИПП. Международный опыт патогенетически обоснованного применения альгинатов обобщен в недавно опубликованном обзоре S. Vor и соавт. [1]. В статье представлен международный и российский опыт лечения ГЭРБ альгинатами.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, альгинаты

## Определение и эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает причиняющие беспокойство симптомы и/или осложнения [2]. Типичные симптомы ГЭРБ – изжога и регургитация (отрыжка кислым, горьким, содержимым желудка), ухудшающие самочувствие пациентов. Одной из основных задач медикаментозного лечения являются быстрое устранение и контроль симпто-

мов. К осложнениям ГЭРБ относят рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта и аденокарциному пищевода. Своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ снижают риск развития данного онкологического заболевания.

На протяжении последних 20 лет регистрируется рост распространенности ГЭРБ в мире [3]. По данным популяционных исследований, распространенность ГЭРБ (изжога и/или регургитация, возникающие не реже одного раза в неделю) в мире составляет приблизительно 13%. При этом имеют место существенные гео-

графические различия. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что максимальная распространенность ГЭРБ наблюдается в Южной Азии и Юго-Восточной Европе (> 25%), минимальная – в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции (< 10%) [4]. В странах Западной Европы этот показатель колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции, в США – от 13 до 29% [3]. Распространенность ГЭРБ в Турции достигает 23% [1], Москве – 23,6% [5], городах России, по данным исследования МЭГРЕ, – 11,3–14,3% [6].

## Патогенез ГЭРБ

В основе патогенеза заболевания лежат дисфункция антирефлюксных механизмов и повреждение эпителия пищевода. Развитию гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод, обусловленный тем, что внутрибрюшное (внутрижелудочное) давление выше внутригрудного. Противостоит ГЭР зона высокого давления между желудком и пищеводом, состоящая из внутреннего (нижний пищеводный сфинктер (НПС), представляющий собой циркулярные мышцы ди-



стального отдела пищевода) и наружного компонентов. Последний формируется ножками диафрагмы (диафрагмально-пищеводной связки), острым углом Гиса (угол между стенками пищевода и желудка), круговыми мышечными волокнами кардиального отдела желудка, розеткой кардии. Существенную роль играют длина абдоминального сегмента пищевода и расположение НПС в брюшной полости [7]. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) способствует возникновению ГЭРБ и отягощает ее течение: НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного давления, разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера нарушает его нормальное функционирование [8].

Состав ГЭР и длительность воздействия на слизистую оболочку пищевода влияют на степень воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки нижней трети пищевода. Апикальная мембрана многослойного эпителия пищевода кислотоустойчива, поэтому развитие симптомов и повреждение пищевода связывают с поступлением в просвет пищевода наряду с соляной кислотой активированного ею пепсина. Клиническую симптоматику и воспаление могут вызывать компоненты дуоденального содержимого, такие как желчные кислоты и сок поджелудочной железы. Кроме того, присутствие в рефлюктате желчи повышает его повреждающее воздействие, а также риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [9].

Максимальная частота эпизодов кислого рефлюкса наблюдается в постпрандиальном периоде, что объясняется стимуляцией кислотопродукции желудка и повышением внутрижелудочного давления. Вместе с тем буферный эффект пищи обеспечивает увеличение рН в желудке с 1,0–2,0 до 2,5 и выше [10]. При превышении порога рН 2,5 кислота, поступающая в пищевод, редко вызывает симптомы. Следовательно, развитие обусловленных рефлюксом симптомов после приема пищи

может выглядеть парадоксально. Объяснение было получено в серии экспериментов, проведенных J. Fletcher и соавт. Было показано, что натошак среднее внутрижелудочное значение рН составляет 1,4. После приема пищи рН увеличивается до 4,4, но в области, прилегающей к кардиоэзофагеальному переходу, остается равным 1,6. Это связано с образованием на поверхности содержимого желудка слоя небуферизованной соляной кислоты, получившего название «кислотного кармана» [11]. Он и является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода [8].

Формированию «кислотного кармана» способствует плохое смешивание кислоты и стимулирующей ее секрецию пищи в проксимальном отделе желудка вследствие его относительной неподвижности, необходимой для выполнения накопительной функции. В то же время интенсивные перистальтические сокращения, обеспечивающие эффективное перемешивание секрета с пищей, наблюдаются ниже, в более дистальных отделах желудка [12].

Наличие «кислотного кармана» подтверждено в многочисленных исследованиях с использованием разных методов, включая измерение рН с помощью перемещения электрода и нескольких стационарных электродов, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию после введения технеция пертехнетата и магнитно-резонансную томографию [13].

«Кислотный карман» после приема пищи формируется как у здоровых лиц, так и у больных ГЭРБ. Однако источником кислотного рефлюкса он становится при определенном положении относительно пищеводно-желудочного перехода. Так, в одном из исследований при расположении проксимального края «кислотного кармана» выше или на одном уровне с диафрагмой кислотными были 74–85% всех эпизодов ГЭР, в то время как при его положении ниже диафрагмы – лишь 7–20%. Следовательно, отличительной чертой ГЭРБ является миграция

верхней границы «кислотного кармана» через кардиоэзофагеальный переход [14].

Как уже отмечалось, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ухудшает функцию антирефлюксного барьера. Кроме того, ГПОД влияет на размер и расположение «кислотного кармана», способствуя увеличению времени воздействия ГЭР на пищевод. Как показал многомерный регрессионный анализ, наличие ГПОД и расположение «кислотного кармана» над диафрагмой служат значимыми независимыми факторами риска кислотного рефлюкса [15]. Этим объясняется связь размера ГПОД с длительностью экспозиции кислоты и повреждением пищевода [16]. Итак, повреждающий потенциал ГЭР определяется составом, длительностью воздействия (адекватностью клиренса пищевода) и собственной резистентностью слизистой оболочки пищевода.

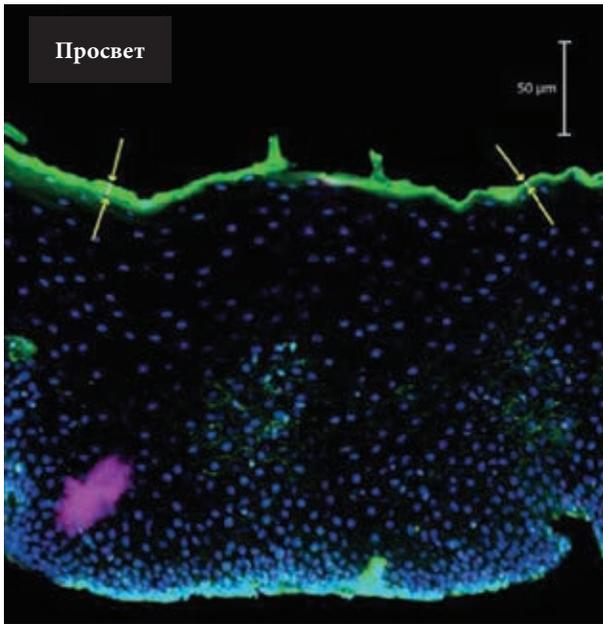
### Лечение ГЭРБ

При лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий диету и модификацию образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода.

Препаратами выбора для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), обеспечивающие эффективный контроль симптомов и заживление повреждений слизистой оболочки пищевода. При этом ИПП не способны быстро купировать симптомы, которые нередко продолжают беспокоить больных в первые дни лечения. Средствами скорой помощи при изжоге считаются антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты) [17].

Альгинаты относятся к семейству линейных сополимеров, содержащих 1,4-связанную бета-D-маннуроновую кислоту (М) и 5-эпимер альфа-L-гиалуроновую кислоту (G). Распределение М и G в альгинатных цепочках приводит к образованию трех различных типов блоков: блоки poly-M, бло-

гастроэнтeрoлoгия



Микроскопическое исследование с 20-кратным увеличением при помощи эпифлуоресцентного микроскопа демонстрирует флуоресцеин-меченый альгинат на поверхности слизистой оболочки биопсии просвета через 1 час промывания в нейтральном растворе. Ядра окрашены DAPI. Желтые стрелки указывают пример измерения толщины [22]

ки poly-G и чередующиеся блоки M-G-M-G, то есть блоки MG. Химический состав альгинатов варьируется до определенной степени. Состав различается между разными видами морских водорослей и даже между разными частями одного растения. На состав также влияют сезонные изменения и рельеф морского дна. Альгинат образует прочные гели с двухвалентными катионами, включая  $Ca^{2+}$ , придающие водорослевой ткани прочность и гибкость. Хотя вязкость преимущественно зависит от размера молекулы, аффинность с катионами и гелеобразующие свойства альгината в основном связаны с содержанием гиалуронового мономера. Два остатка мономера гиалуроновой кислоты, прилегающих в полимере, образуют место связывания для поливалентных катионов. Содержание G-блоков – основной структурный признак прочности и стабильности геля. Стебель *Laminaria hyperborea* считается идеальным для использования в качестве

рафт-образующего средства для подавления ГЭР.

Активными компонентами препаратов, используемых в медицине, являются альгинат натрия (стебель *Laminaria hyperborea*), бикарбонат натрия и карбонат кальция. Структура блока G альгината при контакте с кислотой образует вязкий гель низкой плотности, служащий основой для формирования прочного, объемного, плавучего альгинатного рафта (плота) [18]. Он обеспечивает уникальный несистемный физический, антирефлюксный механизм действия. При этом реализуется несколько эффектов:

- быстрое устранение ГЭР, что позволяет использовать альгинат в качестве средства скорой помощи при изжоге [17]. При однократном приеме Гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 минуты [19]. Купирование симптома после приема препарата с антирефлюксным механизмом действия может служить доказательством связи симптома с ГЭР. Не случайно в качестве скринингового метода диагностики ГЭРБ предложена оценка эффективности однократного приема 20 мл суспензии Гевискона при изжоге (альгинатный тест) [20]. Быстрое устранение изжоги дает основание врачу установить диагноз ГЭРБ. Сохранение или неполное купирование изжоги – повод для углубленного инструментального обследования больного [17]. Чувствительность альгинатного теста – 96,7%, специфичность – 87,7% [21];
- профилактика рефлюкса после еды. Физический барьер, формируемый альгинатом, обеспечивает смещение «кислотного кармана» в дистальном направлении, что уменьшает выраженность или даже предотвращает ГЭР после приема пищи [13, 22];
- воздействие на пепсин и желчные кислоты. Показано, что альгинат способен связывать пепсин и желчные кислоты, ограничивая их диффузию, а также влияет на ферментную активность пепсина [23];

- местная защита. Суспензия альгината натрия обладает биоадгезивным потенциалом и может формировать вязкий слой, покрывающий слизистую оболочку пищевода [24, 25]. Р. Woodland и соавт. использовали 3D-клеточную культуру для анализа защитного эффекта раствора альгината при местном применении. Биоптат пищевода человека помещали в камеры Уссинга. Апикальную поверхность покрывали альгинатом или контрольным раствором. Затем наносили раствор желчных кислот с pH 3 и измеряли значения трансэпителиальной устойчивости в обеих моделях. Снижение трансэпителиальной устойчивости в тканях, покрытых альгинатом, было значительно меньше, чем в группе контроля. То есть альгинат повышает устойчивость ткани *in vitro* (рисунок).

Эффективность препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, может рассматриваться с позиции их влияния на «кислотный карман». При приеме ИПП его размер уменьшается и увеличивается pH [26]. Исходя из концепции «кислотного кармана» становится понятно, что одной из причин неэффективности ИПП является сохранение объема его содержимого, достаточного для заброса в пищевод. При этом возрастает вероятность слабо кислого и щелочного (дуоденогастрального) рефлюксов.

Для преодоления неэффективности ИПП предлагается увеличить дозу препарата или заменить его другим ИПП [27]. На удвоенные дозы ИПП отвечает лишь около 60–70% пациентов. Кроме того, долгосрочная терапия и использование высоких доз ИПП потенциально ассоциируются с рядом побочных эффектов [28]. Одним из способов повышения эффективности терапии без эскалации дозы ИПП является сочетание ИПП и альгината [29]. Такая комбинация обеспечивает быстрый клинический эффект в первые дни приема ИПП [30]. Важно, что между альгинатами и ИПП отсутствует фармакокинетическое взаимодействие.



### Эффективность альгинатов в монорежиме в лечении симптомов ГЭРБ

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [31]. В отечественном исследовании при курсовом лечении 148 больных ГЭРБ к седьмому дню терапии изжога была стойко купирована у 48,6%, регургитация – у 64,6% пациентов. При продолжении приема альгината наблюдался прирост эффективности: к 14-му дню изжога была стойко купирована у 84,2%, регургитация – у 88,5% больных, что нашло отражение в значительном улучшении всех тестируемых показателей самочувствия и качества жизни пациентов [32].

В ранее опубликованных работах существенное облегчение симптомов рефлюкса на фоне применения альгинатов отмечалось у 74–81% больных [33].

В 2017 г. были опубликованы систематический обзор и метаанализ результатов рандомизированных исследований сравнительной эффективности альгинатов, плацебо, антацидов, антагонистов гистаминовых рецепторов 2-го типа и ИПП при неэрозивной ГЭРБ (14 исследований с участием 2095 пациентов) [34]. Исследователи оценивали ответ на терапию, определяемый либо как полное исчезновение, либо как значимое уменьшение выраженности типичных симптомов. Во всех исследованиях альгинаты имели преимущество перед плацебо или антацидами. В целом отмечалось статистически значимое преимущество терапии на основе альгинатов с коэффициентом отношения шансов 4,42 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,45–7,97). При исключении исследований с наибольшим терапевтическим эффектом общая оценка существенно не изменилась. Статистически значимые различия между этими исследованиями были умеренными ( $I^2 = 71\%$ ;  $p = 0,001$ ).

При сравнении эффективности альгинатов с таковой ИПП и Н2-блокаторов преимущество первых

не установлено (относительный риск (ОР) 0,58; 95% ДИ 0,27–1,22), но отмечались достоверно значимые отличия ( $I^2 = 82\%$ ;  $p < 0,001$ ). Результаты исследований, опубликованных за последние пять лет, продемонстрировали меньшую разницу между режимами терапии (ОР 0,88; 95% ДИ 0,61–1,26) без статистически значимых отличий ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 37$ ) [34].

Таким образом, подтверждена эффективность альгинатов при лечении неэрозивной ГЭРБ, их преимущество перед плацебо и антацидами, что позволяет рассматривать альгинаты в качестве стартовой терапии у пациентов с умеренными симптомами ГЭРБ, для которых стойкое подавление кислотопродукции либо нежелательно, либо нецелесообразно.

### Эффективность альгинатов при ГЭРБ с доминированием регургитации

Известно, что ИПП характеризуются удовлетворительным терапевтическим эффектом при изжоге, но их эффективность в отношении регургитации заметно ниже. В систематическом обзоре литературы, проведенном R.J. Kahrilas и соавт. [35], проанализировано семь плацебоконтролируемых исследований. Относительная терапевтическая польза от ИПП составила только 17% для регургитации. В исследовании с использованием суточного импеданс-рН-мониторинга пищевода у пациентов с неэффективностью ИПП было больше рефлюксных явлений, связанных с регургитацией, чем с изжогой. Эти данные подтверждают, что персистирующая регургитация – основная причина неответа на терапию ИПП [36].

Формирование гелевого альгинатного барьера над содержимым желудка способно предотвратить регургитацию. Подтверждение тому – результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования. В группе пациентов, получавших альгинат и антацид, наблюдалось большее снижение регургитации, чем

в группе плацебо (разница по методу наименьших квадратов  $-0,62$ ;  $p = 0,0033$ ) [37].

Результаты недавно опубликованного исследования также подтвердили, что комбинация альгиновой кислоты и антацида при регургитации эффективнее плацебо (разница в средних по методу наименьших квадратов  $-0,28$ ;  $p = 0,029$ ) [38].

I.R. Lai и соавт. показали, что у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью комбинация альгиновой кислоты и антацида более эффективна в снижении регургитации через шесть недель терапии, чем монотерапия антацидами ( $p = 0,008$ ) [39].

### Комбинированная терапия с альгинатами при внепищеводных проявлениях ГЭРБ (кашель и ларингит рефлюксной природы)

Патофизиология обусловленного рефлюксом кашля и ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) предположительно связана с двумя основными механизмами – вагус-опосредованной защитной реакцией в результате раздражения ГЭР дистального отдела пищевода и прямым контактом с рефлюксатом. ИПП могут удалять кислотный компонент ГЭР, тем не менее не способны нейтрализовать другие более вредные компоненты, такие как желчные кислоты [40].

Кашель – один из внепищеводных симптомов ГЭРБ, а ГЭРБ – одна из трех наиболее распространенных причин хронического кашля. В неконтролируемых исследованиях выраженность кашля при приеме ИПП снижалась. Однако в двойном слепом рандомизированном исследовании ответ на лечение омепразолом (40 мг/сут) отмечался лишь у 35% пациентов [41]. Метаанализ плацебоконтролируемых исследований подтвердил неэффективность ИПП при хроническом кашле [42]. Негативный результат этих исследований мог быть обусловлен неадекватным отбором пациентов из-за неопределенности диагностических тестов.

частота



Эффективность устранения хронического кашля, связанного с ГЭРБ, повышается при добавлении к ИПП альгината. В исследовании A. Lieder и соавт. [43] 15 пациентов принимали лансопризол 15 мг два раза в день и 10 мл препарата Гевискон Адванс перед сном в течение не менее двух месяцев. Хронический кашель разрешился у 14 (93%) пациентов.

ИПП признаны стандартом терапии у пациентов с предполагаемым ЛФР. В открытых исследованиях ИПП продемонстрировали пользу в снижении симптомов ЛФР [44]. Тем не менее появляется все больше данных (рандомизированные плацебоконтролируемые исследования) о том, что ИПП неэффективны при ЛФР. Например, в плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании эффективность эзомепразола 40 мг (два раза в сутки) была сопоставима с таковой плацебо в отношении симптоматического ответа у пациентов с подозрением на ЛФР [45]. Более поздний метаанализ контролируемых исследований также показал, что ИПП неэффективны при ЛФР [46]. Вместе с тем продемонстрирована эффективность альгината. В исследовании J.A. McGlashan и соавт. [47] у больных ЛФР, получавших суспензию альгината, значительно улучшалась оценка симптомов и клинических результатов по сравнению с пациентами контрольной группы. В другом исследовании [48] альгинат значительно снижал выраженность симптомов и количество эпизодов рефлюкса при 24-часовом импеданс-рН-мониторинге пищевода по сравнению с исходным уровнем, но не превосходил плацебо.

Таким образом, лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ остается проблематичным. Монотерапия

альгинатом или в комбинации с ИПП может способствовать облегчению симптомов.

### Использование альгинатов в лечении ГЭРБ в период гестации и лактации

Изжога во время беременности – явление не редкое (30–50%), в третьем триместре она встречается чаще. Основными причинами ГЭРБ во время беременности являются значительное снижение давления НПС, повышение внутрибрюшного давления, увеличение уровня прогестерона и задержка кишечного транзита [49].

Альгинат лишен системных эффектов, поэтому представляется безопасным вариантом лечения ГЭРБ во время беременности.

В открытом многоцентровом исследовании применение альгината в течение более четырех недель приводило к купированию симптомов рефлюкса, тогда как дистресс плода наблюдался только в трех случаях [50].

В другом проспективном исследовании с участием двух центров (Южная Африка и Соединенное Королевство) показатели перинатальной заболеваемости и смертности плода были сопоставимы с таковыми в нормальной популяции при приеме альгината в максимальной дозе 80 мл/сут в течение четырех недель [51].

В более позднем исследовании 100 беременных были поровну разделены на две группы. В первой группе назначали альгинат, во второй – антациды. Различия между группами с точки зрения течения беременности и исходов у новорожденных отсутствовали [52].

Данные о применении препаратов для лечения ГЭРБ во время кормления грудью ограничены и не

являются систематическими. Из-за отсутствия системного всасывания альгинат рекомендован для лечения ГЭРБ в период лактации.

### Заключение

На основании результатов проанализированных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Альгинат характеризуется уникальным нефармакологическим механизмом действия и приводит к формированию рафта внутри желудка, препятствующего забросу желудочного содержимого в пищевод. Препарат обладает быстрым эффектом, который можно рассматривать в качестве дополнительного критерия диагностики ГЭРБ (альгинатный тест).
2. Монотерапия альгинатами является предпочтительным вариантом терапии легких симптомов ГЭРБ.
3. У пациентов с тяжелыми или рецидивирующими симптомами ГЭРБ при неэффективности ИПП альгинаты можно использовать в комбинации с ИПП для облегчения симптомов и снижения частоты эпизодов рефлюкса.
4. На фоне применения альгинатов повышается эффективность лечения ГЭРБ с преобладанием регургитации.
5. Альгинаты успешно используются в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ.
6. Альгинаты можно применять в качестве длительной терапии и терапии «по требованию» после отмены ИПП.
7. При симптомах изжоги у беременных и кормящих женщин альгинаты можно использовать в качестве терапии первой линии без риска для плода. ☉

### Литература

1. Bor S., Kalkan İ.H., Çelebi A. et al. Alginates: from the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment // Turk. J. Gastroenterol. 2019. Vol. 30. Suppl. 2. P. 109–136.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
3. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. № 6. P. 871–880.
4. Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 2. P. 267–276.
5. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal P. reflux disease in Moscow // Dis. Esophagus. 2016. Vol. 29. № 2. P. 159–165.



6. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив*. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
7. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
8. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
9. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // *Gut*. 2001. Vol. 49. № 3. P. 359–363.
10. McLauchlan G., Fullarton G.M., Crean G.P., McColl K.E. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers // *Gut*. 1989. Vol. 30. № 5. P. 573–578.
11. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. № 4. P. 775–783.
12. Kwiatek M.A., Fox M.R., Steingoetter A. et al. Effects of clonidine and sumatriptan on postprandial gastric volume response, antral contraction waves and emptying: an MRI study // *Neurogastroenterol. Motil.* 2009. Vol. 21. № 9. P. 928–e71.
13. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M. et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 7. P. 1058–1064.
14. Pandolfino J.E., Zhang Q., Ghosh S.K. et al. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: 'acid pocket' versus 'acid film' // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 12. P. 2633–2641.
15. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut*. 2010. Vol. 59. № 4. P. 441–451.
16. Sgouros S.N., Mprakos D., Rodias M. et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. № 9. P. 814–818.
17. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
18. Hampson F.C., Farndale A., Strugala V. et al. Alginate rafts and their characterization // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 294. № 1–2. С. 137–147.
19. Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д. и др. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 4. С. 77–85.
20. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 12. С. 102–107.
21. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. № 1. P. 23–39.
22. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 59–66.
23. Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G. et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? // *J. Pharm. Pharmacol.* 2009. Vol. 61. № 8. P. 1021–1028.
24. Woodland P., Batista-Lima F., Lee C. et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. Vol. 308. № 12. P. G975–980.
25. Woodland P., Lee C., Duraisamy Y. et al. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 4. P. 535–543.
26. Rohof W., Bennink R., Boeckxstaens G. Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. № 5. P. S-92.
27. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
28. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 9. С. 3–8.
29. Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // *Dis. Esophagus*. 2012. Vol. 25. № 5. P. 373–380.
30. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 5. С. 39–45.
31. Karadia C.J., Mane V.B. Raft-forming agents: antireflux formulations // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2007. Vol. 33. № 12. P. 1350–1361.
32. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИИ» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 6. С. 70–76.
33. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 6. P. 669–690.
34. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic

гастроэзофагеальная



- review and meta-analysis // *Dis. Esophagus*. 2017. Vol. 30. № 5. P. 1–9.
35. Kahrilas P.J., Howden C.W., Hughes N. et al. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 106. № 8. P. 1419–1425.
  36. Zerbib F., Duriez A., Roman S. et al. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors // *Gut*. 2008. Vol. 57. № 2. P. 156–160.
  37. Thomas E., Wade A., Crawford G. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 39. № 6. P. 595–602.
  38. Wilkinson J., Wade A., Thomas S.J. et al. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 31. № 1. P. 86–93.
  39. Lai I.R., Wu M.S., Lin J.T. Prospective, randomized, and active controlled study of the efficacy of alginic acid and antacid in the treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 747–754.
  40. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. Suppl. 2. P. 10–16.
  41. Ours T.M., Kavuru M.S., Schilz R.J., Richter J.E. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 11. P. 3131–3138.
  42. Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 4. CD 004823.
  43. Lieder A., Issing W. Treatment for resilient cough owing to laryngopharyngeal reflux with a combination of proton pump inhibitor and Gaviscon® Advance: how we do it // *Clin. Otolaryngol.* 2011. Vol. 36. № 6. P. 583–587.
  44. Park W., Hicks D.M., Khandwala F. et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response // *Laryngoscope*. 2005. Vol. 115. № 7. P. 1230–1238.
  45. Vaezi M.F., Richter J.E., Stasney C.R. et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole // *Laryngoscope*. 2006. Vol. 116. № 2. P. 254–260.
  46. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment // *Drugs*. 2013. Vol. 73. № 12. P. 1281–1295.
  47. McGlashan J.A., Johnstone L.M., Sykes J. et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009. Vol. 266. № 2. P. 243–251.
  48. Tseng W.H., Tseng P.H., Wu J.F. et al. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease // *Laryngoscope*. 2018. Vol. 128. № 10. P. 2252–2260.
  49. Dagli U., Kalkan I.H. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation // *Turk. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 28. Suppl. 1. P. S53–S56.
  50. Briggs G.G., Freeman R.Y., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore, USA: William and Wilkins, 2002.
  51. Strugala V., Bassin J., Swales V.S. et al. Assessment of the safety and efficacy of a raft-forming alginate reflux suppressant (Liquid Gaviscon) for the treatment of heartburn during pregnancy // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012.
  52. Meteerrattanapipat P., Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. ID 44830.

### Alginates in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.<sup>1-3</sup>, E.R. Valitova, PhD<sup>1</sup>, Yu.V. Embutnieks, MD, PhD<sup>1</sup>, O.I. Berezina, PhD<sup>1</sup>, A.G. Kononova, PhD<sup>2</sup>, S.V. Kolbasnikov, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>, S. Bor, Prof.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

<sup>2</sup> Tver State Medical University

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>4</sup> Aegean University, Izmir, Turkey

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

*Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a widespread disease which symptoms significantly reduce the quality of patients' life. The main drugs for the treatment of GERD are proton pump inhibitors (PPIs). As an alternative, alginates are being discussed both in monotherapy and in combination with PPIs. The international experience of pathogenetically justified use of alginates was summarized in the recently published review by S. Bor et al. This article presents international and Russian experience in treating GERD with alginates.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, alginates

# Гевискон® Двойное Действие — препятствует возникновению рефлюкса<sup>1</sup>, нейтрализует кислотный карман<sup>2</sup>

1

Препятствует рефлюксу<sup>1</sup>

В течение 3 минут образуется альгинатный барьер

2

Нейтрализует кислотный карман<sup>2</sup>

Антацид облегчает симптомы диспепсии



1. Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь [мятная] от 06.07.2017.

2. Kwiatek M.A., Roman S., Fareduddin A., et al, An alginate-antacid formulation (Gaviscon® Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:59-66. А. Квятек С. Роман А. Фаридуддин Дж. Э. Пандольфино П. Дж. Кахрилас. Альгинат-антацидный состав (Гевискон® Двойное Действие суспензия) может устранить или сместить кислотный карман после приема пищи у пациентов с симптомами ГЭРБ.

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. Рег.уд. ЛП-001624; ЛП-001587. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Телефон горячей линии в России: 8 800 200 82 20 (звонок бесплатный). Дата выхода материала: 01.12.2019

ИНФОРМАЦИЮ О СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАХ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>3</sup> Городская поликлиника № 36, Москва

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

# Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.

## Часть I: значение и частота выявления *Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae*

Т.М. Решетняк, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, И.А. Дорошкевич, к.м.н.<sup>3</sup>,  
Ф.А. Чельдиева<sup>1,2</sup>, Е.Л. Насонов, д.м.н., проф., академ. РАН<sup>1</sup>,  
А.М. Лиля, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, И.В. Маев, д.м.н., проф., академ. РАН<sup>4</sup>,  
В.И. Решетняк, д.м.н., проф.<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Магомедальевна Решетняк, t\_reshetnyak@yahoo.com

Для цитирования: Решетняк Т.М., Дорошкевич И.А., Чельдиева Ф.А. и др. Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Часть I: значение и частота выявления *Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae* // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 20–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-20-28

Недостаточно изученным вопросом при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) является вовлечение в патологический процесс пищеварительной системы, а также характер и частота повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ).

**Цель исследования** – определить роль *Helicobacter pylori*, вирусов семейства *Herpesviridae* (часть I) и лекарственных препаратов (часть II) в развитии повреждений СОЖ при СКВ и АФС.

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование с участием 85 пациентов с СКВ и АФС.

Все пациенты были опрошены по специально составленной карте, включавшей наличие гастроэнтерологических жалоб (за весь период болезни и на момент включения в исследование).

Всем участникам исследования проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) на аппарате Olympus XP-20 с прицельной биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

Позитивность *H. pylori*, *Herpes Simplex Virus Types 1 (HSV-1)*, *Cytomegalovirus (CMV)* в биоптате СОЖ оценивали методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** У пациентов с СКВ и АФС при эндоскопическом исследовании выявлены следующие изменения СОЖ: антральный гастрит – 82,4% случаев, эрозии – 24,7%, геморрагии – 8,2%, пангастрит – 8,2% случаев. При ЭГДС у пациентов с АФС достоверно чаще, чем у больных СКВ без АФС, обнаруживались множественные эрозии СОЖ.

Неизменная СОЖ имела место у 9,4% пациентов с СКВ и АФС. Выявленные изменения в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС чаще протекают в отсутствие клинических симптомов. Только 10% пациентов предъявляют жалобы на дискомфорт в эпигастриальной области. У 88,2% обследованных в биоптате СОЖ выявлены *H. pylori*, HSV-1 и CMV. Только у 11,8% в биоптате СОЖ не обнаружено ни одного из указанных инфекционных агентов.

Частота колонизации СОЖ *H. pylori* у пациентов с СКВ и АФС соответствует частоте в общей популяции. У пациентов с СКВ и АФС отсутствует прямая корреляционная зависимость между выявленными изменениями в СОЖ и инфицированием *H. pylori*, а также вирусами семейства *Herpesviridae*.

**Заключение.** Роль *H. pylori*, HSV-1 и CMV в повреждении СОЖ при СКВ и АФС не установлена.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, повреждение слизистой оболочки желудка, *Helicobacter pylori*, *Herpesviridae*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, повреждение слизистой оболочки желудка, *Helicobacter pylori*, *Herpesviridae*

Исследование выполнено в рамках темы НИИР «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (АААА-А19-119021190151-3, 0514-2019-0020).



## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, разнообразными клиническими проявлениями – от незначительных (усталость, снижение веса, артралгии) до угрожающих жизни повреждений органов (почек или центральной нервной системы) [1–3]. Повреждение пищеварительной системы при СКВ недостаточно изучено. Клинические проявления повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при СКВ изменчивы и связаны с вовлечением в патологический процесс любого его отдела [4–7]. Нет и четкого представления о генезе клинических признаков повреждения пищеварительной системы (являются следствием СКВ или неспецифичны и обусловлены инфекционным процессом, тромбозами, приемом лекарственных препаратов) [8–10]. Изучение этого вопроса при СКВ крайне важно, поскольку повреждение пищеварительной системы может влиять на течение заболевания [10–12]. Описание антифосфолипидного синдрома (АФС) первоначально в рамках СКВ, а затем как первичной приобретенной тромбофилии позволило установить новые клинические симптомы, связанные с ишемией различных органов, в том числе органов системы пищеварения [11–16]. Характер и частота повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) при АФС остаются неизученными. Выделение в 1983 г. «спиралевидных бактерий» *Helicobacter pylori* способствовало изучению их роли в этиопатогенезе гастроуденальных заболеваний [17]. Высказано предположение о связи между инфицированием *H. pylori* и аутоиммунными/гематологическими нарушениями при системных ревматических заболеваниях [18, 19]. Кроме того, в настоящее время активно обсуждается возможное участие вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии активного гастрита, язвенных дефектов и геморрагий СОЖ, особенно на фоне иммунодефицита или прове-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение параметра в группах		
	ПАФС (n = 20)	СКВ + АФС (n = 26)	СКВ (n = 39)
Возраст, лет ± SD	34,0 ± 10,8	40,0 ± 11,8	35,5 ± 13,1
Продолжительность заболевания, лет ± SD	8,1 ± 7,3	16,0 ± 11,6*	10,2 ± 10,0
Пол: жен./муж., абс.	12/8	22/4	36/3
Активность заболевания, шкала SLEDAI (средние значения ± SD)	–	19,4 ± 8,6	20,0 ± 12,1
Тромбоз в анамнезе, абс. (%)	16 (80)	18 (69)	–
Акушерская патология, абс. (%)**	5 (20)	11 (42,3)	–
<b>Терапия на момент включения в исследование</b>			
Преднизолон, абс. (%)	0	23 (89)	21 (54)
Антикоагулянты (НМГ, АВК), абс. (%)	20 (100)	26 (100)	3 (7,7)
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина), абс. (%)	20 (100)	26 (100)	14 (36)
НПВП, абс. (%)	1 (5)	9 (34,6)	10 (25,6)
Группа пациентов, не получавших в течение шести и более месяцев (до включения в исследование) глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, аспирина в низких дозах, НПВП + аспирин в низких дозах (группа сравнения), абс. (%)	–	–	12 (30,8)

\*  $p < 0,005$  по сравнению с пациентами с ПАФС.

\*\* Процент рассчитан от количества беременных женщин в период заболевания.

Примечание. SD – стандартное отклонение, НМГ – низкомолекулярные гепарины, АВК – антагонисты витамина К, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

дения иммуносупрессивной терапии [20–24].

**Цель** исследования – определить роль *H. pylori*, вирусов семейства *Herpesviridae* (часть I) и лекарственных препаратов (часть II) в развитии повреждений СОЖ при СКВ и АФС.

## Материал и методы

В проспективном исследовании участвовало 85 пациентов с СКВ и АФС. У 65 пациентов была диагностирована СКВ (диагностические критерии 1997 г.) [25]. У 26 из 65 пациентов с СКВ верифицирован достоверный АФС (критерии 2006 г., Сидней) [26]. У 20 из 85 обследованных имел место первичный АФС (ПАФС) [27]. Критериями включения в исследование послужили достоверность диагноза СКВ, АФС и ПАФС и письменное информированное согласие. Возраст пациентов на момент обследования варьировался от 15 до 68 лет (средний возраст – 36,7 ± 13,1 года), длительность заболевания – от шести месяцев до 33 лет (средняя продолжительность заболевания – 11,6 ± 5,6 года). Больные были раз-

делены на три группы в зависимости от диагноза. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Все участники исследования были опрошены по специально составленной карте, учитывавшей наличие гастроэнтерологических жалоб (за весь период болезни и на момент включения в исследование), факторы риска развития изменений СОЖ, лекарственную терапию за весь период болезни и на момент исследования. Активность СКВ оценивали в баллах по шкале SLEDAI [28].

Критериями исключения из исследования стали синдром Золлингера – Эллисона, недостаточность кровообращения 2–3-й стадии, легочная недостаточность 2–3-й стадии, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени. Всем пациентам была проведена эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) на аппарате Olympus XP-20 (Япония) с прицельной биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. Позитивность *H. pylori* в биоптате СОЖ оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Таблица 2. Частота выявления *H. pylori*, HSV-1, CMV в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС

Инфекционный агент	Частота выявления инфекционных агентов в группах			
	ПАФС (n = 20)	СКВ + АФС (n = 26)	СКВ (n = 39)	все пациенты (n = 85)
<i>H. pylori</i> , абс. (%)	14 (70,0)	21 (80,8)	31 (79,5)	66 (77,6) <sup>1,2</sup>
<i>CagA</i> , абс. (%)	9 (45,0)	13 (50,0)	25 (64,1)	47 (55,3)
HSV-1, абс. (%)	11 (55,0)	10 (38,5)	12 (30,8)	33 (38,8) <sup>1</sup>
CMV, абс. (%)	6 (30,0)	6 (23,1)	10 (25,6)	22 (25,9) <sup>2</sup>
Без инфекции, абс. (%)	4 (20,0)	3 (11,5)	3 (7,7)	10 (11,8)

<sup>1</sup>  $\chi^2 = 26,18$ ;  $p = 0,00003$ ; ОШ 5,47; при 95% ДИ относительный риск (ОР)  $2,0 < 1,50 < \text{ОР} < 2,67$ ; сравнение частоты выявления *H. pylori* и HSV-1.

<sup>2</sup>  $\chi^2 = 45,34$ ;  $p < 0,0001$ ; ОШ 9,95; при 95% ДИ ОР  $3,00 < 2,06 < \text{ОР} < 4,38$ ; сравнение частоты выявления *H. pylori* и CMV.

Выделение и детекцию ДНК *H. pylori*, *Herpes Simplex Types 1* (HSV-1), *Cytomegalovirus* (CMV) из биоптата СОЖ проводили на основании методики и инструкции к ПЦР-тест-системам ДиаГен-*Helicobacter*®, ДиаГен-СМV® и ДиаГен-HSV® (ЗАО «Лаборатория гено-инженерных систем ЛАГИС», Россия). Для определения ДНК *H. pylori* использовали праймеры генов *UreC* и *CagA* (ДиаГен-*Helicobacter*®). Праймеры для обнаружения ДНК CMV и HSV-1 содержали видоспецифические участки соответствующих вирусных полимераз (ДиаГен-СМV® и ДиаГен-HSV®). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием непараметрических методов статистической программы VassarStats: Website for Statistical Computation, «Статистика» и «Эпидинфо». При сравнении количественных значений использован метод Манна – Уитни. Показатели считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивали в таблице сопряженности  $2 \times 2$  с помощью теста  $\chi^2$ , при количестве наблюдений менее пяти применяли точный критерий Фишера.

### Результаты

Клинические проявления, частота выявления *H. pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae* Клинический симптомокомплекс, указывающий на наличие патологических изменений в ЖКТ у пациентов с СКВ и АФС, включал болевой синдром и про-

явления желудочной диспепсии. Из анамнестических данных боль в эпигастрии отмечалась у 61 (71,8%) из 85 пациентов. При опросе боль в эпигастральной области регистрировалась достоверно чаще ( $\chi^2 = 3,65$ ; отношение шансов (ОШ) 2,50 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,11–10,10;  $p = 0,05$ ) у пациентов с АФС (у 38 из 46) по сравнению с больными СКВ без АФС (у 23 из 39). Изжога в анамнезе отмечалась у 42 (49%) пациентов, периодическая тошнота – у 23 (27%) больных.

На момент включения в исследование периодическую боль в эпигастральной области отмечали 37 (43,5%) из 85 пациентов. У девяти (10,6%) из них имел место выраженный болевой синдром, потребовавший исключения острой хирургической патологии. При этом у трех пациентов боль была проявлением адгезивного полисерозита, у шести – проявлением эрозивного гастрита. Изжога и тошнота зафиксированы у 22 (26%) пациентов.

Признаки активности СКВ могут влиять на развитие симптомокомплекса желудочной диспепсии. На момент включения в исследование активность СКВ проявлялась волчаночным гломерулонефритом у восьми (12,3%) из 65 пациентов с СКВ, признаками поражения центральной нервной системы – у 12 (18,4%) из 65 пациентов с СКВ. Активность СКВ по шкале SLEDAI у пациентов с признаками желудочно-кишечной диспепсии составила  $17 \pm 4$  балла и была сопоставима с активно-

стью СКВ без указанных признаков –  $16 \pm 6$  балла ( $p > 0,05$ ).

В таблице 2 представлена информация о выявленных инфекционных агентах. У 75 (88,2%) из 85 пациентов в биоптате СОЖ обнаружены *H. pylori*, HSV-1 и CMV. Только у десяти (11,8%) из 85 обследованных в биоптате СОЖ не выявлено ни одного из определяемых инфекционных агентов. Смешанная инфекция в биоптате СОЖ зарегистрирована у 36 (48,0%), а моноинфекция – у 39 (52,0%) из 75 пациентов.

Частота выявления *H. pylori* в биоптате СОЖ у обследованных была высокой и колебалась по группам от 70 до 81%. Методом ПЦР *H. pylori* выявлен у 66 (88,0%) из 75 пациентов с колонизацией в СОЖ. У 47 (71,2%) из 66 больных *H. pylori* был *CagA*-позитивным. Отмечалась тенденция к более частому выявлению *H. pylori CagA+* у пациентов с СКВ без АФС. Но эти различия статистически незначимы. Частота выявления *H. pylori* в СОЖ во всей группе обследованных достоверно превышала частоту выявления HSV-1 и CMV (табл. 2).

Изменения слизистой оболочки желудка, по данным эндоскопии, и частота выявления *H. pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae* По данным ЭГДС, у 77 (90,6%) из 85 пациентов имели место изменения СОЖ. На момент обследования 48 (62,3%) из 77 пациентов не предъявляли никаких жалоб. При эндоскопическом исследовании больных СКВ и АФС выявлены следующие изменения СОЖ: антральный гастрит – у 70 (82,4%) больных, пангастрит – у семи (8,2%), эрозии – у 21 (24,7%), геморрагии – у семи (8,2%) из 85 обследованных пациентов. Пангастрит, эрозии и геморрагии сочетались с антральным гастритом. Неизменная СОЖ отмечалась у восьми (9,4%) из 85 больных. Наиболее часто при ЭГДС выявлялись антральный гастрит. Пангастрит определялся во всех случаях на фоне инфекционных агентов. Антральный гастрит, эрозии, геморрагии и неизме-



ненная СОЖ встречались у пациентов как с определяемыми инфекционными агентами, так и без них. Следует отметить, что у шести (75%) из восьми пациентов с неизменной СОЖ обнаружено инфицирование.

Частота выявления инфекционных агентов методом ПЦР при различных изменениях СОЖ, по данным эндоскопического исследования, представлена в табл. 3. *H. pylori* был доминирующим среди определяемых инфекционных агентов, связанных с выявленными при ЭГДС изменениями в СОЖ. У 36 (48,0%) из 75 пациентов с инфицированной СОЖ наличие *H. pylori* сочеталось с вирусами *Herpesviridae*. Моноинфицирование выявлено у 39 (52,0%) из 75 пациентов: *H. pylori* – у 29, CMV – у трех, HSV-1 – у семи пациентов.

54 (77,1%) из 70 больных антральным гастритом были позитивны по *H. pylori*: 26 (48,1%) – моноинфицирование *H. pylori*, 28 (51,9%) – смешанное инфицирование.

У всех пациентов с пангастритом выявлена инфекция *H. pylori*. У четырех из семи больных пангастритом *H. pylori* был позитивным по *CagA*, у трех – сочетался с *Herpesviridae*.

У 21 пациента выявленные эрозии СОЖ сочетались с антральным гастритом. У 17 (81,0%) из 21 больного с эрозивными изме-

**Таблица 3. Частота выявления *H. pylori*, HSV-1, CMV и их сочетания при различных повреждениях СОЖ, по данным ЭГДС**

Состояние СОЖ	<i>H. pylori</i> (n = 29)	HSV-1 (n = 7)	CMV (n = 3)	<i>H. pylori</i> + HSV-1 + CMV (n = 36)
Антральный гастрит, абс. (%)	26 (89,7)	7 (100,0)	3 (100,0)	28 (77,8)
Пангастрит, абс. (%)	4 (13,8)	0	0	3 (8,3)
Эрозии СОЖ, абс. (%)	8 (27,6)	2 (28,6)	0	9 (25,0)
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	4 (13,8)	2 (28,6)	0	1 (2,8)
Неизменная СОЖ, абс. (%)	1 (3,4)	1 (14,3)	0	4 (11,1)

Примечание. Процент позитивности рассчитан от числа инфицированных пациентов.

нениями в СОЖ обнаружена инфекция *H. pylori*. У семи (41,2%) из 17 *H. pylori* был *CagA*-положительным. При этом у восьми (47,1%) из 17 пациентов *H. pylori* выявлен в виде моноинфекции, у девяти (52,9%) – в сочетании с *Herpesviridae*.

У пяти из семи пациентов с геморрагиями СОЖ обнаружена инфекция *H. pylori*. В одном случае *H. pylori* сочетался с CMV и HSV-1. Геморрагии сочетались с другими проявлениями повреждения СОЖ: с пангастритом – два случая, антральным гастритом – три случая, антральным гастритом и эрозиями одновременно – два случая.

У двух (25%) из восьми пациентов с неизменной СОЖ инфекция *H. pylori*, вирусы CMV и HSV-1 не обнаружены. У четырех (50,0%) из восьми пациентов с неизменной СОЖ выявлено смешанное инфицирование *H. pylori* с CMV

и HSV-1, у одного – моноинфицирование *H. pylori*, у одного – моноинфицирование HSV-1.

В таблице 4 представлены эндоскопические изменения СОЖ в обследованных группах в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori*.

*H. pylori* выявлен у 66 (77,6%) из 85 обследованных пациентов. Изменения СОЖ, по результатам ЭГДС, отмечались у 77 (90,6%) из 85 пациентов. *H. pylori* обнаружен у 61 (79,2%) из 77 больных с изменениями СОЖ и у пяти (62,5%) из восьми пациентов с неизменной СОЖ ( $p > 0,05$ ).

Повреждения СОЖ у пациентов с СКВ развивались в группе инфицированных *H. pylori* в 90,3% случаев (у 28 из 31 – *H. pylori*+), а также в группе не инфицированных *H. pylori* – у 62,5% пациентов (у пяти из восьми – *H. pylori*-) ( $p > 0,05$ ). У пациентов с ПАФС картина была иной: в группе паци-

**Таблица 4. Изменения СОЖ, по данным эндоскопии, и частота выявления *H. pylori***

Состояние СОЖ, по данным ЭГДС	ПАФС (n = 20)		СКВ + АФС (n = 26)		СКВ (n = 39)		Все пациенты (n = 85)	
	<i>H. pylori</i> + (14 (70,0%))	<i>H. pylori</i> - (6 (30,0%))	<i>H. pylori</i> + (21 (80,8%))	<i>H. pylori</i> - (5 (19,2%))	<i>H. pylori</i> + (31 (79,5%))	<i>H. pylori</i> - (8 (20,5%))	<i>H. pylori</i> + (66 (77,6%))	<i>H. pylori</i> - (19 (22,4%))
Все пациенты с изменениями СОЖ, абс. (%)	12 (85,7)	6 (100,0)	21 (100,0)	5 (100,0)	28 (90,3)	5 (62,5)	61 (92,4)	16 (84,2)
Антральный гастрит, абс. (%)	11 (78,6)	6 (100,0)	20 (95,2)	5 (100,0)	23 (74,2)	5 (62,5)	54 (81,8)	16 (84,2)
Пангастрит, абс. (%)	1 (7,1)	0	1 (4,8)	0	5 (16,6)	0	7 (10,6)	0
Эрозии СОЖ, абс. (%)	5 (35,7)	0	7 (33,3)	3 (60,0)	5 (16,6)	1 (12,5)	17 (25,6)	4 (21,2)
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	1 (7,1)	1 (16,7)	2 (9,5)	1 (20,0)	2 (6,4)	0	5 (7,6)	2 (10,5)
Неизменная СОЖ, абс. (%)	2 (14,3)	0	0	0	3 (10,0)	3 (33,3)	5 (7,8)	3 (14,3)

Примечание. *H. pylori* определяли методом ПЦР.



ентов, инфицированных *H. pylori*, повреждения СОЖ зарегистрированы в 85,7% случаев, в группе не инфицированных *H. pylori* – в 100,0% случаев ( $p > 0,05$ ). При сочетании СКВ и АФС повреждения СОЖ зафиксированы в одинаковой степени у пациентов, как инфицированных, так и не инфицированных *H. pylori*.

Наиболее частой находкой был антральный гастрит – 70 (90,9%) из 77 пациентов с изменениями СОЖ. Антральный гастрит при эндоскопическом исследовании выявлен во всех группах пациентов с СКВ и АФС независимо от наличия или отсутствия *H. pylori*. В группе пациентов с АФС (ПАФС и СКВ + АФС) в отсутствие *H. pylori* антральный гастрит обнаружен у всех пациентов. При этом в группе пациентов с ПАФС и инфекцией *H. pylori* он зарегистрирован всего у 78,6% больных.

У десяти (14,3%) из 70 пациентов с антральным гастритом в биоптате СОЖ выявлены HSV-1, CMV. У четырех (40,0%) из них антральный гастрит сочетался с эрозиями и геморрагиями СОЖ.

Пангастрит имел место у семи (9,1%) из 77 пациентов с изменениями СОЖ (пятеро предъявляли гастроэнтерологические жалобы). У всех семи пациентов обнаружена инфекция *H. pylori*, у шести из них выделенный штамм был позитивен по *CagA*. В трех из семи случаев позитивность по *H. pylori* сочеталась с HSV-1 и CMV. Пангастрит выявлен у одного пациента с ПАФС, позитивного по *H. pylori* и гену цитотоксичности *CagA*. У этого пациента отмечались боль в эпигастральной области и диспепсия. В группе пациентов с СКВ + АФС пангастрит наблюдался в одном случае в сочетании с геморрагиями СОЖ и *H. pylori*+

На момент обследования пациент не предъявлял жалоб, связанных с пищеварительной системой. В группе с СКВ без АФС пангастрит выявлен у пяти пациентов. У одного из них пангастрит сочетался с геморрагиями СОЖ. Инфекция *H. pylori* имела место

у всех пяти пациентов. Двое из них на момент обследования жаловались на изжогу.

Эрозии СОЖ выявлены у 21 (27,3%) из 77 пациентов с изменениями СОЖ. У 17 (80,9%) из них зафиксирована инфекция *H. pylori*. Отмечалась тенденция к более частому развитию эрозий СОЖ у пациентов с АФС (15 из 46 пациентов с ПАФС и СКВ + АФС) по сравнению с пациентами с СКВ (шесть из 39 пациентов с СКВ) ( $p = 0,056$ ; ОШ 2,66; 95% ДИ 0,92–7,73; относительный риск (ОР) 2,12; 95% ДИ 0,91–4,94). У пациентов с АФС достоверно чаще, чем у пациентов с СКВ, выявлялись множественные эрозии СОЖ: у 12 из 15 пациентов и у одного из шести соответственно ( $p = 0,0067$ ; ОШ 24; 95% ДИ 2,04–282,69; ОР 5,6; 95% ДИ 0,90–34,99). У одного пациента с СКВ + АФС множественные эрозии СОЖ сочетались с острой язвой желудка и позитивностью по *H. pylori* и по *CagA*.

Геморрагии СОЖ отмечались у семи пациентов: двух с ПАФС, трех с АФС + СКВ, двух с СКВ. Пятеро из семи пациентов были *H. pylori*-позитивны.

У обоих пациентов с ПАФС и геморрагиями СОЖ выявлен тромбоз печеночных вен (синдром Бадда – Киари). Портальная гипертензия у пациентов с синдромом Бадда – Киари была без признаков кровотечения из вен пищевода. Геморрагии СОЖ у двух пациентов с ПАФС с синдромом Бадда – Киари сочетались с множественными эрозиями СОЖ. Один из этих пациентов был *H. pylori*-позитивным и один *H. pylori*-негативным.

У пациентов с СКВ без АФС геморрагии СОЖ в обоих случаях ассоциировались с наличием *H. pylori* и сочетались с пангастритом.

Неизменная СОЖ, по данным ЭГДС, имела место у восьми (9,4%) из 85 пациентов (ПАФС – два случая, СКВ – шесть случаев). У пяти (62,5%) из восьми пациентов отмечалась позитивность по *H. pylori* (ПАФС – два случая, СКВ – три случая) (табл. 4).

## Обсуждение

В настоящее время достаточно подробно описаны повреждения различных органов и систем при СКВ и АФС, вызванные основным заболеванием. Вопрос о частоте и механизме вовлечения пищеварительной системы в патологический процесс остается дискуссионным [5, 10, 11, 24]. Изменения СОЖ могут быть результатом активности основного заболевания, воздействия инфекционных агентов, влияния проводимой лекарственной терапии. Результаты проведенного нами эндоскопического исследования показали, что у пациентов с СКВ и АФС в 90,6% случаев выявляются изменения СОЖ, часто протекающие бессимптомно (только 10% пациентов на момент осмотра активно предъявляли жалобы). Симптомы дискомфорта в животе, в том числе боль с тошнотой или без нее, изжога, тошнота без болевого синдрома, – наиболее частые жалобы пациентов и с СКВ, и с АФС. В нашем исследовании не установлены различия в оценке активности СКВ по шкале SLEDAI у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами и пациентов, не имевших подобных жалоб. Однако у обследованных больных с повреждениями СОЖ показатель SLEDAI превышал таковой у пациентов с неизменной СОЖ ( $17 \pm 4$  против  $16 \pm 6$ ). По данным разных авторов, частота абдоминальной боли у пациентов с СКВ колеблется от 8 до 37%, оценить причину такой боли сложно [29–35]. Боль в эпигастральной области, выявленная у 43,5% пациентов с СКВ и АФС, была доминирующей жалобой и достоверно чаще регистрировалась у пациентов с АФС. Более частое выявление боли в нашем исследовании по сравнению с исследованиями других авторов скорее всего связано с включением в него пациентов с АФС. Причины более частого выявления болевого синдрома у пациентов с АФС могут быть обусловлены сосудистыми изменениями [36]. Выраженный болевой синдром



у 10,6% пациентов потребовал исключения острой хирургической патологии.

По данным М. Fawzy и соавт., гастроинтестинальные проявления отмечаются у 42,5% пациентов с СКВ. Острая боль в животе у 6% пациентов обусловлена плевритом или перитонитом на фоне активности СКВ [31].

М.С. Al-Hakeem и М.А. McMillen, проанализировав данные 13 пациентов с СКВ, доставленных в отделение скорой помощи по поводу боли в животе, установили, что девять из них нуждались в экстренном хирургическом вмешательстве [37].

Исследование Т.М. Zizic и соавт. по оценке заболеваемости и смертности 140 пациентов с СКВ, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу боли в животе, показало, что у 15 (11%) из них имели место признаки острого живота. Смертность, ассоциированная с этими симптомами, превысила 50% (восемь из 15 пациентов) [38].

Тошнота и изжога выявлены у 26% обследованных пациентов, что совпадает с данными литературы. Рвота, тошнота, анорексия при СКВ ассоциируются с тяжестью и угрожающими жизни состояниями из-за высокой активности СКВ. Однако те же проявления могут быть связаны с лекарственной терапией.

В исследовании D.S. Hallegua и D.J. Wallace частота тошноты у пациентов с СКВ колебалась от 11 до 38% [29]. Показатель снизился до 8% после исключения пациентов, у которых тошнота была вызвана приемом лекарственных средств.

На момент обследования 62,3% пациентов не предъявляли никаких жалоб. Для раннего выявления гастроинтестинальных симптомов необходимо более активно и целенаправленно проводить опрос пациентов с СКВ и АФС по поводу гастроэнтерологических жалоб.

По данным разных авторов, наиболее распространенными изменениями желудка при СКВ остаются гастрит и язвенная болезнь

[29–31]. При эндоскопическом обследовании пациентов с СКВ и АФС нами были выявлены следующие изменения СОЖ: антральный гастрит, эрозии, геморрагии, пангастрит. И лишь 9,4% обследованных пациентов имели неизмененную СОЖ. Повреждения СОЖ и механизм их развития при СКВ и АФС до конца не ясны [9, 26, 29–31]. Выявленные изменения СОЖ при СКВ и АФС могут быть обусловлены течением заболевания, длительным, порой пожизненным приемом лекарственных препаратов, инфицированием СОЖ *H. pylori* или сочетанием этих факторов.

Последние два десятилетия многими исследователями обсуждается потенциальная роль вирусов семейства *Herpesviridae*, особенно HSV-1, HSV-2 и CMV, в развитии пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки [39–41]. Вирусы семейства *Herpesviridae* выявлены у 46 (54,1%) обследованных нами пациентов с СКВ и АФС: у 36 совместно с *H. pylori* и десяти – в виде моноинфекции. Процент выявления HSV-1 и CMV был выше у пациентов с АФС. Моноинфицирование CMV пациентов с СКВ и АФС практически не ассоциировалось с изменениями СОЖ: только у трех пациентов с моноинфекцией CMV выявлен антральный гастрит. У обследованных нами пациентов с моноинфекцией HSV-1 у семи имел место антральный гастрит. У двух пациентов он ассоциировался с эрозиями СОЖ, еще у двух – с геморрагиями СОЖ. В то же время судить о влиянии этих инфекционных агентов на развитие повреждений в СОЖ сложно, поскольку в половине случаев сочетанное инфицирование (*H. pylori* + HSV-1 + CMV) отмечалось у пациентов с неизмененной СОЖ. Известно, что вирусы семейства *Herpesviridae* могут вызывать у пациентов с СКВ ряд серьезных осложнений, в том числе некротический илеит [40]. *Herpesviridae* в первую очередь колонизируют клетки эпителия

слизистых оболочек, что может приводить к повреждению СОЖ. Показано, что частота выявления специфических антител к вирусам семейства *Herpesviridae* у пациентов с СКВ значительно выше, чем в общей популяции [42]. Частота изменения СОЖ у пациентов со смешанным инфицированием (*H. pylori* + HSV-1 + CMV) сопоставима с таковой у пациентов с моноинфекцией *H. pylori*. Частота выявления *H. pylori* в СОЖ при СКВ и АФС достоверно выше, чем частота выявления HSV-1 и CMV. Возможно, изменения СОЖ, выявленные у обследованных пациентов с СКВ и АФС, не связаны с HSV-1 и CMV. Эти данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующими об отсутствии значимой роли *Herpesviridae* в повреждении СОЖ при СКВ и АФС [43–45]. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений в отношении связи повреждения СОЖ с HSV-1, CMV и активностью самого заболевания, взаимоотношающее влияние этих процессов нельзя не учитывать. Частота встречаемости *H. pylori* у пациентов с СКВ и АФС и его роль в развитии повреждений СОЖ до настоящего времени четко не определены. В ряде работ [46, 47] инфекция *H. pylori* ассоциирована с различными аутоиммунными заболеваниями, а серопозитивность *H. pylori* – с наличием антиядерных антител, антител к двуспиральной ДНК и анти-Ro-антителами [46].

S.N. Musaev и соавт. [48], сравнив гистологические данные СОЖ 27 детей с СКВ и 12 пациентов с гастроуденитом, отметили преобладание воспалительного компонента при СКВ, включая наличие фибробластов и отложение иммуноглобулина в сосудах микроциркуляторного русла СОЖ. Эти находки ассоциировались с активностью СКВ.

В нашем исследовании *H. pylori* был доминирующим среди изученных инфекционных агентов, связанных с выявленными

гастроэнтерология



при ЭГДС изменениями в СОЖ пациентов с СКВ и АФС. Частота выявления *H. pylori* в биоптате СОЖ у обследованных пациентов была высокой – 77,6% и соответствовала аналогичному показателю в общей популяции. Распространенность *H. pylori* в различных популяциях варьируется от 35 до 90% [49–53]. *H. pylori* встречается у 70–90% населения развивающихся стран и 35–40% – развитых стран [52, 54]. 88% работающего населения Москвы инфицировано *H. pylori*. Его распространенность достигает 78% у лиц моложе 30 лет и около 97% у лиц старше 60 лет [55].

Выявленные у обследованных нами пациентов повреждения СОЖ – антральный гастрит, пангастрит, эрозии и геморрагии не ассоциировались с *H. pylori*. Данные, полученные в ходе эндоскопии и ПЦР, позволяют говорить об отсутствии значимой роли *H. pylori* в повреждении СОЖ при СКВ и АФС, что согласуется с данными литературы [46, 56]. Можно говорить о колонизации *H. pylori* в СОЖ пациентов с СКВ и АФС. В зависимости от обстоятельств *H. pylori* ведет себя как комменсал или симбионт [43, 57, 58]. Высказывается предположение, что *H. pylori* может благо-

творно влиять на человека [59]. Эта идея вызвала полемику среди исследователей. Потенциальная польза *H. pylori* для здоровья обсуждается в обзоре T.L. Cover и M.J. Blaser [57]. Имеются сведения о защитной роли *H. pylori* в отношении развития СКВ [43]. Н. Amital и соавт. не исключают роль *H. pylori* в иммунорегуляторных событиях [43].

### Заключение

У пациентов с СКВ и АФС при эндоскопическом исследовании выявлены следующие изменения СОЖ: антральный гастрит – 82,4% случаев, эрозии – 24,7%, геморрагии – 8,2%, пангастрит – 8,2% случаев. Частота изменений СОЖ при СКВ и АФС статистически не различалась. У пациентов с АФС при ЭГДС достоверно чаще, чем у больных СКВ без АФС, обнаруживались множественные эрозии СОЖ. Очевидно, это связано с патологией микроциркуляторного русла СОЖ, ведущей к ишемии. Неизменная СОЖ выявлена у 9,4% пациентов с СКВ и АФС.

Изменения в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС чаще протекают в отсутствие клинических симптомов. Только 10% пациентов предъявляют жалобы на дискомфорт в эпигастральной области.

У пациентов с СКВ и АФС, по результатам эндоскопического исследования, не выявлено корреляционной связи между повреждением СОЖ и активностью по шкале SLEDAI.

У 88,2% пациентов в биоптате СОЖ выявлены инфекционные агенты: *H. pylori*, HSV-1 и CMV. И только у 11,7% больных в биоптате СОЖ не обнаружено ни одной из определяемых инфекций. *H. pylori* в СОЖ был доминирующим инфекционным агентом. Сочетание *H. pylori* с *Herpesviridae* в биоптате СОЖ отмечалось у 48,0% пациентов, а моноинфекция *H. pylori* – у 52,0%. HSV-1 и CMV в биоптатах СОЖ пациентов с СКВ и АФС выявлены в 39 и 26% случаев соответственно. Роль указанных инфекционных агентов в повреждении СОЖ при СКВ и АФС не подтверждена.

Высокая частота инфицирования *H. pylori* СОЖ у пациентов с СКВ и АФС соответствует таковой в общей популяции. Группы пациентов с СКВ и АФС статистически не различались по частоте и степени инфицирования СОЖ *H. pylori*. У пациентов с СКВ и АФС не установлена прямая корреляционная зависимость между выявленными изменениями в СОЖ и инфицированием *H. pylori*. ☉

Продолжение следует.

### Литература

1. Lahita R.G. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus in results of a study of patients with systemic lupus erythematosus // Systemic lupus erythematosus / ed. by R.G. Lahita. San Diego, California, Calif. USA. Elsevier, 2004. P. 435–444.
2. Rahman A., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 9. P. 929–939.
3. Решетняк Т.М. Системная красная волчанка // Ревматология. Клинические лекции / под ред. В.В. Бадокина. М.: Литтера, 2012. С. 245–331.
4. Mok C.C. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2005. Vol. 19. № 5. P. 741–766.
5. Witt M., Zecher D., Anders H.J. Gastrointestinal manifestations associated with systemic lupus erythematosus // Eur. J. Med. Res. 2006. Vol. 11. № 6. P. 253–260.
6. Tian X.P., Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis, and treatment // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 24. P. 2971–2977.
7. Luo J., Chang F., Chen T. et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy // Br. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 68. № 2. P. 252–259.
8. Ebert E.C., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus // J. Clin. Gastroenterol. 2011. Vol. 45. № 5. P. 436–441.
9. Collins-Yoder A. Gastrointestinal manifestations of autoimmune diseases requiring critical care // Crit. Care Nurs. Clin. North Am. 2018. Vol. 30. № 1. P. 1–12.
10. Li Z., Xu D., Wang Z. et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus // Lupus. 2017. Vol. 26. № 11. P. 1127–1138.
11. Brewer B.N., Kamen D.L. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic lupus erythematosus // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2018. Vol. 44. № 1. P. 165–175.
12. Maruyama A., Nagashima T., Iwamoto M., Minota S. Clinical characteristics of lupus enteritis in Japanese patients: the large intestine-dominant type has features



- of intestinal pseudo-obstruction // *Lupus*. 2018. Vol. 27. № 10. P. 1661–1669.
13. Дорошкевич И.А., Раденска-Лоповок С.Г., Новикова А.В., Реиштеняк Т.М. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме // *Архив патологии*. 2004. Т. 66. № 1. С. 7–10.
  14. Wang Q.Y., Ye X.H., Ding J., Wu X.K. Segmental small bowel necrosis associated with antiphospholipid syndrome: a case report // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. № 13. P. 4096–4100.
  15. Pons-Estel G.J., Andreoli L., Scanzi F. et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Autoimmun.* 2017. Vol. 76. P. 10–20.
  16. Padricelli A., Giribono A.M., Ferrara D. et al. Severe mesenteric ischemia in a pregnant woman with antiphospholipid syndrome // *Ann. Vasc. Surg.* 2017. Vol. 44. P. 415.e11–415.e16.
  17. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of the patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet*. 1984. Vol. 1. № 8390. P. 1311–1315.
  18. Radic M. Role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune systemic rheumatic disease // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 36. P. 12839–12846.
  19. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 36. P. 12818–12838.
  20. Glushko T., Marcus V.A., Colmegna I. Cytomegalovirus-induced colon perforation in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* 2016. Vol. 43. № 2. P. 459–460.
  21. Sakamoto O., Ando M., Yoshimatsu S. et al. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis // *Int. Med.* 2002. Vol. 41. № 2. P. 151–155.
  22. Ramos-Casals M., Cuadrado M.J., Alba P. et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2008. Vol. 87. № 6. P. 311–318.
  23. Archimandritis A., Markoulatos P., Tjivras M. et al. Herpes simplex virus types 1 and 2 and cytomegalovirus in peptic ulcer disease and non-ulcer dyspepsia // *Hepato-gastroenterology*. 1992. Vol. 39. № 6. P. 540–541.
  24. Su B.Y., Su C., Yu S., Chen C. Incidental discovery of high systemic lupus erythematosus disease activity associated with cytomegalovirus viral activity // *Med. Microbiol. Immunol.* 2007. Vol. 196. № 3. P. 165–170.
  25. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 40. № 9. P. 1725.
  26. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 2. P. 295–306.
  27. Danowski A., De Azevedo M.N.L., Papi J.A.D.S., Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 6. P. 1195–1199.
  28. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients // *Arthritis Rheum.* 1992. Vol. 35. № 6. P. 630–640.
  29. Hallegua D.S., Wallace D.J. Gastrointestinal and hepatic manifestations // *Dubois' lupus erythematosus* / ed. by C.J. Wallace, B.H. Hahn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. P. 843–857.
  30. Schulz S.W., Derk C.T. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a survey of the literature // *Open Autoimmun. J.* 2009. Vol. 1. № 1. P. 10–26.
  31. Fawzy M., Edrees A., Okasha H. et al. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2016. Vol. 25. № 13. P. 1456–1462.
  32. Al-Kandari A., Al-Alardati H., Sayadi H. et al. An unusual case of collagenous gastritis in a middle-aged woman with systemic lupus erythematosus: a case report // *J. Med. Case Rep.* 2014. Vol. 8. P. 278–283.
  33. Tu Y.-L., Yeh K.-W., Chen L.-C. et al. Differences in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus patients presenting with acute abdominal pain // *Semin. Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 40. № 5. P. 447–454.
  34. Haskin O., Amir J., Schwarz M. et al. Severe abdominal pain as a presenting symptom of probable catastrophic antiphospholipid syndrome // *Pediatr.* 2012. Vol. 130. № 1. P. 230–235.
  35. Yuan S., Lian F., Chen D. et al. Clinical features and associated factors of abdominal pain in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* 2013. Vol. 40. № 12. P. 2015–2022.
  36. Saponjski J., Stojanovich L., Saponjski J. et al. Abdominal pain in patient with antiphospholipid syndrome – the role of MDCT angiography on visceral blood vessels // *Immunol. Res.* 2017. Vol. 65. № 6. P. 1150–1155.
  37. Al-Hakeem M.S., McMillen M.A. Evaluation of abdominal pain in systemic lupus erythematosus // *Am. J. Surg.* 1998. Vol. 176. № 3. P. 291–294.
  38. Zizic T.M., Classen J.N., Stevens M.B. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa // *Am. J. Med.* 1982. Vol. 73. № 4. P. 525–531.
  39. Nakagawa M., Tazawa J., Sakai Y. et al. Acute gastric mucosal lesions associated with cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Vol. 16. № 7. P. 842–843.
  40. Vilaichone R.K., Mahachai V., Eim-ong S. et al. Necrotizing ileitis caused by cytomegalovirus in patient with systemic lupus erythematosus: case report // *J. Med. Assoc. Thai.* 2001. Vol. 84. № 1. P. S469–S473.
  41. Himoto T., Goda F., Okuyama H. et al. Cytomegalovirus associated acute gastric mucosal lesion in an immunocompetent host // *Int. Med.* 2009. Vol. 48. № 17. P. 1521–1524.
  42. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувыврев Г.Н. Значение выявления при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства *Herpesviridae* // *Терапевтический архив*. 1998. Т. 70. № 5. С. 41–45.

гастроэнтерология



43. Amital H., Govoni M., Maya R. et al. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases // Clin. Exp. Rheumatol. 2008. Vol. 26. № 48. P. S27–32.
44. Chervonsky A.V. Influence of microbial environment on autoimmunity // Nat. Immunol. 2010. Vol. 11. № 1. P. 28–35.
45. Francis L., Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? // Int. J. Clin. Rheum. 2010. Vol. 5. № 1. P. 59–74.
46. Sawalha A.H., Schmid W.R., Binder S.R. et al. Association between systemic lupus erythematosus and Helicobacter pylori seronegativity // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31. № 8. P. 1546–1550.
47. Ram M., Barzilai O., Shapira Y. et al. Helicobacter pylori serology in autoimmune disease – fact or fiction? // Clin. Chem. Lab. Med. 2013. Vol. 51. № 5. P. 1075–1082.
48. Мусаев С.Н., Новикова А.В., Шершевская А.Я. и др. Морфометрические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при системной красной волчанке // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1991. Т. 111. № 2. С. 203–206.
49. Perry S., de la Luz Sanchez M., Yang S. et al. Gastroenteritis and transmission of Helicobacter pylori infection in households // Emerg. Infect. Dis. 2006. Vol. 12. № 11. P. 1701–1708.
50. Oliveira J.G., Ferreira C.H.T., Camerin A.C.S. et al. Prevalence of infection with CagA-positive Helicobacter pylori strains among children and adolescents in southern Brazil // Arq. Gastroenterol. 2014. Vol. 51. № 3. P. 180–185.
51. Wijetunge S., Kotakadeniya R., Noordeen F. et al. Prevalence of Helicobacter pylori in benign gastric ulcers in a cohort of SriLankan patients // Ceylon Med. J. 2015. Vol. 60. № 4. P. 152–154.
52. Mohammed S.A. Prevalence of Helicobacter pylori among patients with different gastrointestinal disorders in Saudi Arabia // Med. J. Indonesia. 2017. Vol. 25. № 4. P. 214–219.
53. Bor S., Kitapcioglu G., Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of Helicobacter pylori // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 3. P. 525–532.
54. Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. 2014. Vol. 19. № 1. P. 1–5.
55. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции H. pylori среди населения Москвы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 2. С. 25–30.
56. Tung Y., Ke L., Tsai S. et al. High seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in patients with systemic lupus erythematosus // Int. J. Rheum. Dis. 2013. Vol. 16. № 6. P. 709–714.
57. Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori in health and disease // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. № 6. P. 1863–1873.
58. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of Helicobacter pylori in ulcerogenesis // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 27. P. 4867–4878.
59. Mattson A., Lönnroth H., Quiding-Järbrink M., Svennerholm A.M. Induction of B cell responses in the stomach of Helicobacter pylori – infected subjects after oral cholera vaccination // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 102. № 1. P. 51–56.

### Damage to the Gastric Mucosa in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Part I: Significance and Frequency of Detection of Helicobacter pylori and Viruses of Herpesviridae Family

T.M. Reshetnyak, MD, PhD, Prof.<sup>1, 2</sup>, I.A. Doroshkevich, PhD<sup>3</sup>, F.A. Cheldiyeva<sup>1, 2</sup>, Ye.L. Nasonov, MD, PhD, Prof., RAS Acad.<sup>1</sup>, A.M. Lila, MD, PhD, Prof.<sup>1, 2</sup>, I.V. Mayev, MD, PhD, Prof., RAS Acad.<sup>4</sup>, V.I. Reshetnyak, MD, PhD, Prof.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>3</sup> Moscow City Polyclinic № 36

<sup>4</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Tatyana M. Reshetnyak, t\_reshetnyak@yahoo.com

The nature and rate of gastric mucosal (GM) damage in systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS) remain to be among the unsolved problems.

**The Purpose.** To define the role of Helicobacter pylori (part I) and drugs (part II) in the development of GM damages in SLE and APS.

**Material and methods.** A study was conducted on 85 patients with SLE and APS. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy with targeted biopsy of the mucosa of the gastric body and antrum. The presence of H. pylori in the gastric biopsy specimens was determined using polymerase chain reaction.

**Results.** Endoscopic examination revealed that the patients with SLE and APS on admission had the following GM changes: antral gastritis (82.4%), erosions (24.7%), hemorrhages (8.2%), and pangastritis (8.2%).

SLE and APS patients showed no direct correlation between the found GM damages and the presence of H. pylori.

**Conclusion.** There was no evidence of the role of H. pylori in GM damage in the SLE and APS patients.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, damage to the gastric mucosa, Helicobacter pylori, Herpesviridae

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Научное общество гастроэнтерологов России  
Всероссийское общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга  
Общество гастроэнтерологов и гепатологов "Северо-Запад"  
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова



## 22-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2020»

## 23-й СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

**13–15 МАЯ 2020 ГОДА**



Конгресс-центр «Московский»  
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»

Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)

ОРГКОМИТЕТ

+7 (812) 644-53-44

[gastroforum@inbox.ru](mailto:gastroforum@inbox.ru)

реклама



# Состояние микробного метаболизма в толстой кишке после холецистэктомии

Л.Х. Индейкина, Е.А. Сабельникова, д.м.н., С.Ю. Сильвестрова, к.б.н., Л.М. Крумс, д.м.н., А.И. Парфенов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Лилия Хасанбековна Индейкина, l.indeykina@mknc.ru

Для цитирования: Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Сильвестрова С.Ю. и др. Состояние микробного метаболизма в толстой кишке после холецистэктомии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-30-34

**Цель** – выявление взаимосвязи содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в копрофильtrate с уровнем экскреции желчных кислот (ЖК) с калом у больных после холецистэктомии.

**Материал и методы.** Обследовано 40 пациентов, перенесших холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни. Больные были разделены на две группы. В первую вошли 20 пациентов с синдромом хронической диареи, во вторую – 20 пациентов без диареи. Контрольную группу составили 10 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с больными первой и второй групп, без заболеваний желудочно-кишечного тракта. У всех пациентов оценивали содержание КЖК в копрофильtrate методом газожидкостной хроматографии. Суточную экскрецию ЖК с калом определяли спектрофотометрическим ферментным методом.

**Результаты.** В группе пациентов с хронической диареей суточная экскреция ЖК с калом составила  $788,3 \pm 482,3$  мг/сут ( $p < 0,05$ ), что значительно превысило результаты в контрольной ( $198,6 \pm 64,3$  мг/сут) и второй группах ( $189,2 \pm 56,0$  мг/сут).

Суммарный уровень КЖК в копрофильtrate оказался сниженным и в первой, и во второй группе. После оценки вклада ЖК в нарушение микробной экологии у пациентов с избыточной экскрецией ЖК с калом (первая группа) был проведен корреляционный анализ, который выявил достоверную обратную взаимосвязь между суммарным количеством КЖК и суточной экскрецией ЖК ( $r = -0,4333$ ;  $p = 0,005$ ). При сравнении структуры КЖК в двух группах пациентов установлен факт снижения концентрации бутирата и его доли (С4, %) в суммарной величине концентраций метаболитов в группе пациентов с диареей.

**Заключение.** У больных после холецистэктомии увеличение концентрации ЖК в кале способствует развитию особого вида секреторной диареи – хологенной диареи. У пациентов с хологенной диареей количественное и качественное изменение состава КЖК свидетельствует о дисбиотических нарушениях.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, желчные кислоты, хологенная диарея, короткоцепочечные жирные кислоты, бутират

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) встречается у 10–15% взрослого населения европейских стран [1]. Это объясняется изменением характера питания, образа жизни, а также внедрением современных диагностических методик.

В настоящее время лапароскопическая холецистэктомия является золотым стандартом при ЖКБ. Возросшая оперативная активность способствовала увеличению количества больных с различными вариантами течения постхолецистэктомического

синдрома. Несмотря на большое количество клинических наблюдений и публикаций, вопросы о наличии данного синдрома и его классификации остаются дискуссионными. По данным многих авторов, у 15–40% пациентов после холецистэкто-



мии сохраняются клинические симптомы и различные патологические изменения в органах пищеварения [2, 3]. М. Fisher и соавт. описали диарею, связанную с избыточным поступлением желчных кислот (ЖК) в толстую кишку у 17% больных после лапароскопической холецистэктомии [4]. А.И. Парфенов рассмотрел хологенную диарею как вариант секреторной формы [5, 6].

В исследовании W. Wang и соавт., результаты которого были опубликованы в 2018 г., изучалась связь между изменением состава кишечной микробиоты после холецистэктомии и развитием колоректального рака [7]. Авторы предположили, что усиление бактериальной деконъюгации и дегидроксилирования ЖК приводит к увеличению доли вторичных ЖК, образующихся в толстой кишке под влиянием кишечной микрофлоры. Вторичные ЖК оказывают повреждающее воздействие на эпителий толстой кишки и тем самым повышают риск развития колоректального рака.

Изменение микробиоценоза кишечника выявляется у 79–89% пациентов с ЖКБ. После холецистэктомии снижается уровень облигатных симбионтов лакто- и бифидобактерий [8–11]. В процессе метаболизма кишечные микробы высвобождают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), играющие важную роль в поддержании здоровья человека. Ключевыми из них являются бутират, пропионат и ацетат, образующиеся при микробном брожении непереваренных остатков пищи. Скорость и количество продукции КЖК зависят от вида и количества микрофлоры, присутствующей в толстой кишке, источника субстрата и времени транзита содержимого кишечника. Концентрация КЖК изменяется вдоль оси толстой кишки: самые высокие уровни в проксимальном отделе, самые низкие – в дистальном [12]. КЖК снижают рН толстой кишки. Повышение значений рН в толстой кишке приводит к увеличению активности ферментов, приводящих к избыточному образованию дезоксихолевой кислоты и, как следствие, усилению диареи [11].

Один из основных метаболитов – бутират участвует в поддержании

нормального функционирования толстой кишки, обеспечивая колоноциты примерно 70% энергии. Как показывают результаты исследований, КЖК обладают противовоспалительным и антиканцерогенным действием, играют важную роль в поддержании метаболического гомеостаза в колоноцитах и защищают их от внешнего воздействия [13–19]. Таким образом, с помощью исследования метаболитов КЖК у пациентов после холецистэктомии можно оценить микробиоценоз кишечника и его влияние на энтерогепатическую циркуляцию.

*Цель* данного исследования – выявить взаимосвязь между содержанием КЖК (продуктов бактериального метаболизма в толстой кишке) и уровнем экскреции ЖК с калом после холецистэктомии.

### Материал и методы

Обследовано 40 пациентов, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ в срок от года до десяти лет. Все больные были разделены на две группы. В первую вошли 20 пациентов (двое мужчин и 18 женщин, средний возраст –  $59,1 \pm 9,1$  года) с синдромом хронической диареи, во вторую – 20 пациентов без диареи (трое мужчин и 17 женщин, средний возраст –  $58,3 \pm 8,6$  года).

Для исключения онкологических, воспалительных и эндокринных заболеваний всем пациентам проведены следующие обследования: сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, копрологическое исследование, посев кала на дисбактериоз), инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия и колоноскопия).

Контрольную группу составили 10 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами групп исследования, без заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В копрофильтратах методом газожидкостной хроматографии определяли содержание КЖК: уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4), валериановой, капроновой и изоформ этих кислот.

Суточную экскрецию ЖК с калом оценивали спектрофотометрическим ферментным методом.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакетов программы Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов (М), стандартное отклонение (SD). Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

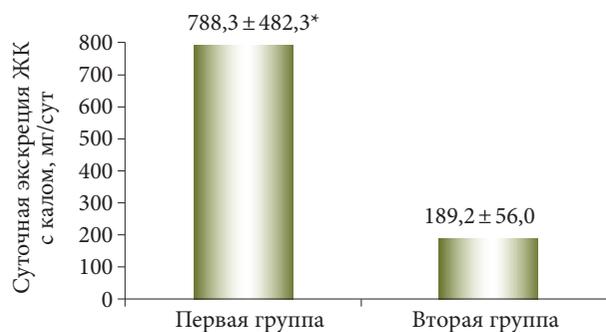
### Результаты и их обсуждение

В первой группе суточная экскреция ЖК с калом составила  $788,3 \pm 482,3$  мг/сут ( $p < 0,05$ ), что значительно превысило результат контрольной группы –  $198,6 \pm 64,3$  мг/сут. Избыточное количество ЖК, поступающих в толстую кишку через медиатор циклического аденозинмонофосфата, приводит к ингибированию всасывания и усилению секреции воды и электролитов, вызывая секреторную хологенную диарею.

У больных второй группы без диареи средний уровень суточной экскреции составил  $189,2 \pm 56,0$  мг/сут, что не отличалось от показателей пациентов контрольной группы.

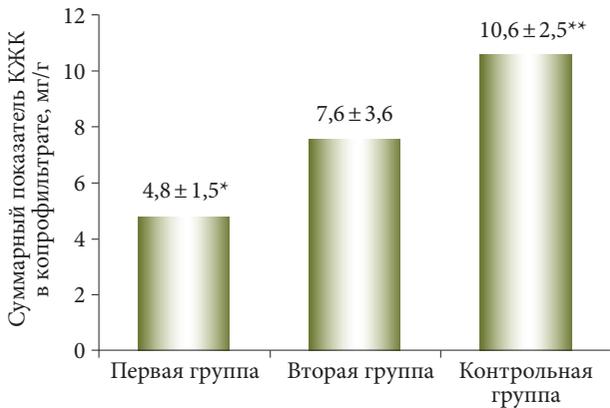
При сравнении средних значений суточной экскреции ЖК обеих групп выявлены достоверные отличия (рис. 1).

Суммарный уровень КЖК в копрофильтратах оказался сниженным в обеих группах. Однако снижение в первой группе было значительно больше, чем во второй. Это свидетельствовало об уменьшении метаболической активности микрофлоры толстой кишки у больных с хологенной диареей.



\*  $p = 0,002$  при сравнении значений между группами.

Рис. 1. Средние значения суточной экскреции ЖК с калом у больных первой и второй групп



\*  $p = 0,05$  при сравнении показателей КЖК в первой и второй группах с показателями в контрольной группе.  
 \*\*  $p = 0,02$  при сравнении показателей в первой и контрольной группах.

Рис. 2. Суммарное значение КЖК

Средние значения суммарной концентрации КЖК в первой группе составили  $4,8 \pm 1,5$  мг/г, что значительно отличалось от показателей контрольной группы –  $10,6 \pm 2,5$  мг/г ( $p < 0,005$ ). Во второй группе суммарные концентрации КЖК оказались несколько выше –  $7,6 \pm 3,6$  мг/г, но также не достигли значений контрольной группы ( $10,6 \pm 2,5$  мг/г;  $p < 0,02$ ) (рис. 2).

При оценке вклада ЖК в нарушение микробной экологии у пациентов с избыточной экскрецией ЖК с калом (первая группа) был проведен корреляционный анализ: выявлена достоверная обратная взаимосвязь между суммарным количеством КЖК и суточной экскрецией ЖК ( $r = -0,4333$ ;  $p = 0,005$ ) (рис. 3).

Полученные результаты подтвердили, что повышенное содержание ЖК влияет на уровень метаболической активности кишечной микробиоты, значительно снижая ее количество. При сравнении структуры КЖК в двух группах (таблица) внимание привлек факт снижения концентрации бутирата и его доли (C4, %) в суммарной величине концентраций метаболитов в группе с хлогенной диареей. При анализе полученных данных обнаружено, что среднее значение доли бутирата достигло  $11,7 \pm 4,6\%$  (в группе контроля –  $16,1 \pm 5,1\%$ ).

Установлена достоверная обратная корреляционная связь между концентрацией бутирата и концентрацией ЖК ( $r = -0,3998$ ;  $p = 0,05$ ) (рис. 4) и между его долей и концентрацией

Структура основных метаболитов сахаролитической микрофлоры (%) в группах пациентов после холецистэктомии и группе контроля (M ± SD)

Группа	КЖК		
	C2	C3	C4
Контрольная (к)	64,0 ± 6,6	20,1 ± 6,2	16,1 ± 5,1
Первая (1)	62,3 ± 9,9	26,3 ± 8,0	11,7 ± 4,6
Вторая (2)	56,6 ± 7,7	24,4 ± 4,1	18,4 ± 5,0
	$p(1-2) = 0,05$ $p(к-2) = 0,02$	$p(к-1) = 0,03$ $p(к-2) = 0,05$	$p(1-2) = 0,008$ $p(к-1) = 0,01$

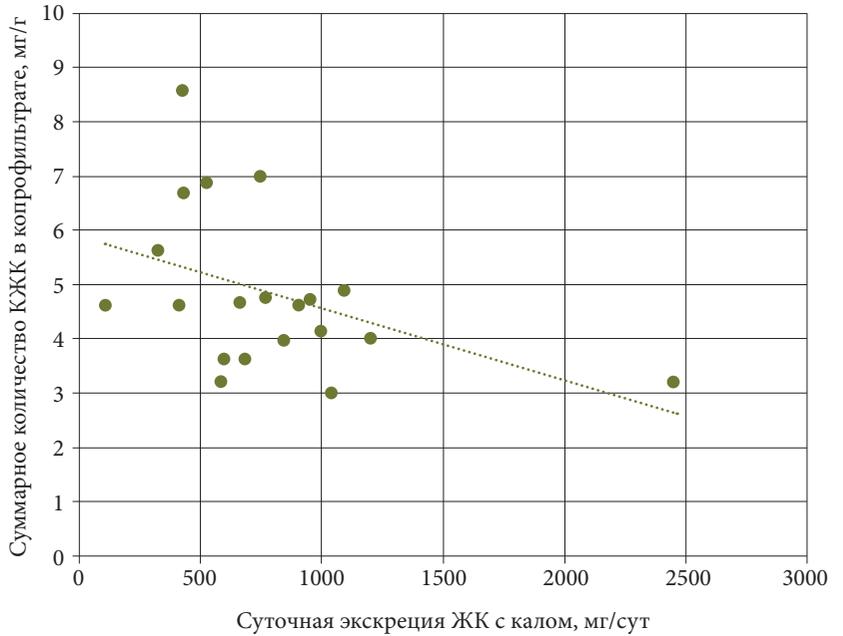


Рис. 3. Суммарное количество КЖК в зависимости от концентрации ЖК у больных первой группы

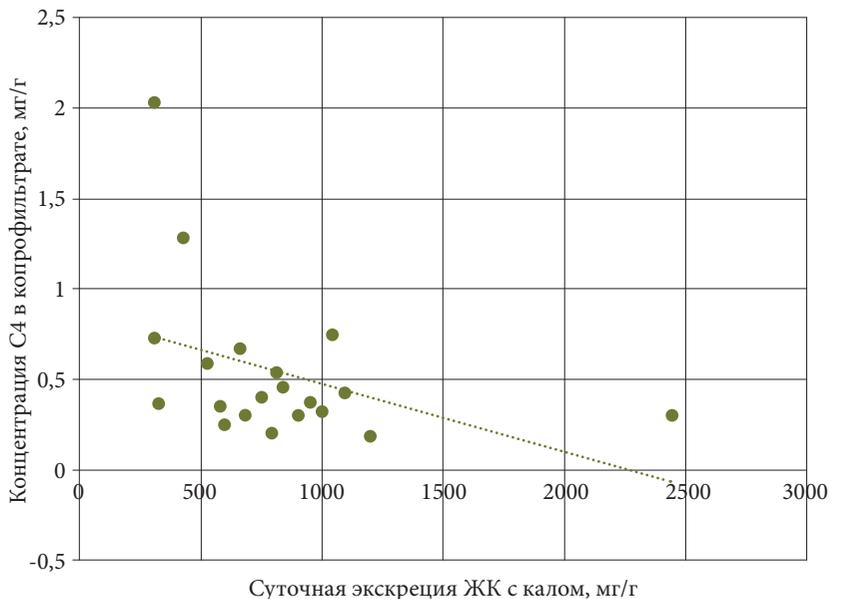


Рис. 4. Зависимость концентрации бутирата от уровня ЖК у пациентов первой группы



ЖК (рис. 5) у пациентов первой группы ( $r = -0,5311$ ;  $p = 0,02$ ).

В отличие от первой во второй группе корреляционной зависимости между абсолютной и относительной концентрацией бутирата и суточной экскрецией ЖК не выявлено. Установлено увеличение доли изокилот – метаболитов условно патогенных протеолитических бактерий (изомаляной, изовалериановой, изокапроновой) в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой: у пациентов с диареей (первая группа) суммарная доля этих метаболитов составила  $13,3 \pm 7,5\%$ , у пациентов без диареи (вторая группа) –  $12,3 \pm 5,9\%$ , что достоверно выше, чем в контрольной группе –  $5,9 \pm 1,1\%$  ( $p = 0,002$ ).

Это подтверждает развитие дисбиотических изменений у пациентов, перенесших холецистэктомию.

По нашим данным, у части пациентов после холецистэктомии развивается диарейный синдром, обусловленный избыточным поступлением ЖК в толстую кишку. Кроме того, у таких пациентов имеют место количественные и качественные изменения состава КЖК в копрофильtrate, более выраженные в отношении масляной кислоты – важного фактора регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия толстой кишки.

В исследовании И.Д. Лоранской и соавт. у большинства больных после холецистэктомии в разные сроки после операции отмечались клинические симптомы поражения толстой кишки (болевой синдром –  $86,7\%$  случаев, нарушение стула –  $91,7\%$ ), а также дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры ( $100\%$  случаев) в отличие от больных ЖКБ

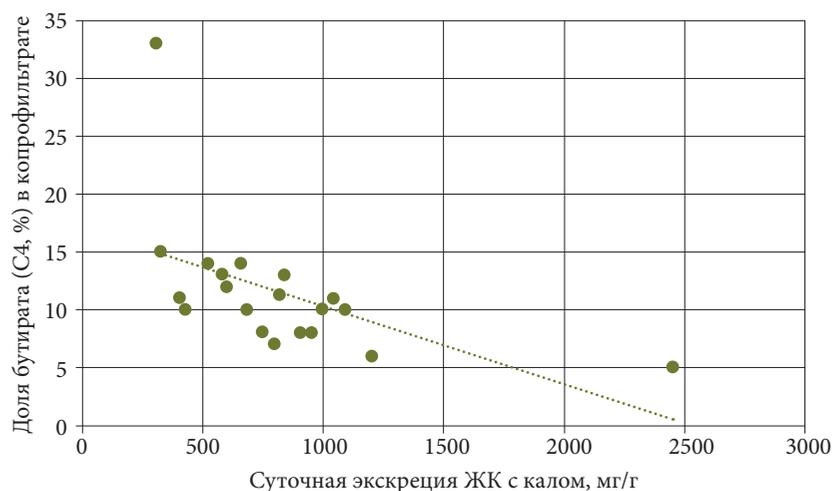


Рис. 5. Зависимость доли бутирата от уровня ЖК у больных первой группы

и пациентов контрольной группы без патологии желчевыводящей системы. При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки в исследуемых группах наблюдались атрофия слизистой оболочки ( $66,7\%$  случаев), очаги дисплазии эпителия ( $8,3\%$ ) с преобладанием поражения проксимальных отделов толстой кишки [11]. Сказанное позволяет предположить, что после холецистэктомии пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении и обследовании с учетом имеющихся сведений о развитии у такой категории больных колоректального рака [20, 21].

В настоящее время опубликовано много работ, подтверждающих положительный эффект пищевых волокон. Применение пищевых волокон способствует увеличению производства КЖК, характеризующихся противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, путем их бактериальной ферментации в толстой кишке [22–24].

Результаты исследования КЖК позволяют с новых позиций рассмотреть взаимосвязь между микробиоценозом кишечника и изменением пула ЖК после холецистэктомии.

## Выводы

У пациентов после холецистэктомии увеличивается концентрация ЖК в кале, что способствует развитию хологенной диареи.

У больных хологенной диареей количественное и качественное изменение состава КЖК свидетельствует о дисбиотических изменениях.

Наиболее значимые изменения КЖК у пациентов с хологенной диареей связаны с уменьшением содержания бутирата в просвете толстой кишки, что увеличивает риск развития дистрофических изменений в эпителиальном слое слизистой оболочки толстой кишки вследствие недостаточности энергообеспечения колонцитов. ●

## Литература

1. Ansaloni L., Pisano M., Coccolini F. et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis // World J. Emerg. Surg. 2016. Vol. 11. ID 25.
2. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. М., 2002.
3. Мараховский Ю.Х. Профилактика и ранняя диагностика ЖКБ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. Т. 7. № 1. С. 62–72.
4. Fisher M., Spiliadis D.C., Tong L.K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants // ANZ J. Surg. 2008. Vol. 78. № 6. P. 482–486.
5. Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 12. С. 5–12.
6. Парфенов А.И. Хологенная диарея // РМЖ. 2010. Т. 18. № 28. С. 1732–1734.
7. Wang W., Wang J., Li J. et al. Cholecystectomy damages aging-associated intestinal microbiota construction // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. ID 1402.
8. Лоранская И.Д. Изменения микрофлоры кишечника у больных после холецистэктомии. Современная немедикаментозная коррекция // Тезисы докладов научно-практического семинара «Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза». М., 2003. С. 25–29.
9. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Современные возможности диагностики состояния энтерогепатической циркуляции желчных кислот и профилактики камне-

гастроэнтерология



- образования в желчном пузыре // Гастролайн News. 2008. № 6. С. 25–31.
10. Минушкин О.Н., Прихно Н.И., Ардатская М.Д. и др. Изучение состава и значения короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и сыворотке периферической крови у пациентов с желчнокаменной болезнью // Клиническая медицина. 2001. № 4. С. 37–39.
  11. Лоранская И.Д., Зайратьянц О.В., Ахриева Х.М., Мулухова Э.В. Состояние толстой кишки после холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 8. С. 59–65.
  12. Cummings J.H., Pomare E.W., Branch W.J. et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood // Gut. 1987. Vol. 28. № 10. P. 1221–1227.
  13. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X. et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon // Cell Metab. 2011. Vol. 13. № 5. P. 517–526.
  14. Donohoe D.R., Wali A., Brylawski B.P., Bultman S.J. Microbial regulation of glucose metabolism and cell-cycle progression in mammalian colonocytes // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 9. P. e46589.
  15. Macfarlane G.T., Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics // J. Clin. Gastroenterol. 2011. Vol. 45. Suppl. P. S120–127.
  16. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон. Методическое пособие. М.: 4ТЕ Арт, 2010.
  17. Edwards C.A., Rowland I.R. Bacterial fermentation in the colon and its measurement // Schweizer T.F., Edwards C.A. (eds.). Dietary fibre – a component of food. ILSI Human Nutrition Reviews. London: Springer, 1992. P. 119–136.
  18. Emenaker N.J., Basson M.D. Short chain fatty acids differentially modulate cellular phenotype and c-myc protein levels in primary human nonmalignant and malignant colonocytes // Dig. Dis. Sci. 2001. Vol. 46. № 1. P. 96–105.
  19. Hague A., Elder D.J., Hicks D.J., Paraskeva C. Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate // Int. J. Cancer. 1995. Vol. 60. № 3. P. 400–406.
  20. Khokhar O.S., Al-Kawas F.H. Postcholecystectomy colon cancer: an unanswered question // South Med. J. 2009. Vol. 102. № 11. P. 1098–1099.
  21. Galitskii M.V., Khomeriki S.G., Nikiforov P.A. Expression of proliferation and apoptosis markers in neoplasms of colon mucosa after cholecystectomy // Eksp. Klin. Gastroenterol. 2009. Vol. 5. P. 28–32.
  22. Zeng H., Claycombe K.J., Reindl K.M. Butyrate and deoxycholic acid play common and distinct roles in HCT116 human colon cell proliferation // J. Nutr. Biochem. 2015. Vol. 26. № 10. P. 1022–1028.
  23. McNabney S.M., Henagan T.M. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 12. pii: E1348.
  24. Zeng H., Lazarova D.L., Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention // World J. Gastrointest. Oncol. 2014. Vol. 6. № 2. P. 41–51.

### Microbial Metabolism in Patients' Colon after Cholecystectomy

L.Kh. Indeykina, E.A. Sabelnikova, MD, PhD, S.Yu. Silvestrova, PhD, L.M. Krums, MD, PhD, A.I. Parfyonov, MD, PhD, Prof.

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Liliya Kh. Indeykina, l.indeykina@mknc.ru

**The Purpose** of this study is to identify the relationship between the amount of short-chain fatty acids in coprofiltrate and the level of bile acids in feces in patients after cholecystectomy.

**Material and methods.** 40 patients undergoing cholecystectomy due to cholelithiasis were examined. All patients were divided into 2 groups: the first group included 20 patients with a chronic diarrhea syndrome, the second group consisted of 20 patients without diarrhea. The control group consisted of 10 patients without diseases of the gastrointestinal tract. All groups were comparable in terms of age and sex. The content of short-chain fatty acids in coprofiltrates was determined by gas-liquid chromatography; daily excretion of bile acids (BA) with feces was determined using a spectrophotometric enzyme method in all patients.

**Results.** In the group of patients with chronic diarrhea, daily excretion of BA with feces was  $788.3 \pm 482.3$  mg/day ( $p < 0.05$ ), which significantly exceeded the result of the control group ( $198.6 \pm 64.3$  mg/day) and the result of the second group without diarrhea ( $189.2 \pm 56.0$  mg/day).

The total level of fatty acids (FAs) in coprofiltrates was reduced in both groups of patients. To assess the contribution of BA to the disbalance of microbial ecology in patients with evaluated excretion of bile acids, a correlation analysis was carried out. A reliable inverse relationship between the total amount of FAs and daily excretion of BA: ( $r = -0.4333$ ;  $p = 0.005$ ) was established. By comparing the structure of fatty acids in two groups of patients, the fact of a reduced concentration of butyrate and its fraction (C4, %) in the total concentration of metabolites in the group of patients with diarrhea was revealed.

**Conclusion.** In patients after cholecystectomy, an increased concentration of bile acids in the feces contributes to the development of a special type of secretory diarrhea – cholera diarrhea. In patients with cholera diarrhea, a quantitative and qualitative change of the composition of short-chain fatty acids indicates dysbiotic disorders.

**Key words:** gallstone disease, bile acids, cholera diarrhea, short chain fatty acids, butyrate



Центральный  
научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии



Департамент  
здравоохранения  
города Москвы



Московский  
клинический  
научный центр

**27-28 ФЕВРАЛЯ 2020 г.**

**46-я НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ**

# **ГЕНЕТИКА В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

**ГАСТРОСЕССИЯ 2020**

г. Москва, Зубовский бульвар, 4,  
пресс-центр МИА «Россия сегодня»

[гастросессия.рф](http://гастросессия.рф)

[www.mknc.ru](http://www.mknc.ru)

[www.gastrosession.ru](http://www.gastrosession.ru)



Республиканский  
специализированный  
научно-практический  
медицинский  
центр терапии  
и медицинской  
реабилитации,  
Ташкент, Узбекистан

# Ассоциация полиморфизма с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ с неалкогольной жировой болезнью печени у лиц узбекской национальности

Г.Н. Собирова, д.м.н., М.М. Каримов, д.м.н., проф., Д.А. Иминова, Д.А. Далимова, к.б.н.

Адрес для переписки: Гузаль Наимовна Собирова, guzals@mail.ru

Для цитирования: Собирова Г.Н., Каримов М.М., Иминова Д.А., Далимова Д.А. Ассоциация полиморфизма с.276G>t (rs1501299) гена ADIPOQ с неалкогольной жировой болезнью печени у лиц узбекской национальности // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-36-39

**Цель** – изучить распространенность аллелей и генотипов полиморфизма с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц узбекской национальности.

**Материал и методы.** В исследование было включено 143 пациента узбекской национальности (94 больных НАЖБП и 49 здоровых лиц). Всем пациентам проводились клиничко-биохимические исследования, а также молекулярно-генетические исследования полиморфизма с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ методом полимеразной цепной реакции с последующим ПДРФ-анализом.

**Результаты.** У больных НАЖБП в полиморфном локусе с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ отмечалось накопление GT-гетерозиготного состояния. Кроме того, выявлена достоверная связь аллеля с.276T с риском развития заболевания. Полученные результаты позволяют прогнозировать риск возникновения НАЖБП у лиц узбекской национальности.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, полиморфизм с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ, аллель, генотипы, узбекская национальность

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к наиболее распространенным типам хронического повреждения печени во многих

странах [1]. НАЖБП – сложное метаболическое состояние, при котором как образ жизни, так и генетическая составляющая являются патогенными факторами. В патогене-

незе заболевания важную роль играют окислительный стресс, цитокины, ожирение и резистентность к инсулину. НАЖБП регистрируется у 60–95% лиц с ожирением [2]. Висцеральный жир является ключевым медиатором неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и тесно связан с уровнем аминотрансфераз в недиабетической популяции с ожирением [3]. Адипонектин обеспечивает критическую связь между накоплением висцерального жира и резистентностью к инсулину [4].

Адипонектин, также известный как ACRP30 (белок, связанный с комплементом адипоцитов, с молекулярной массой 30 кДа), GBP28 (желатин-связывающий белок 28), ADIPOQ (адипонектин, содержащий C1Q и коллагеновый домен) и APM1 (самый распространенный транскрипт гена 1 в адипозной ткани), продуцируемый белой жировой тканью, был обнаружен почти одновременно четырьмя разными командами исследователей с помощью разных подходов. В гене описано много однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs),



которые во многих популяциях показали ассоциацию с уровнем адипонектина и/или метаболическим синдромом (МС). Однако результаты исследований часто носят противоречивый характер [5]. Так, выявлена связь полиморфных локусов гена *ADIPOQ* с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ожирением, НАЖБП, МС, сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом поликистоза яичников, периодонтитом, остеоартритом колена, протоковым инфилтратирующим раком молочной железы [6].

Показано, что полиморфный вариант однонуклеотидной замены *rs2241766* гена *ADIPOQ*, а также *rs266729* и *rs822395* имеют значимую ассоциацию с СД 2-го типа [7]. Более того, полиморфизм *rs2241766* тесно связан не только с СД 2-го типа, но также с ожирением и МС [8].

Семейные исследования варианта *rs266729* в промоторной области *ADIPOQ* показали ассоциацию с ожирением в нескольких популяциях, в том числе арабской [9]. В то же время имеются работы, свидетельствующие об отсутствии значимой ассоциации полиморфизма *rs2241766* с ожирением, МС или гипертонией [10]. Противоречивость результатов исследований отмечается и в отношении полиморфного маркерного локуса *rs266729*. Так, в некоторых исследованиях установлено, что G-аллель локуса *rs266729* является вероятным фактором риска возникновения СД 2-го типа [11]. Однако P. Li и соавт. не обнаружили существенной ассоциации между полиморфизмом *rs266729* и МС [8]. Как показал метаанализ большого количества исследований в китайской популяции, G-аллель полиморфного локуса *rs2241766* значительно увеличивает риск МС [12]. Более того, ученые схожи во мнении, что необходимо проведение более широкого исследования с вовлечением больших выборок представителей различных этнических групп для выявления ассоциации между полиморфизмами *rs2241766* и *rs266729* гена *ADIPOQ* и МС [11]. В связи с продолжающимся ростом распространенности НАЖБП в мире, в том числе Узбе-

кистане, генетический полиморфизм гена *ADIPOQ* стал предметом исследований [13].

Целью настоящего исследования стало изучение распространенности аллелей и генотипов полиморфизма *c.276G>T (rs1501299)* гена *ADIPOQ* у лиц узбекской национальности с НАЖБП.

### Материал и методы

В исследование было включено 143 пациента узбекской национальности: 94 больных НАЖБП в возрасте от 22 до 60 лет и 49 добровольцев без метаболических заболеваний в анамнезе, отсутствием приема алкоголя (не более 30 г в день у мужчин и 20 г у женщин) и нормальными биохимическими показателями. Молекулярно-генетические исследования проводили в Центре передовых технологий при Министерстве инновационного развития. Типирование образцов ДНК по *c.276G>T (rs1501299)* гена *ADIPOQ* проводили с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров с участками гена *ADIPOQ*. После проведения стандартной амплификации гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) полученные ПЦР-продукты подвергались ПДРФ-анализу (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с использованием эндонуклеазы рестрикции Pst I (фермент) (производство НПО «Сибэнзим»). При генотипировании продуктов ПДРФ-анализа (рестрикционные продукты) *c.276G>T (rs1501299)* гена *ADIPOQ* наличие одного фрагмента весом 468 bp (п.н.) говорило о том, что данный образец – носитель гомозиготного генотипа *TT*,

Изучение генетических моделей и отношения риска развития НАЖБП у носителей определенной комбинации аллелей и генотипов показало, что для мультипликативной модели достоверна связь *T*-аллеля с риском развития НАЖБП. Иными словами, наличие *T*-аллеля в 2,3 раза увеличивает риск развития НАЖБП у лиц узбекской национальности

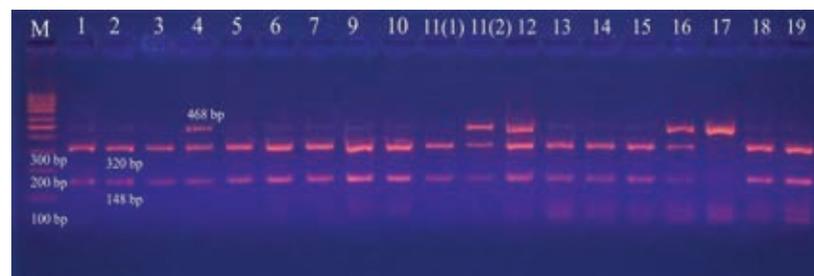
наличие трех фрагментов весом 468, 320 и 148 bp (п.н.) свидетельствовало о гетерозиготном генотипе *GT*, а наличие двух фрагментов весом 320 и 148 bp (п.н.) – гомозиготном генотипе *GG* (рисунок).

### Результаты и обсуждение

В результате генотипирования выявлено следующее распределение генотипов и аллелей полиморфного маркера *c.276G>T (rs1501299)* гена *ADIPOQ*: генотип *GG* определен у 21 (22,3%) больного, генотип *GT* – у 53 (56,4%) пациентов, *TT* – у 20 (21,3%) больных ( $\chi^2 = 5,36$ ;  $p = 0,006$ ).

Анализ распределения аллелей не показал существенного доминирования носительства G-аллеля по сравнению с *T*-аллелем у больных НАЖБП узбекской национальности: G-аллель – 95 (50,5%) случаев, *T*-аллель – 93 (49,5%) случая ( $\chi^2 = 3,56$ ;  $df = 1$ ,  $p = 0,059$ ).

Иные результаты были получены у здоровых лиц ( $n = 49$ ): соотношение генотипов *GG* : *GT* : *TT* – 55,1 : 30,6 : 14,3% ( $\chi^2 = 10,28$ ;



Пример результатов ПЦР/ПДРФ-анализа целевого участка *c.276G>T (rs1501299)* гена *ADIPOQ* (M – молекулярный маркер, 1–19 – исследуемые образцы)



Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ в целом по популяции (n = 143)

Генотип/аллель	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота	$\chi^2$	p
GG	48	47,02	0,11	0,94
GT	68	69,95		
TT	27	26,02		
Аллель G	0,57	0,32		
Аллель T	0,42	0,18		

Таблица 2. Тест Харди – Вайнберга в контрольной группе для частоты генотипов полиморфного маркера с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ (n = 49; df = 1)

Генотип	Группа здоровых добровольцев (n = 49)	Тест Харди – Вайнберга	$\chi^2$	p
GG	0,551	0,496	3,45	0,06
GT	0,306	0,417		
TT	0,143	0,088		

Таблица 3. Тест Харди – Вайнберга у больных НАЖБП для частоты генотипов полиморфного маркера с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ (n = 94; df = 1)

Генотип	Группа больных НАЖБП (n = 94)	Тест Харди – Вайнберга	$\chi^2$	p
GG	0,223	0,255	1,53	0,22
GT	0,564	0,500		
TT	0,213	0,245		

Таблица 4. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного маркера с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ между больными НАЖБП и здоровыми лицами

Генотип	Случай (n = 94)	Контроль (n = 49)	$\chi^2$	p	ОР	95% ДИ
GG	0,223	0,551	15,63	0,0004	0,23	0,11–0,49
GT	0,564	0,306			2,93	1,41–6,09
TT	0,213	0,143			1,62	0,63–4,15

df = 2; p = 0,0001), частота аллелей G и T – 70,4% (n = 69) и 29,6% (n = 29) соответственно ( $\chi^2 = 6,84$ ; df = 1, p = 0,001).

Сравнительный анализ аллелей в двух группах показал, что в контрольной группе преобладали GG-генотип и G-аллель ( $\chi^2 = 10,4$ ; df = 1; p = 0,001). Общее распределение частот генотипов в популяции соответствовало теоретически ожидаемому расчету частот генотипов по Хар-

ди – Вайнбергу ( $\chi^2 = 0,11$ ; p > 0,05) (табл. 1).

Установлено, что частота минорного аллеля в узбекской популяции в целом составляет 42% и значительно превышает аналогичный показатель во вьетнамской, британской, эстонской, шведской, европейской и американской популяциях (24,9, 25,1, 28,2, 28,5, 28 и 30% соответственно). В то же время частота минорного аллеля в узбекской популяции близка к это-

му показателю в популяции Хан (Китай), Йоруба (Западная Африка) и Африки в целом (33, 38 и 39% соответственно).

Распределение частоты аллелей и генотипов в контрольной группе имело тенденцию к отклонению от ожидаемого расчета частоты генотипов по Харди – Вайнбергу, особенно по генотипам GT и TT ( $\chi^2 = 3,45$ ; p = 0,06) (табл. 2).

Распределение частоты аллелей и генотипов у больных соответствовало теоретически ожидаемому расчету частоты генотипов по Харди – Вайнбергу (табл. 3).

Сравнительный анализ двух групп (случай/контроль) с использованием одностроннего дисперсионного анализа ANOVA показал достоверное различие в генетическом статусе пациентов в зависимости от наличия или отсутствия диагноза НАЖБП (F = 15,2; p = 0,0001). Эти данные были проверены с помощью апостериорного анализа Краскела – Уоллиса, к ним была применена поправка Бонферрони для исключения ложноположительного результата (ошибка первого типа).

Сравнительный анализ общей модели наследования выявил существенное различие в распределении частоты генотипов между больными НАЖБП и здоровыми лицами (табл. 4). Кроме того, отмечалось существенное превалирование (56,4 против 30,6%) гетерозиготного (GT) генотипа по маркерному локусу с.276G>T (rs1501299) гена ADIPOQ у больных НАЖБП (p < 0,001; относительный риск (ОР) 2,93; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,41–6,09) и несущественное (21,3 против 14,3%) доминирование TT-генотипа (ОР 1,62; 95% ДИ 0,63–4,15).

Таким образом, у пациентов узбекской национальности с НАЖБП отмечалось накопление GT-гетерозиготного состояния, в то время как у здоровых лиц выявлено преобладание GG-гомозиготного генотипа с большой частотой G-аллеля.

Изучение генетических моделей и отношения шансов развития НАЖБП у носителей определенной



комбинации аллелей и генотипов показало, что для мультипликативной модели существует достоверная связь *T*-аллеля с риском развития НАЖБП ( $p < 0,001$ ; ОР = 2,33; 95% ДИ 1,39–3,92). Иными словами, наличие *T*-аллеля в 2,3 раза увеличивает риск развития НАЖБП у лиц узбекской национальности. В группе здоровых добровольцев

значительно преобладают носители *GG*-генотипа по сравнению с группой больных ( $\chi^2 = 10,4$ ;  $df = 1$ ,  $p = 0,001$ ).

### Выводы

Во-первых, у пациентов узбекской национальности с НАЖБП отмечается накопление *GT*-гетерозиготного состояния по по-

лиморфному локусу *c.276G>T* (*rs1501299*) гена *ADIPOQ*.

Во-вторых, выявлена достоверная связь аллеля *c.276T* (*rs1501299*) гена *ADIPOQ* с риском развития заболевания.

В-третьих, полученные результаты позволяют прогнозировать риск развития НАЖБП у лиц узбекской национальности. ●

### Литература

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
2. Jang S., Lee C.H., Choi K.M. et al. Correlation of fatty liver and abdominal fat distribution using a simple fat computed tomography protocol // *World J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 17. № 28. P. 3335–3341.
3. El-Koofy N.M., Anwar G.M., El-Raziky M.S. et al. The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children // *Saudi J. Gastroenterol*. 2012. Vol. 18. № 1. P. 44–49.
4. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. 2006. Vol. 3. № 1. P. 35–42.
5. Peters K.E., Beilby J., Cadby G. et al. A comprehensive investigation of variants in genes encoding adiponectin (*ADIPOQ*) and its receptors (*ADIPOR1/R2*), and their association with serum adiponectin, type 2 diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome // *BMC Med. Genet*. 2013. Vol. 14. ID 15.
6. Wu Y., Gao H., Li H. et al. A meta-analysis of genome-wide association studies for adiponectin levels in East Asians identifies a novel locus near *WDR11-FGFR2* // *Hum. Mol. Genet*. 2014. Vol. 23. № 4. P. 1108–1119.
7. Kaftan A.N., Hussain M.K. Association of adiponectin gene polymorphism rs266729 with type two diabetes mellitus in Iraqi population. A pilot study // *Gene*. 2015. Vol. 570. № 1. P. 95–99.
8. Li P., Jiang R., Li L. et al. Correlation of serum adiponectin and adiponectin gene polymorphism with metabolic syndrome in Chinese adolescents // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2015. Vol. 69. № 1. P. 62–67.
9. Zadjali F., Al-Yahyaee S., Hassan M.O. et al. Association of adiponectin promoter variants with traits and clusters of metabolic syndrome in Arabs: family-based study // *Gene*. 2013. Vol. 527. № 2. P. 663–669.
10. Lu J.F., Zhou Y., Huang G.H. et al. Association of *ADIPOQ* polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis // *Hum. Immunol*. 2014. Vol. 75. № 10. P. 1062–1068.
11. Gu H.F., Abulaiti A., Ostenson C.G. et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (*APM1*) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. Suppl. 1. P. S31–35.
12. Zhou J.M., Zhang M., Wang S. et al. Association of the *ADIPOQ* Rs2241766 and Rs266729 polymorphisms with metabolic syndrome in the Chinese population: a meta-analysis // *Biomed. Environ. Sci*. 2016. Vol. 29. № 7. P. 505–515.
13. Sobirova G.N., Khamroeva D.M., Karimov M.M. et al. GG genotype of Pnpl3 Rs38409 polymorphism associated with Nash in patients of Uzbek Nationality // *J. Gastroenterol. Dig. Syst*. 2018. Vol. 2. № 3. P. 1–6.

### Association of Polymorphism *c.276G>T* (*rs1501299*) of *ADIPOQ* Gene with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons of Uzbek Nationality

G.N. Sobirova, MD, PhD, M.M. Karimov, MD, PhD, Prof., D.A. Iminova, D.A. Dalimova, PhD

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Contact person: Guzal N. Sobirova, guzals@mail.ru

**The Purpose** – to study the prevalence of alleles and genotypes of polymorphism *c.276G>T* (*rs1501299*) of the *ADIPOQ* gene in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in persons of Uzbek nationality.

**Material and methods.** 94 patients with NAFLD of Uzbek nationality and 49 healthy individuals were included in investigation. Clinical and biochemical studies, as well as molecular genetic studies of polymorphism *c.276G>T* (*rs1501299*) *ADIPOQ* gene by PCR followed by PDRF analysis were held for all patients.

**Results.** It was noted accumulation of *GT*-heterozygous state in polymorphic locus *c.276G>T* (*rs1501299*) *ADIPOQ* gene in patients with NAFLD of Uzbek nationality. In addition it was revealed a significant association of the allele *c.276T* with the risk of developing the disease. The obtained results make it possible to predict the risk of NAFLD in persons of Uzbek nationality.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, polymorphism *c.276G>T* (*rs1501299*) of *ADIPOQ* gene, allele, genotypes, Uzbek nationality

гастроэнтерология



# Диагностическая значимость стеатометрии при хронических заболеваниях печени

В.А. Кейян, Ю.Г. Сандлер, к.м.н., Т.Ю. Хайменова, к.м.н.,  
С.Г. Хомерики, д.м.н., проф., А.В. Никаноров,  
К.Г. Салиев, Е.В. Винницкая, д.м.н.

Адрес для переписки: Виталия Александровна Кейян, v.keiian@mknc.ru

Для цитирования: Кейян В.А., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. и др. Диагностическая значимость стеатометрии при хронических заболеваниях печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-40-44

**Цель** – оценить диагностическую значимость и точность 2D-сдвиговой эластографии (2D-SWE) с функцией определения контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) – стеатометрии (СМ) при установлении степени стеатоза печени (СП) у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП).

**Материал и методы.** Комплексно обследовано 450 пациентов (31,5% мужчин и 78,5% женщин, средний возраст –  $49,9 \pm 28,7$  года) с различными ХЗП. Из них 109 пациентам выполнена пункционная биопсия печени (ПБП) с оценкой индекса стеатоза, а также оценка степени стеатоза (S, дБ/см) методом 2D-SWE с определением КПЗУ (СМ) на аппарате Angiodin-Sono/PUltra C1-5/60.

**Результаты.** При сравнении метода СМ с ПБП в общей группе ( $n = 109$ ) чувствительность составила 93% при S1 и 100% при S0 и S2–3, специфичность – 64% при S1 и 100% при S0 и S2–3, ROC-AUC 0–8–1. При этом стадия фиброза печени (ФП) не оказывала влияния на точность диагностики, сила ассоциации, согласно тесту Крамера ( $V = 0,2754067$ ), малая. В группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП) ( $n = 50$ ) чувствительность метода СМ была ниже, чем в группе пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) ( $n = 36$ ), – 62,5 и 91% соответственно, показатель ROC-AUC выше – 0,96. Специфичность метода СМ при АИЗП – 100%. При НАЖБП ROC-AUC составил 0,88.

**Выводы.** Метод СМ характеризуется высокой достоверностью, точностью, чувствительностью и специфичностью в определении степени СП преимущественно первой и третьей степени. Чувствительность и специфичность метода СМ при НАЖБП высокие. Стадия фиброза печени и биохимическая активность не влияют на точность определения степени СП, корреляции со значениями показателей холестаза (щелочная фосфатаза) не установлено. СП при АИЗП, как правило, отсутствует.

**Ключевые слова:** эластография сдвиговой волны, стеатометрия, стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные заболевания печени



### Актуальность

«Стеатоз печени (СП): новая эпидемия третьего тысячелетия» [1] – это лишь один из опубликованных вариантов, безусловно акцентирующих внимание на проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Объективно масштабность проблемы, медико-социальную и экономическую значимость НАЖБП наглядно демонстрируют результаты анализа PubMed/MedLine с 1989 по 2015 г., полученные на основании 86 исследований с объемом выборки 8 515 431 из 22 стран. Согласно этим результатам, глобальная распространенность НАЖБП в указанный период достигала 25,24%, причем средние показатели закрепились за европейскими странами. Доля прогрессирования фиброза и среднегодовая скорость прогрессирования из стадии стеатоза в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) составили 40,76% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 34,69–47,13) и 0,09 (95% ДИ 0,06–0,12) [2].

Критерии оценки фиброза печени (ФП) при НАЖБП разработаны и внедряются в практику [3]. Не менее важной проблемой является стратифицированный подход к оценке СП, поскольку ряд клинических ситуаций требует определения степени СП. В соответствии с общепринятой классификацией, морфологически полуколичественным методом выделяют три степени тяжести СП по процентному содержанию жировых включений в цитоплазме гепатоцитов с определением индекса стеатоза: S0 (< 5%), S1 (5–33%), S2 (33–66%), S3 (> 66%). Стеатоз S2 и S3 принято расценивать как выраженный, S3 – как тяжелый [4].

Морфологическое исследование ткани печени до настоящего времени остается эталонным как в диагностике хронических заболеваний печени (ХЗП), так и в определении степени СП. Тем не менее клиницисты всего мира стремятся ограничить применение пункционной биопсии печени (ПБП) и проводить ее только

в тех случаях, когда потенциальный риск манипуляции не превышает предполагаемую пользу для пациента. В связи с этим изучается эффективность альтернативных методов диагностики СП. Европейские рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП предусматривают использование ультразвукового исследования (УЗИ) в качестве метода первой диагностической линии у пациентов с риском развития СП [5]. УЗИ печени демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в диагностике тяжелого СП [6] и используется в качестве скрининга. Однако для выявления стеатоза легкой степени диагностическая точность и чувствительность УЗИ невысоки [7].

Ограничения применения УЗИ в диагностике СП, а именно субъективизм оценки, низкая чувствительность метода в определении СП менее 33%, потребовали разработки и внедрения в практику метода определения степени СП с использованием количественной оценки ослабления распространения ультразвуковой волны (или ультразвукового затухания) в ткани печени [7].

Благодаря техническим достижениям появились многочисленные неинвазивные методы, включающие средства визуализации, с использованием эластографии в качестве инструментальной альтернативы ПБП.

Исследования на основе эластографии включают в себя транзитную эластографию, ультразвуковую эластографию сдвиговой волны (УЭСВ) и магнитно-резонансную эластографию [8]. УЭСВ основана на применении ультразвука для измерения сдвиговых деформаций (определения скорости сдвиговых волн (SWS – shear wave speed)) во внутренних тканях, возникающих в результате приложенной силы (либо точно, либо широко, через поверхность тела). Аппарат отечественного производства для комплексной экспертной неинвазивной диагностики диффузных заболеваний

Благодаря техническим достижениям появились многочисленные неинвазивные методы, включающие средства визуализации, с использованием эластографии в качестве инструментальной альтернативы пункционной биопсии печени

печени Angiodin-Sono/PUltra® C1-5/60 помимо традиционного ультразвукового сканирования (В-режим) обладает функцией сдвиговолновой эластографии для определения стадии фиброза по шкале METAVIR (кПа, м/с) и измерения коэффициента ультразвукового затухания (САР/КПЗУ, дБ/см), функцией стеатометрии (СМ).

Метод позволяет измерять степень ослабления ультразвука печеночным жиром в то же время, на том же объеме и на том же сигнале, что и эластичность печени [9, 10].

### Материал и методы

С 2016 по 2019 г. в условиях отделения заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова комплексно обследовано 450 пациентов с различными ХЗП. Из них 109 пациентам (49 (45%) мужчин, 60 (55%) женщин, среднее значение возраста с учетом стандартного отклонения –  $49,9 \pm 19,9$  года) после получения информированного согласия выполнены ПБП с оценкой индекса стеатоза и стадии ФП, определение эластичности печени (F, кПа) и СМ для установления степени стеатоза (S, дБ/см) методом измерения контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) на аппарате Angiodin-Sono/PUltra C1-5/60.

Стадию ФП оценивали в соответствии с рекомендациями производителя: при эластичности 6,6 кПа устанавливали первую

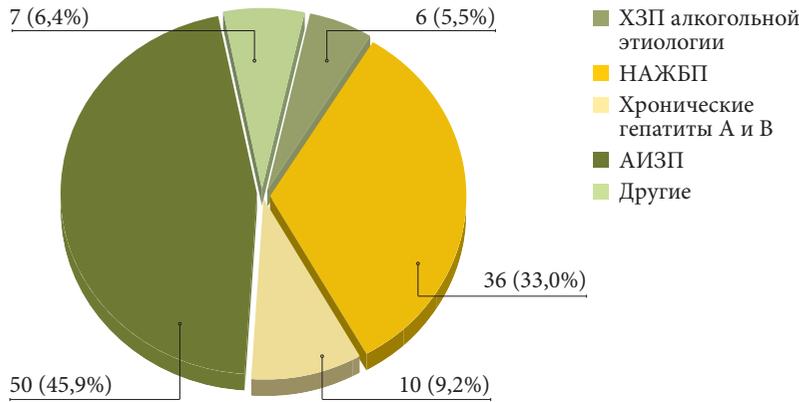


Рис. 1. Распределение пациентов с ХЗП (n = 109) по этиологическому фактору

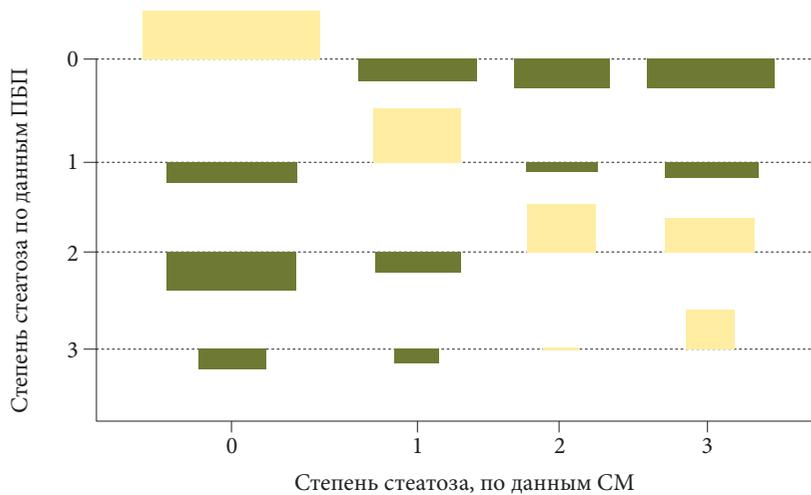


Рис. 2. График сопряженности по степени СП, определяемой с помощью СМ и ПБП

**Количественное распределение пациентов с АИЗП по нозологиям**

Диагноз	Количество пациентов, абс. (%)
Аутоиммунный гепатит	19 (38)
Первичный билиарный холангит	14 (28)
Синдром аутоиммунного перекреста	15 (30)
Первичный склерозирующий холангит	2 (4)
Всего	50 (100)

стадию фиброза (F1 METAVIR), при эластичности 7,5 кПа – вторую (F2 METAVIR), при 9,6 кПа – третью (F3 METAVIR), а при 12,5 кПа и выше – четвертую (F4 METAVIR) (цирроз печени). При проведении СМ степень стеатоза также оценивали исходя из рекомендаций производителя: значения менее 2,37 дб/см со-

ответствовали нулевой степени стеатоза (S0). При значении 2,37 дб/см и выше верифицировалась первая степень стеатоза (S1), при 2,58 дб/см и выше – вторая (S2), при показателе более 2,9 дб/см – третья (S3). Клинический диагноз устанавливали на основании общепринятых диагностических критериев

ХЗП и стандартных клинико-лабораторных, морфологических и инструментальных данных. Проведена сравнительная оценка чувствительности, специфичности и эффективности СМ и ПБП у больных с разной стадией фиброза и различными нозологическими формами. Статистический анализ выполнен с помощью модулей для математических вычислений, языка программирования и компьютерной среды для статистических вычислений с использованием пакетов Stats, ROCR, MASS.

**Результаты исследования**

На рисунке 1 представлена характеристика пациентов – распределение по этиологическому фактору. Индекс массы тела пациентов не превышал 31 кг/м<sup>2</sup> и в среднем составил 26,91 ± 4,37 кг/м<sup>2</sup>. Показатели цитолиза не превышали четырех норм, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в среднем составил 94,15 ± 41,14 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 85,14 ± 36,12 ЕД/л. Показатель щелочной фосфатазы (ЩФ) превышал норму (124 ЕД/л) менее чем в два раза – 169,3 ± 57,09 ЕД/л. Наибольшее количество обследованных составили больные НАЖБП и АИЗП. Это объясняется тем, что именно такие больные чаще всего вызывают диагностические трудности и требуют морфологической верификации. Всем 109 пациентам независимо от этиологического фактора проведен анализ ассоциаций степени стеатоза по результатам ПБП и СМ с помощью теста Фишера. Получено значение p-value < 0,01, на основании чего отвергнута нулевая гипотеза о независимости между значениями степени стеатоза, полученными при проведении СМ, и результатами ПБП. При анализе сопряженности исследуемых величин данные, полученные методом СМ, совпали по степени стеатоза с результатами морфологического исследования ткани печени. Высота прямоугольника на рис. 2 показывает



абсолютную величину этого отклонения, а положение – знак отклонения. Отчетливо видно, что при второй степени стеатоза, определенной гистологически, в значительном количестве случаев неинвазивный метод продемонстрировал завышенные результаты, соответствующие S3. Полученные данные позволяют сделать вывод о достаточной диагностической точности СМ в определении степени СП. Тест Крамера на определение силы ассоциаций показывает, что уровень ассоциации в данном случае равен 0,6092878, то есть связь между гистологической оценкой и СМ умеренная.

При использовании биномиальной логистической регрессии ( $n = 109$ ), а именно идентификации диагностической значимости метода СМ с целью определения степени СП, получены следующие данные:

- 1) в отсутствие стеатоза (S0) ROC-AUC составил 1, точность метода – 0,99, чувствительность – 100%, специфичность – 100%;
- 2) при минимальной степени стеатоза (S1) ROC-AUC – 1, точность метода – 0,89, чувствительность – 93%, специфичность – 64%;
- 3) при выраженной степени (S2–3) ROC-AUC – 0,80, точность метода составила 0,98, чувствительность – 100%, специфичность – 100%.

При оценке влияния степени стеатоза на точность определения стадии фиброза с использованием сдвиговолновой эластографии при выполнении теста Крамера сила ассоциации была незначительной, малой ( $V = 0,2754067$ ). Это свидетельствует о минимальном, клинически незначимом влиянии степени СП на точность определения стадии фиброза.

При исследовании обратной зависимости влияния стадии фиброза на точность определения степени СП также выявлена малая сила ассоциации ( $V = 0,1956021$ ). Это означает, что стадия фиброза статистически незначимо влияет на точность метода СМ.

Метод стеатометрии (2D-сдвиговой эластографии со сфокусированным ультразвуковым импульсом КПЗУ) характеризуется высокой достоверностью, точностью, чувствительностью и специфичностью в определении степени стеатоза печени

Кроме того, в общей когорте пациентов ( $n = 109$ ) были выделены и прицельно обследованы 50 пациентов с АИЗП (таблица).

При идентификации диагностической значимости метода СМ с целью определения различной степени СП у пациентов с АИЗП установлено следующее:

- 1) по данным СМ, по сравнению с ПБП при S0–1/2–3 выявлен высокий коэффициент корреляции 0,805,  $p$ -value < 0,01;
- 2) чувствительность метода – 62,5%, специфичность – 100%, ROC-AUC – 0,96;
- 3) у большинства пациентов с АИЗП (за исключением одной пациентки с первичным билиарным холангитом, метаболическим синдромом и S2) не выявлено стеатоза печени, в том числе выраженной степени, S3.

В группе пациентов с АИЗП выполнен корреляционный анализ между степенью стеатоза, цитолитической активностью (данными АЛТ и АСТ) и значениями ЩФ. Достоверных взаимосвязей между данными параметрами и точностью определения СП не получено, причем коэффициент корреляции в случае анализа с показателями цитолиза был отрицательным (-0,22 и -0,16 для АЛТ и АСТ соответственно, для АЛТ  $p$ -value < 0,05).

Кроме того, в общей когорте пациентов ( $n = 109$ ) были выделены и прицельно обследованы 36 пациентов с НАЖБП.

При исследовании диагностической значимости метода СМ с целью определения степени СП у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени получены следующие данные:

- 1) по данным СМ, по сравнению с ПБП при S0–1/2–3 выявлен удовлетворительный коэффициент корреляции 0,60,  $p$ -value < 0,01;
- 2) установлена высокая прогностическая значимость истинно положительных и отрицательных результатов: чувствительность метода – 91%, специфичность – 95%, ROC-AUC – 0,88.

В группе пациентов с НАЖБП был также проведен корреляционный анализ между степенью стеатоза, цитолитической активностью (данными АЛТ и АСТ) и значениями ЩФ. Достоверных удовлетворительных взаимосвязей между указанными параметрами и степенью СП не получено. При анализе с показателями цитолиза коэффициент корреляции составил 0,32 и 0,19 для АЛТ и АСТ соответственно, для АЛТ  $p$ -value < 0,05. Для показателей ЩФ коэффициент корреляции Kendall составил 0,07.

### Выводы

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы.

1. Метод стеатометрии (2D-сдвиговой эластографии со сфокусированным ультразвуковым импульсом КПЗУ) характеризуется высокой достоверностью, точностью, чувствительностью и специфичностью в определении степени стеатоза печени.
2. Наиболее высокая диагностическая значимость стеатометрии при определении стеатоза печени первой и третьей степени.
3. Чувствительность метода более высокая у пациентов с НАЖБП.

гастроэнтерология



4. Специфичность в группе пациентов с АИЗП равна 100%.
5. Отсутствие стеатоза печени у больных АИЗП может быть использовано в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия при комплексном обследовании.
6. Изменения физических свойств ткани печени (биохимическая активность, холестаза, стадия фиброза) не влияют на диагностическую точность стеатометрии. © Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Puoti C., Elmo M.G., Ceccarelli D., Dittrincio M. Liver steatosis: the new epidemic of the Third Millennium. Benign liver state or silent killer? // Eur. J. Intern. Med. 2017. Vol. 46. P. 1–5.
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
3. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M. et al. Accuracy of FibroScan CAP and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2019. Vol. 156. № 6. P. 1717–1730.
4. Nalbantoglu I.K., Brunt E.M. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 27. P. 9026–9037.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 6. P. 1388–1402.
6. Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М.: Практическая медицина, 2016. С. 416.
7. Демин И.Ю., Андреев В.Г., Рыхтик П.И. и др. Ультразвуковая эластография: возможности и физические ограничения метода, основанного на измерении скорости сдвиговой волны мягких биологических тканей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 51а.
8. Wildman-Tobriner B., Middleton M.M., Moylan C.A. et al. Association between magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and liver histology features in patients with nonalcoholic fatty liver disease or nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2018. Vol. 155. № 5. P. 1428–1435.e2.
9. Дынник О.Б., Линская А.В., Кобыляк Н.Н. Сдвиговолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) // Променавадіагностика, променеватерапія. 2014. № 1–2. С. 73–82.
10. Liu K., Wong V.W., Lau K. et al. Prognostic value of controlled attenuation parameter by transient elastography // Am. J. Gastroenterology. 2017. Vol. 112. № 12. P. 1812–1823.

### Diagnostic Significance of Steatometry in Chronic Liver Diseases

V.A. Keyyan, Yu.G. Sandler, PhD, T.Yu. Khaymenova, PhD, S.G. Khomeriki, MD, PhD, Prof., A.V. Nikanorov, K.G. Saliyev, Ye.V. Vinnitskaya, MD, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Vitaliya A. Keyyan, v.keiian@mknc.ru

**The Purpose** – to evaluate the diagnostic significance and accuracy of 2D-shift elastography (2D-SWE) with the function of determining the controlled parameter of ultrasound attenuation (CAP) – steatometry (SM) in verifying the degree of liver steatosis (LS) in patients with chronic liver disease (CLD).

**Material and methods.** 450 patients were comprehensively examined (31.5% men and 78.5% women, average age 49.9 ± 28.7 years) with various CLD. Of these, 109 patients underwent a liver biopsy (PLB) with an assessment of the steatosis index, as well as an assessment of the degree of steatosis (S, db/cm) by 2D-SWE in combination with the determination of CAP (SM) using the Angiodin-Sono/PUltra C1-5/60 apparatus.

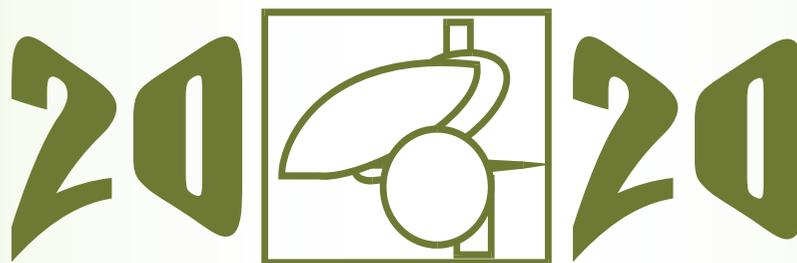
**Results.** When comparing the SM-method with PLB in the general group (n = 109), the sensitivity was 93% at S1, and 100% at S0 and S2–3, specificity 64% at S1, and 100% at S0 and S2–3, ROC-AUC 0–8–1. Moreover, the stage of liver fibrosis (LF) did not affect the accuracy of diagnosis, the strength of association according to the Cramer test (V = 0.2754067) is small. In the group of patients with autoimmune liver diseases (AILD) (n = 50), the sensitivity of the SM-method is lower than in the group of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) (n = 36), 62.5% and 91%, respectively, and the ROC-AUC above – 0.96. The specificity of the SM-method with AILD 100%. With NAFLD, the ROC-AUC was 0.88.

**Conclusions.** SM-method has high reliability, accuracy, sensitivity and specificity in determining the degree of LS mainly of the first and third degrees. The sensitivity and specificity of the SM-method for NAFLD is defined as high. The stage of LF, biochemical activity do not affect the accuracy of determining the degree of LS, there is no correlation with the values of cholestasis (ALP) either. LS in AILD, as a rule, is absent.

**Key words:** shear wave elastography, steatometry, liver steatosis, non-alcoholic fatty liver disease, autoimmune liver diseases

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ, ГЕПАТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
XXVII КОНГРЕСС  
ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ  
«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»

Москва, 17–19 марта 2020 года



**Глубокоуважаемые коллеги!**

В марте 2020 г. в Москве состоится очередной XXVII конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей, а также вопросы детской диетологии.

**Участие в конгрессе и публикация тезисов бесплатные!**

**Место проведения:** Москва, Ленинский просп., д. 158, гостиница «Салют».

При бронировании номеров в гостинице «Салют» участникам конгресса предоставляется скидка.

**Программа конгресса подана для включения в систему НМО.**

**Информация на сайте [odgru.ru](http://odgru.ru)**

**ТЕЗИСЫ И СТАТЬИ** для публикации в сборнике принимаются по ВСЕМ темам гастроэнтерологии и нутрициологии до 15 ЯНВАРЯ 2020 г. ТОЛЬКО в электронном виде в формате Word for Windows или rtf через 1,5 интервала объемом до 2 страниц машинописного текста каждый (размер шрифта – 12 пунктов) по e-mail: [congresspg@gmail.com](mailto:congresspg@gmail.com) обязательно (!) вложенным документом (attachment).

**Формат заголовка:**

Название

И.О.Фамилия, ...

Учреждение, Город

**Предлагаем вам также присылать статьи для публикации в журналах «Российский вестник перинатологии и педиатрии» и «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» по всем проблемам детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии. Журналы входят в список ВАК и SCOPUS.**

**Все вопросы по поводу участия можно согласовать по e-mail: [congresspg@gmail.com](mailto:congresspg@gmail.com)**

**Оргкомитет конгресса**



# Современные методы коррекции и профилактики печеночной недостаточности

П.О. Иноземцев, к.фарм.н., Л.И. Федорова, к.б.н., С.А. Лепехова, д.б.н.

Адрес для переписки: Павел Олегович Иноземцев, p.inozemcev@rambler.ru

Для цитирования: Иноземцев П.О., Федорова Л.И., Лепехова С.А. Современные методы коррекции и профилактики печеночной недостаточности // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 46–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-46-51

*В статье рассматриваются современные методы лечения пациентов с хронической и острой печеночной недостаточностью. Трансплантация печени остается единственным эффективным методом в случае тяжелой формы печеночной недостаточности, однако его применение ограничено дефицитом донорских органов. В литературе особое внимание уделяется развитию клеточных технологий. Вместе с тем в силу недостаточного уровня их развития клеточная терапия заболеваний печени не может быть внедрена в широкую медицинскую практику. Кроме того, проводимые исследования носят экспериментальный характер или выполняются в малочисленных когортах пациентов. Проанализирована роль фактора роста гепатоцитов как перспективное направление в создании препаратов для коррекции и профилактики печеночной недостаточности.*

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, гепатопротектор, фактор роста гепатоцитов, гепатоцит

## Введение

Последние годы в мире отмечается неуклонный рост числа пациентов с заболеваниями печени, в большинстве случаев сопровождающимися развитием печеночной недостаточности. Алгоритм лечения данной патологии предусматривает использование не только лекарственных средств, но и радикальных методов, в частности трансплантации печени.

Для лечения пациентов с печеночной недостаточностью применяют лекарственные препараты различных групп, что обусловлено этио-

логией заболевания. Но в любой схеме лечения печеночной недостаточности всегда присутствуют лекарственные средства из группы гепатопротекторов [1–3]. Одновременно с лекарственной терапией могут применяться методы экстракорпоральной поддержки печени [4, 5] для продления жизни пациента, находящегося в листе ожидания на пересадку органа.

Несмотря на постоянно пополняющийся ассортимент препаратов, используемых в качестве гепатопротекторов, единого определения гепатопротектора до сих пор не

сформулировано. Дело в том, что четкие критерии и требования, на основании которых препарат можно отнести к данной группе лекарственных средств, отсутствуют.

По мнению академика М.Д. Машковского [6], гепатопротекторы призваны повышать устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливать ее обезвреживающую функцию, стимулируя активность ее ферментных систем (в том числе цитохрома Р-450 и других микросомальных ферментов), и способствовать восстановлению функций печени при различных повреждениях (включая алкогольную интоксикацию).

В учебнике по клинической фармакологии академика В.Г. Кукеса [7] под гепатопротекторами понимаются лекарственные средства, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов и усиливающие их детоксицирующие функции.

Академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин [8] гепатопротекторами называет вещества из различных фармакотерапевтических групп, препятствующие разрушению клеточных мембран и стимулирующие регенерацию гепатоцитов.

Профессором И.Б. Михайловым [9] дано наиболее полное определение данного термина: гепатопротекто-

ры – это лекарственные средства с преимущественным влиянием на печеночные клетки. Действие таких препаратов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к воздействию патогенных факторов, нормализацию активности и стимуляцию процессов репаративной регенерации в печени. В более простом варианте это препараты, защищающие печень от повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов и/или ускоряющие ее регенерацию.

### Классификация гепатопротекторов

Единой и общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. Условно их можно разделить на две категории в зависимости от природы происхождения (химического состава) и механизма действия. Пример классификации гепатопротекторов по природе происхождения – вариант И.И. Дегтяревой в модификации Н.В. Хомяк (2008 г.).

1. Препараты растительного происхождения биофлавоноидной структуры.
    - 1.1. Препараты на основе расторопши пятнистой:
      - а) монокомпонентные;
      - б) комбинированные.
    - 1.2. Препараты артишока.
    - 1.3. Другие комплексные средства.
  2. Препараты эссенциальных фосфолипидов.
    - 2.1. Препараты растительного происхождения.
    - 2.2. Препараты животного происхождения.
  3. Препараты аминокислот.
    - 3.1. Донаторы тиоловых соединений (метионин).
    - 3.2. Препараты других аминокислот (орнитин, глутаргин).
  4. Препараты желчных кислот.
  5. Синтетические средства (тиотриазолин).
  6. Препараты разных групп (например, витамины).
  7. Препараты с опосредованным гепатопротекторным эффектом (лактолоза).
  8. Гомеопатические средства.
- С фармакологической точки зрения наиболее удобно деление

гепатотропных препаратов на группы в зависимости от механизма действия [10].

Согласно экспериментальным данным, препараты, применяемые в качестве гепатопротекторов, обладают противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим эффектами и препятствуют прогрессированию фиброза печени.

Несмотря на большой ассортимент и широкое применение гепатопротекторов, актуальным остается вопрос их эффективности и безопасности. Данные клинической эффективности многих гепатопротекторов при различных состояниях противоречивы, использование этих препаратов ставится под сомнение [3, 8, 11, 12]. Основные причины – низкий уровень доказательности, невысокий уровень проведения самих исследований, отсутствие «стандартных образцов» исследуемых препаратов, а также отсутствие единой общепринятой методики или единых показателей, оценив которые можно с уверенностью сказать, эффективен препарат в качестве гепатопротектора или нет. Выводы ряда исследователей противоречивы.

Не следует забывать и о том, что при тяжелых поражениях печени лекарственные препараты малоэффективны. В такой ситуации единственным способом сохранить пациенту жизнь остается пересадка печени.

Трансплантация печени – единственное эффективное решение при терминальной стадии заболевания печени и острой печеночной недостаточности, а также единственный клинически доказанный метод с долгосрочным прогнозом. В 1988 г. впервые была проведена трансплантация печени с разделением, которая позволила пересадить одну донорскую печень двум пациентам. Но даже применение сплит-трансплантации при заборе донорских органов от умерших доноров не позволяет в полной мере провести пересадку всем нуждающимся [13]. Широкое применение трансплантации печени ограничивается нехваткой

донорских органов, сложностями в подборе донора и проведении операции [14, 15].

Во избежание осложнений в ходе операции используется трансплантация гепатоцитов – альтернатива пересадке печени. При проведении операции для уменьшения реакции отторжения органа хирурги стремились уменьшить объем пересаживаемой ткани. Сначала добились терапевтического эффекта пересадкой доли печени, а затем и 10–15% объема органа [16]. Пересадку малых сегментов печени используют для временного поддержания больного до подбора донорской печени [17].

Концепция лечения печеночной недостаточности методом трансплантации гепатоцитов выдвигалась еще в 1967 г. [18]. Одно из первых экспериментальных исследований было проведено в 1976 г. на гипербилирубинемической крысе Ганна [19].

Трансплантация гепатоцитов для лечения нарушений функций печени у человека была впервые описана в 1992 г. М. Мито и соавт. [20]. Они трансплантировали в селезенку аутологичные гепатоциты десяти пациентам с циррозом печени или хроническим гепатитом.

Одним из факторов, препятствующих применению внутривенной или внутриселезеночной инъекции гепатоцитов, является недостаточное количество жизнеспособных клеток, которые могут быть введены без осложнений [21].

Считается, что для нормального физиологического функционирования печени необходимо не менее 20% нормальной массы гепатоцитов. К сожалению, реально можно трансплантировать менее 5% естественной массы печени, что обусловлено сложностями их выделения и культивацией [22].

Независимо от места введения изолированные донорские гепатоциты сохраняют жизнеспособность в течение короткого промежутка времени из-за отсутствия оптимальных условий для их прикрепления и неоваскуляции. Для устранения недостатков инъекционного метода введения гепатоцитов, а также с целью повышения выживаемости



гепатоцитов их стали наносить на биологически совместимые матрицы [23, 24].

Для улучшения терапевтического эффекта в структуру матрикса помимо культуры клеток гепатоцитов вводят биологические факторы, стимулирующие клеточный рост, пролиферацию и дифференцировку клеток [24, 25], или используют культуру стволовых клеток [26, 27]. Другим направлением клеточной технологии является создание биоискусственной печени. Но пока данные системы проходят клинические испытания [28] или выполняются преимущественно на животных в рамках научных исследований [29–31].

Рядом авторов поднимался вопрос о целесообразности трансплантации целых клеток гепатоцитов. Существует мнение, что положительный эффект клеточной трансплантации обусловлен продуцированием клетками биологически активных веществ [32]. Имеются данные о наличии в трансплантате регуляторных компонентов, с помощью которых в поврежденном органе происходит активация собственных эндогенных механизмов регуляции восстановительных процессов [33].

### **HGF – фактор роста гепатоцитов**

В 1980-х гг. методом культивирования зрелых гепатоцитов был выявлен фактор роста гепатоцитов (HGF – hepatocyte growth factor) в виде белка, структурно и функционально отличающегося от других факторов роста. В 1991 г. фактор рассеяния, цитотоксический фактор опухоли и трехмерный эпителиальный морфоген были идентифицированы как HGF, а Мет-тирозинкиназа – как рецептор для HGF [34].

HGF (фактор рассеяния, или расцеивающий фактор) представляет собой цитокин HGF/SF (scatter factor). HGF относится к группе белков – факторов роста, которые регулируют широкий спектр клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, подвижность, адгезию и апоптоз клеток-мишеней. Они играют решающую роль в формировании

и поддержании архитектуры тканей в эмбриональном развитии и гомеостазе тканей взрослых. HGF является мощным митогеном или фактором подвижности в различных клетках [35] и участвует в регенерации печени [36]. Фактор роста гепатоцитов продуцируют культивируемые клетки мезенхимального происхождения: фибробласты, сосудистый эндотелий (активированный в результате повреждения печени), гладкомышечные клетки сосудистой стенки, макрофаги, активированные Т-лимфоциты [37], непаренхиматозные клетки печени, клетки селезенки [38, 39].

Фактор роста гепатоцитов, состоящий из 697 или 692 аминокислот, представляет собой гетеродимерную молекулу, в структуру которой входит тяжелая цепь альфа (с молекулярной массой 69 кДа) и легкая – бета (34 кДа). Между цепями существует дисульфидная связь, что подтверждено при использовании электрофореза с полиакриламидным гелем в присутствии додецилсульфата натрия [40, 41]. Известно, что HGF синтезируется в виде латентной формы, состоящей из 728 аминокислот с молекулярной массой 87–92 кДа, включая сигнальную последовательность альфа- и бета-цепей. После расщепления сигнального пептида из первой 31 аминокислоты одноцепочечный HGF расщепляется между Arg494 и Val495, что связано с превращением биологически неактивного про-HGF в активный HGF [40, 42, 43]. Доказано, что одноцепочечная молекула HGF неактивна в отношении пролиферации гепатоцитов, в то время как двухцепочечная HGF активна даже в присутствии ингибиторов. Мутировавшая молекула HGF, у которой Arg494 заменен глицином, устойчива к протеолитическому расщеплению и неактивна [44, 45]. HGF в неповрежденной ткани существует в виде неактивной формы. Он активируется исключительно в поврежденных тканях за счет протеолитической обработки и тем самым вносит вклад в процесс регенерации и восстановления тканей [46]. Активность HGF в поврежденной ткани обусловлена наличием фер-

мента регулирующего действия фактора роста гепатоцитов. Из сыворотки крови человека была выделена новая сериновая протеаза массой 34 кДа, активирующая HGF *in vitro*. Она была названа HGFA [47]. HGFA продуцируется в паренхиматозных клетках печени и ведет себя как белок острой фазы [48]. HGFA активна в сыворотке, но неактивна в плазме. Активация HGFA происходит с помощью тромбина и калликреина плазмы (KLKB1) [49]. HGFA циркулирует в кровотоке как неактивный предшественник и активируется в ответ на повреждение ткани, вероятно, в сочетании с активацией системы свертывания крови. Иммуноблоттинговый анализ HGFA из нормальных и поврежденных тканей показал, что HGFA активируется исключительно в поврежденных тканях [50]. При повреждении ткани происходит активация каскада свертывания крови, что приводит к превращению протромбина в тромбин, индуцирующий активацию HGF через HGFA. Как следствие – рост/миграция эндотелиальных клеток и восстановление ткани. HGF не обладает активностью, связанной с гемостазом-тромбозом, воспалением и дополнительными функциями эндотелиальных клеток.

Структура HGF/SF, видимо, схожа со структурой плазминогена (сходство аминокислот около 40%) и HGF-подобного белка [51, 52]. Сигнальный путь HGF – с-Met играет центральную роль как в процессе регенерации печени, так и при онкогенезе, особенно на инвазивной и метастатической стадиях.

Рецептор HGF/SF, обнаруженный в 1991 г. [53, 54], состоит из структурных доменов, включающих внеклеточные домены Sema, PSI и IPT, трансмембранный домен, внутриклеточную юкстамембрану и домен тирозинкиназы, кодируемый протоонкогеном с-Met. с-Met – рецептор клеточной поверхности состоит из внеклеточной альфа-цепи массой 50 кДа и охватывает мембрану бета-цепи массой 140 кДа. Рецептор синтезируется из одноцепочечного предшествен-

ника массой 170 кДа путем протеолитической обработки на участке потенциального расщепления (Lys303-Arg-Lys-Lys-Arg-Ser308) [55, 56].

Когда HGF связывается с-Met, Tyr-1234 и Tyr-1235 во внутриклеточном тирозинкиназном домене подвергаются аутофосфорилированию, что приводит к аутофосфорилированию Tyr-1349 и Tyr-1356 в С-терминальном сайте стыковки. Это облегчает рекрутирование внутриклеточных эффекторных молекул.

Установлено, что с-Met рецепторы присутствуют на гепатоцитах, эпителиальных клетках, тучных клетках, клетках пищевода, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, панкреатических эндокринных клетках, Т- и В-лимфоцитах.

В нормальных условиях HGF – с-Met может опосредовать эмбриогенез, регенерацию тканей, заживление ран и образование нервов и мышц, что контролируется супрессором опухоли p53. Однако как тип протоонкогена аномальная активация с-Met может провоцировать развитие и прогрессирование злокачественных новообразований – рака печени, легких, толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы, яичников, предстательной железы и желудка, глиобластомы [57].

Установлено, что мутации гена с-Met, избыточная экспрессия и амплификация также происходят в различных опухолях, и эти события тесно связаны с aberrантной активацией сигнального пути HGF – с-Met [58].

Как показали результаты исследования, аномальная активация с-Met имеет решающее значение при устойчивости к таргетным препаратам, таким как ингибиторы тирозинкиназы и лекарственных средства, направленные против связанных сигнальных путей. Поскольку аномальная функция с-Met способна усугубить ситуацию, связанную с лечением опухоли, понимание роли активации с-Met в механизмах развития рака чрезвычайно важно [59].

В настоящее время не зарегистрировано препаратов, содержащих в качестве действующего вещества фактор роста гепатоцитов. Человеческий рекомбинантный HGF находится в стадии клинических испытаний [60–62]. 1 июня 2018 г. фактор роста гепатоцитов был зарегистрирован как исследовательский реагент в REPROCELL, Inc. Информация о препаратах, потенциально содержащих HGF в качестве одного из действующих веществ, весьма противоречива [63–65]. Однако в составе действующего вещества гидролизата плаценты человека фактор роста гепатоцитов не назван. Эта информация отсутствует как в Государственном реестре лекарственных средств, так и в инструкции к препарату. Некоторые препараты, нацеленные на с-Met-систему, находятся в стадии клинических испытаний и могут быть классифицированы как моноклональные антитела или низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, уже зарегистрированные в реестре лекарственных средств и применяе-

мые в клинической практике в качестве противоопухолевых.

Одной из перспективных лекарственных форм на основе HGF считается лиофилизированный лекарственный препарат, получаемый с помощью сублимационной сушки. Отличительная особенность данного метода в том, что высушивание происходит при переходе воды в газообразное состояние из твердого, минуя жидкую фазу [66]. Использование низкой температуры при сушке не вызывает денатурации белков, что позволяет максимально сохранить исходные качества и свойства субстрата. Препараты, получаемые таким методом, могут храниться длительный период времени. Метод широко распространен в фармацевтической промышленности и используется для получения лиофилизированных медицинских препаратов, чувствительных к повышенным температурам (антибиотики, ферменты, гормоны, витамины, препараты крови, противоопухолевые средства, органопрепараты и др.), в том числе препараты для лечения заболеваний печени.

### Заключение

Дальнейшее изучение фактора роста гепатоцитов позволит лучше понять механизмы восстановления печени. Создание препарата на основе фактора роста гепатоцитов считается перспективным направлением. Наличие HGF в ассортименте лекарственных препаратов обеспечит современную и качественную фармакотерапию заболевания. ●

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
2. Аюшиева С.Ц. Основные группы гепатопротекторных препаратов // Сибирское медицинское обозрение. 2006. № 4 (41). С. 10–16.
3. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013.
4. Piechota M., Piechota A., Misztal M. et al. An evaluation of the usefulness of extracorporeal liver support techniques in patients with severe liver dysfunction // Arch. Med. Sci. 2019. Vol. 15. № 1. P. 99–112.
5. Alshamsi F., Alshammari K., Belley-Cote E. et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Intensive Care Med. 2019. [Epub ahead of print]
6. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2012.
7. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
8. Ивашкин В.Т., Ивашкина Н.Ю., Баранская Е.К. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2011.



9. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых. Руководство для врачей М.: АСТ, 2005.
10. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов // ФАРМиндекс Практик. 2002. № 3. С. 34–42.
11. Плюснин С.В., Ивашкин К.В., Бобров А.Н. и др. Гепатопротекторы существуют или нет? // Вестник Медицинского стоматологического института. 2015. № 1. С. 21–27.
12. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. Учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012.
13. Hackl C., Schmidt K.M., Süsal C. et al. Split liver transplantation: Current developments // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24. № 47. P. 5312–5321.
14. Шумаков В.И. Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей (биологические и клинические аспекты) / под ред. Н.А. Онищенко. М.: Медицина, 2005.
15. Лукашик С.П., Карпов И.А. Острая печеночная недостаточность у взрослых: этиология, клинические проявления, методы коррекции // Архив внутренней медицины. 2017. № 3 (35). С. 171–180.
16. Готье С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 3. С. 10–32.
17. Tu C.F., Sato T., Hagihara M. et al. Expression of HLA-DP antigen on peripheral blood mononuclear cells of HLA-DP transgenic pigs // Transplant. Proc. 1998. Vol. 30. № 7. P. 3502–3503.
18. Eiseman B. Treatment of liver failure / ed. by A.E. Read. London: Butterworths, 1967.
19. Matas A.J., Sutherland D.E., Steffes M.W. et al. Hepatocellular transplantation for metabolic deficiencies: decrease of plasms bilirubin in Gunn rats // Science. 1976. Vol. 192. № 4242. P. 892–894.
20. Mito M., Kusano M., Kawaura Y. Hepatocyte transplantation in man // Transplant. Proc. 1992. Vol. 24. № 6. P. 3052–3053.
21. Caralt M. Present and future of regenerative medicine: liver transplantation // Transplant. Proc. 2015. Vol. 47. № 8. P. 2377–2379.
22. Iansante V., Mitry R.R., Filippi C. et al. Human hepatocyte transplantation for liver disease: current status and future perspectives // Pediatr. Res. 2018. Vol. 83. № 1–2. P. 232–240.
23. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Влияние природы матрикса на функциональную эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации поврежденной печени (экспериментальная модель острой печеночной недостаточности) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 2. С. 78–89.
24. Кокорев О.В., Гюнтер С.В., Ходоренко В.Н., Дамбаев Г.Ц. Сочетанная трансплантация гепатоцитов с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга на клеточных носителях из пористопроницаемого никелида титана // Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3. № 3. С. 195–203.
25. Uyama S., Kaufmann P.M., Kneser U. et al. Hepatocyte transplantation using biodegradable matrices in ascorbic acid-deficient rats: comparison with heterotopically transplanted liver grafts // Transplantation. 2001. Vol. 71. № 9. P. 1226–1231.
26. Al Mahtab M., Mf Akbar S., Begum M. et al. Stem cell therapy for cirrhosis of liver in Bangladesh: specific design compatible for developing country // Euroasian J. Hepatogastroenterol. 2018. Vol. 8. № 2. P. 121–125.
27. Nahar S., Nakashima Y., Miyagi-Shiohira C. et al. Cytokines in adipose-derived mesenchymal stem cells promote the healing of liver disease // World J. Stem Cells. 2018. Vol. 10. № 11. P. 146–159.
28. Lee S., Lee J.-H., Lee D.-H. et al. Phase 1/2a trial of a bioartificial liver support system (LifeLiver) for acute liver failure patients // Transplantation. 2018. Vol. 102. P. S123.
29. Li Y., Wu Q., Wang Y. et al. Novel spheroid reservoir bioartificial liver improves survival of nonhuman primates in a toxin-induced model of acute liver failure // Theranostics. 2018. Vol. 8. № 20. P. 5562–5574.
30. Minami T., Ishii T., Yasuchika K. et al. Novel hybrid three-dimensional artificial liver using human induced pluripotent stem cells and a rat decellularized liver scaffold // Regen. Ther. 2019. Vol. 10. P. 127–133.
31. Chen H.S., Joo D.J., Shaheen M. et al. Randomized trial of spheroid reservoir bioartificial liver in porcine model of posthepatectomy liver failure // Hepatology. 2019. Vol. 69. № 1. P. 329–342.
32. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. Т. 5. № 2. С. 38–46.
33. Бельков А.В. Живые изолированные клетки печени, их свойства и клиническое применение // Анестезиология и реаниматология. 1991. № 3. С. 75–77.
34. Nakamura T., Sakai K., Nakamura T., Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 26. Suppl. 1. P. 188–202.
35. Nakamura T., Nishizawa T., Hagiya M. et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor // Nature. 1989. Vol. 342. № 6248. P. 440–443.
36. Ленехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В. и др. Влияние однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатели неспецифической резистентности в условиях пострезекционного повреждения печени // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 1. № 1 (107). С. 49–55.
37. Rubin J.S., Chan A.M., Bottaro D.P. et al. A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. № 2. P. 415–419.
38. Dai W., Sato S., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. II. Protective effects on cell membrane injury // J. Nippon Med. Sch. 2001. Vol. 68. № 2. P. 154–164.
39. Yuan R.H., Chen H.L., Chen H.L. et al. Attenuation of Kupffer cell function in acute on chronic liver injury enhanced engraftment of transplanted hepatocytes // World J. Surg. 2007. Vol. 31. № 6. P. 1270–1277.
40. Igawa T., Kanda S., Kanetake H. et al. Hepatocyte growth factor is a potent mitogen for cultured rabbit renal tubular epithelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. Vol. 174. № 2. P. 831–838.
41. Arias I.M., Wolkoff A.W., Boyer J.L. et al. The Liver: biology and pathobiology. Raven Press, Ltd. 1994.
42. Giordano S., Ponzetto C., Di Renzo M.F. et al. Tyrosine kinase receptor indistinguishable from the c-met protein // Nature. 1989. Vol. 339. № 6220. P. 155–156.
43. Michalopoulos G.K. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control // FASEB J. 1990. Vol. 3. № 4. P. 176–187.
44. Naka D., Ishii T., Yoshiyama Y. et al. Activation of hepatocyte growth factor by proteolytic conversion of a single chain



- form to a heterodimer // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. № 28. P. 20114–20119.
45. Lokker N.A., Mark M.R., Luis E.A. et al. Structure-function analysis of hepatocyte growth factor: identification of variants that lack mitogenic activity yet retain high affinity receptor binding // *EMBO J.* 1992. Vol. 11. № 7. P. 2503–2510.
  46. Miyazawa K., Shimomura T., Naka D., Kitamura N. Proteolytic activation of hepatocyte growth factor in response to tissue injury // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. № 12. P. 8966–8970.
  47. Miyazawa K., Shimomura T., Kitamura A. et al. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA for a human serine protease responsible for activation of hepatocyte growth factor. Structural similarity of the protease precursor to blood coagulation factor XII // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. № 14. P. 10024–10028.
  48. Okajima A., Miyazawa K., Naitoh Y. et al. Induction of hepatocyte growth factor activator messenger RNA in the liver following tissue injury and acute inflammation // *Hepatology.* 1997. Vol. 25. № 1. P. 97–102.
  49. Shimomura T., Kondo J., Ochiai M. et al. Activation of the zymogen of hepatocyte growth factor activator by thrombin // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. № 30. P. 22927–22932.
  50. Miyazawa K., Shimomura T., Kitamura N. Activation of hepatocyte growth factor in the injured tissues is mediated by hepatocyte growth factor activator // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. № 7. P. 3615–3618.
  51. Gherardi E., Sharpe M., Lane K. Properties and structure-function relationship of HGF/SF. Birkhauser Verlag Basel, 1993. P. 31–48.
  52. Miyazawa K. Hepatocyte growth factor activator (HGFA): a serine protease that links tissue injury to activation of hepatocyte growth factor // *FEBS J.* 2010. Vol. 277. № 10. P. 2208–2214.
  53. Bottaro D.P., Rubin J.S., Faletto D.L. et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product // *Science.* 1991. Vol. 251. № 4995. P. 802–804.
  54. Naldini L., Vigna E., Narsimhan R.P. et al. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-MET // *Oncogene.* 1991. Vol. 6. № 4. P. 501–504.
  55. Tam N.N., Chung S.S., Lee D.T., Wong Y.C. Aberrant expression of hepatocyte growth factor and its receptor, c-Met, during sex hormone-induced prostatic carcinogenesis in the Noble rat // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. № 12. P. 2183–2191.
  56. Foveau B., Ancot F., Leroy C. et al. Down-regulation of the met receptor tyrosine kinase by presenilin-dependent regulated intramembrane proteolysis // *Mol. Biol. Cell.* 2009. Vol. 20. № 9. P. 2495–2507.
  57. Zhang Y., Xia M., Jin K. et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities // *Mol. Cancer.* 2018. Vol. 17. № 1. P. 45.
  58. Bahrami A., Shahidsales S., Khazaei M. et al. C-Met as a potential target for the treatment of gastrointestinal cancer: Current status and future perspectives // *J. Cell Physiol.* 2017. Vol. 232. № 10. P. 2657–2673.
  59. Caenepeel S., Cooke K., Wadsworth S. et al. MAPK pathway inhibition induces MET and GAB1 levels, priming BRAF mutant melanoma for rescue by hepatocyte growth factor // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 11. P. 17795–17809.
  60. Shigematsu H., Yasuda K., Iwai T. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia // *Gene Ther.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 1152–1161.
  61. Ido A., Moriuchi A., Numata M. et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety // *J. Transl. Med.* 2011. Vol. 9. ID 55.
  62. Коритко А.А., Ефимов Д.Ю., Коротков С.В. и др. Роль гепатоцитарного фактора роста в регенерации и патогенезе осложнений после трансплантации печени // *Наука и инновации.* 2016. Т. 8. № 162. С. 40–42.
  63. Пальцев А.И., Ерёмкина А.А., Торгашов М.Н. Гепатозащитная роль гидролизата плаценты – Лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 11 (135). С. 94–99.
  64. Минушкин О.Н., Максимов В.А., Пальцев А.И. и др. Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 12 (136). С. 75–77.
  65. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Максимов В.А. и др. Патология печени и место Лаеннека в лечении. Учебное пособие для врачей общей практики и гастроэнтерологов. М., 2017.
  66. Буянтян Н.Д., Степанова Э.Ф., Гладышев В.В. и др. Фармацевтическая технология. Т. 1. М.: МИА, 2019.

## Modern Methods of Correction and Prevention of Liver Failure

P.O. Inozemtsev, PhD, L.I. Fyodorova, PhD, S.A. Lepekhova, MD, PhD

*Irkutsk Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences*

Contact person: Pavel O. Inozemcev, p.inozemcev@rambler.ru

*The work is devoted to modern methods of treatment of patients suffering from chronic and acute liver failure. Liver transplantation remains the only effective method of treatment for patients with severe liver failure, but the shortage of donor organs has its limitations in the spread of this method. Much attention is paid to the development of cellular technologies in the literature, but the modern development of cell therapy of liver diseases does not allow to introduce this technology in a wide medical practice, and the studies are experimental or are carried out with the participation of small groups of patients. The role of hepatocyte growth factor as a promising direction for the creation of drugs for the correction and prevention of liver failure is considered separately.*

**Key words:** liver failure, hepatoprotector, hepatocyte growth factor, hepatocyte

гастроэнтерология



<sup>1</sup> 3-й Центральный  
военный клинический  
госпиталь  
им. А.А. Вишневого

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет  
пищевых производств

<sup>3</sup> ООО «ТНК СИЛМА»

<sup>4</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Место полиметилсилоксана полигидрата в лечении гастроэнтерологических заболеваний

А.И. Павлов, д.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Хованов, к.м.н.<sup>3</sup>, Ж.В. Фадина<sup>1</sup>,  
А.К. Хаваншанов<sup>1</sup>, А.Б. Шамес, д.м.н.<sup>1</sup>, А.А. Павлова<sup>4</sup>

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

Для цитирования: Павлов А.И., Хованов А.В., Фадина Ж.В. и др. Место полиметилсилоксана полигидрата в лечении гастроэнтерологических заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 52–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-52-56

*Исходя из собственного опыта, а также с учетом многолетних данных из открытых источников (PubMed, MedLine, e-library) проанализированы основные направления применения одного из современных энтеросорбентов полиметилсилоксана полигидрата в различных областях гастроэнтерологии. Определены перспективные направления для его дальнейшего использования.*

**Ключевые слова:** энтеросорбенты, полиметилсилоксана полигидрат, заболевания желудка-кишечного тракта

Как известно, современные энтеросорбенты имеют преимущества перед классическими препаратами на основе глины и угля [1]. Одно из них – более длительное применение на всех этапах лечения, реабилитации и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Современный кишечный адсорбент полиметилсилоксана полигидрат (ПМСПГ) прошел ряд клинических испытаний после широкого внедрения в клиническую практику. Результаты этих исследований позволяют адекватно оценить его эффективность и безопасность [2].

Согласно инструкции по медицинскому применению, ПМСПГ используется перорально. Многочисленные клинические данные свидетельствуют о применении ПМСПГ при заболеваниях всех отделов ЖКТ – от ротовой полости [3] до толстой кишки. Кроме того, адсорбент используют при болезнях гепатобилиарной системы и поджелудочной железы [4–7]. Терапевтический эффект препарата доказан как при органической патологии ЖКТ, так и при дисфункциях, связанных с патологическими процессами в других органах и системах, включая инфекционные процессы и ин-

токсикацию различного генеза [8–12].

При болезнях пищевода, таких как рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, наблюдаются дисфагия и признаки локального воспаления. Использование адсорбентов в комплексном лечении способствует уменьшению воспалительного процесса и отека слизистой оболочки пищевода. При консервативном лечении энтеросорбенты оказывают противовоспалительное воздействие на престенотический участок пищевода у пациентов с послеожоговыми рубцовыми сужениями пищевода [13]. Уменьшение признаков воспаления и увеличение плотности структуры слизистой оболочки пищевода обусловлены уменьшением размеров интерстициальных пространств на фоне улучшения микроциркуляции и снижения отека слизистой оболочки, согласно морфометрическим данным.

Среди многочисленных болезней желудка следует выделить наиболее распространенные, требующие назначения современных энтеросорбентов. Речь идет о га-

строудодените, язвенной болезни и функциональных расстройств. Энтеросорбенты эффективны в качестве адъювантной и альтернативной антибактериальной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori*.

Следует отметить, что классические кишечные адсорбенты на основе угля и глины имеют противопоказания к применению при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ. Кроме того, при пероральном использовании соединений кремния не исключено его накопление в органах и тканях [14]. В то же время ПМСПГ не обладает такими побочными эффектами, что позволяет применять его при заболеваниях ЖКТ, в том числе сопровождающихся эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки [15].

С внедрением новых энтеросорбентов появилась возможность ограничить использование антибактериальных препаратов. Это очень важно, поскольку антибиотикорезистентность представляет глобальную проблему. Подтверждение тому – политическая декларация заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам, принятая резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН A/RES/71/3 от 5 октября 2016 г. Основой для решения проблемы устойчивости к противомикробным препаратам является принятый Всемирной организацией здравоохранения глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.

В ряде исследований ПМСПГ использовали в качестве адъювантной терапии для эрадикации *H. pylori* у взрослых [16–19] и детей [20, 21]. В рандомизированном исследовании ПМСПГ применяли в качестве альтернативного метода (монотерапия) для эрадикации *H. pylori* [22].

В одноцентровом открытом проспективном контролируемом пострегистрационном исследовании с участием 30 пациентов с *H. pylori*-ассоциированным га-

строудоденитом изучали эффективность и безопасность препарата Энтеросгель [22]. Динамику выраженности гастроинтестинальных жалоб оценивали с помощью стандартизированного опросника GSRS, предназначенного для определения качества жизни пациентов с заболеваниями ЖКТ. В начале и конце исследования всем больным проводили фиброгастроудоденоскопию и уреазный тест.

На фоне приема препарата Энтеросгель уменьшались такие симптомы, как изжога, отрыжка и избыточное отхождение газов. Достоверное улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки желудка наблюдалось как после стандартной эрадикационной терапии, так и после лечения препаратом Энтеросгель: имела место тенденция к уменьшению признаков воспаления верхних отделов ЖКТ.

После курса монотерапии препаратом Энтеросгель инфицированность *H. pylori* снизилась с 86 до 47%, что, по мнению авторов, указывало на антихеликобактерную активность препарата Энтеросгель. Таким образом, для усиления эффективности и безопасности традиционных эрадикационных схем авторы рекомендуют использовать Энтеросгель 22,5 г три раза в сутки в течение трех последовательных недель [22].

В работе Н.Д. Герасименко представлены отдаленные результаты терапии *H. pylori* в зависимости от соблюдения пациентами медицинских рекомендаций [19]. Изучено клиническое течение и проанализированы результаты обследования и лечения 139 пациентов с пептической язвой, инфекцией *H. pylori* и повышенным содержанием фтора в крови и моче. В двух случаях также имела место пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Показано, что назначение антиоксидантов и энтеросорбентов в дополнение к стандартной эрадикационной терапии способствует более полной эрадикации *H. pylori*, благоприятно-

му течению пептической язвы и улучшению состояния слизистой оболочки желудка.

В исследовании схем эрадикации *H. pylori* участвовали 159 детей в возрасте от семи до 16 лет с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастродуоденитом [20]. Все пациенты проживали на территориях крупных населенных пунктов с развитой сетью многопрофильных промышленных предприятий. Для эрадикации использовали производное 5-нитрофурана – нифуроксазид, для элиминации – ПМСПГ.

Проанализировав различные схемы эрадикации *H. pylori* у детей, исследователи пришли к выводу, что на территориях крупных населенных пунктов с развитой сетью многопрофильных промышленных предприятий эрадикационную терапию целесообразно проводить на фоне приема энтеросорбента ПМСПГ [20].

В другом контролируемом моноцентровом рандомизированном проспективном открытом сравнительном исследовании участвовало 55 детей в возрасте от семи до 18 лет с *H. pylori*-позитивной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и колонизацией *Candida*. Во всех случаях отмечались рецидивирующее течение заболевания, устойчивость к стандартной терапии. В основной группе (30 детей), где к стандартной терапии добавляли ПМСПГ в течение 14 дней в возрастной дозе, общий терапевтический эффект составил 87% (в группе сравнения – 72%;  $p < 0,05$ ). При этом в основной группе наблюдались более легкое течение обострения заболевания, сокращение его продолжительности на 28% (пять дней) с полной эндоскопической ремиссией на фоне отрицательных результатов культурального микологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и снижения уровня циркулирующих кандидозных антигенов до следовых количеств [21].

Таким образом, результаты исследования подтвердили клиническую эффективность и без-



опасность ПМСПГ в различных схемах лечения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе *H. pylori*-ассоциированных и сопровождающихся развитием эрозивно-язвенных дефектов.

Следует отметить, что при ряде чрезвычайно распространенных заболеваний кишечника фармакологические опции крайне ограничены. К таким заболеваниям относятся синдром раздраженного кишечника (СРК) и диарея неинфекционного генеза [23]. Болезни кишечника обычно сопровождаются эндотоксикозом, дисбактериозом и нарушением пищеварения, приводящим к боли, диарее или запору, метеоризму, связанным непосредственно с ЖКТ, а также системными проявлениями (поражения кожи, мышц, сердца и сосудов, легких, почек, нервной и эндокринной систем).

К преимуществам ПМСПГ можно отнести относительно низкий мембранотропный эффект: по сравнению с мелкодисперсными сорбентами на основе неорганического кремния повреждающее воздействие ПМСПГ на нормальную флору значительно меньше [24]. При этом ПМСПГ способен ингибировать продукцию стафилококковых энтеротоксинов и удалять их из биологических субстратов [25].

Изучив возможности ПМСПГ адсорбировать из буферных растворов *in vitro* ряд веществ (основных желчных кислот, составляющих желчь), исследователи констатировали, что избыточная концентрация желчных кислот в толстой кишке часто становится причиной хронической диареи. При этом, например, в Великобритании 30% пациентов с СРК, сопровождающимся диареей и связанным с мальабсорбцией желчных кислот, принимают секвестранты желчных кислот. Несмотря на то что Энтеросгель показал только умеренную или низкую адсорбцию четырех основных желчных кислот, этот эффект в сочетании с адсорбцией других эндогенных

и экзогенных токсинов может иметь терапевтическое преимущество для пациентов с СРК с диареей (СРК-Д) [26].

В ряде работ показана роль ПМСПГ в восстановлении слизистой оболочки и лечении дисбактериоза 1–2-й степени [27–29]. В исследованиях принимали участие пациенты с различными проявлениями дисбактериоза (метеоризм, запор, диарея и их чередование, периодическая боль в животе). При микробиологическом исследовании фекалий выявлены увеличение количества гемолизирующей *Escherichia coli* и кокковой флоры, дисбаланс между нормальными видами микрофлоры кишечника, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*. Больным проводилось традиционное лечение (диета, витаминотерапия, микробные препараты в зависимости от результатов анализов) в комплексе с ПМСПГ. В результате лечения с использованием Энтеросгеля в 98% случаев отмечались субъективное улучшение и купирование клинической симптоматики уже на четвертый-пятый день терапии. После курса лечения при микробиологическом обследовании у всех больных отмечалась нормализация микробиоценоза кишечника.

У пациентов с язвенным колитом изучали показатели эндогенной интоксикации, а также влияние на эти показатели детоксикационной терапии (энтеросорбции). Исследования проводились в период обострения болезни с определением показателей до и после лечения. Экспериментальную группу составили больные, которым наряду с базисной терапией в качестве детоксиканта назначали ПМСПГ по стандартной схеме 14 дней. В контрольную группу вошли пациенты, получавшие только традиционное лечение. У всех больных изучена токсинсвязывающая способность альбуминов и глобулинов [12].

В начале лечения отмечалось снижение токсинсвязывающей способности альбумина сыворотки крови на 35,7% ( $p < 0,05$ ) относительно показателей здо-

ровых лиц и уменьшение содержания глобулинов, участвующих в процессах связывания токсинов, в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о высокой эффективности ПМСПГ.

Актуальными и во многом нерешенными остаются вопросы фармакологической помощи при СРК-Д. В ряде исследований современные энтеросорбенты, в том числе в комбинации с про- и пребиотиками, продемонстрировали хороший потенциал [6, 30–32]. В одном из исследований 30 пациентов с СРК-Д были разделены на две группы. В течение 21 дня пациенты основной группы получали ПМСПГ, пациенты контрольной группы – висмута трикалия дицитрат по одной таблетке четыре раза в день [31].

По данным опросника GSRs, в основной группе после проведенного лечения достигнуто статистически значимое снижение выраженности жалоб по шкалам абдоминальной боли, диарейного и диспепсического синдромов, а также по шкале суммарного измерения. В контрольной группе после терапии препаратом-компаратором статистически значимо снизилась интенсивность жалоб по шкалам абдоминальной боли, рефлюкс-синдрома, диарейного синдрома, диспепсического синдрома. Наиболее клинически значимыми изменениями у пациентов основной группы были нормализация частоты (урегание до семи раз в неделю) и формы стула (до четвертого типа по Бристольской шкале кала), уменьшение выраженности болевого синдрома [31].

В наших исследованиях принимали участие пациенты с неинфекционной диареей [32]. Все больные получали терапию в отношении основного заболевания, согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации для соответствующей нозологии. Пациенты случайным образом были разделены на три группы. Пациенты первой группы в составе комплексной терапии получали ПМСПГ, пациенты второй – диоктаэдрический



смектит. Пациентам третьей группы сорбенты не назначали. На фоне лечения с применением ПМСПГ удалось в более короткий срок добиться урежения стула независимо от генеза диареи (антибиотик-ассоциированная диарея, хронический панкреатит, СРК-Д) [32].

Классическая терапия острого панкреатита предполагает известные «холод, голод и покой», а также дезинтоксикацию, назначение ингибиторов протеаз, ферментов, ингибитора протонной помпы, спазмолитиков. Кроме того, существуют методики, снижающие проявления эндотоксикоза и дисбиоза – непереносимых спутников панкреатита.

В исследованиях проверялось положение о том, что в развитии хронического панкреатита не последнюю роль играет эндоток-

сикоз, вызванный дисфункцией антиэндотоксиновой реактивности организма. Показано, что применение препарата Энтеросгель в комплексном лечении хронического панкреатита приводит к улучшению состояния мукозального антиэндотоксинового иммунитета (у 93,8% больных в последующие три месяца после окончания лечения отсутствовала обострения) [33].



Итак, анализ литературных источников и результаты собственных исследований подтверждают целесообразность применения современных энтеросорбентов, в частности полиметилсилоксана полигидрата, в комплексном лечении пациентов с заболеваниями ЖКТ. Энтеросорбенты способствуют более полному и ускоренному

выздоровлению за счет нормализации кишечного микробиоценоза, подавления перекисного окисления липидов, детоксикации организма вследствие выведения веществ средней молекулярной массы и активизации функций печени, раннему и щадящему заживлению язвенных образований, ранней эрадикации *H. pylori*, снижению токсической нагрузки на системы естественной детоксикации. В отличие от адсорбентов на основе угля и глины ПМСПГ показан при эрозивно-язвенных процессах в ЖКТ.

Указанные свойства ПМСПГ позволяют рекомендовать его к применению в качестве профилактического и поддерживающего средства, а также в составе комплексной терапии различных заболеваний ЖКТ. ●

## Литература

1. Павлов А.И., Хованов А.В., Фади́на Ж.В. Борьба с эндогенной интоксикацией и восстановление кишечного барьера как цели назначения Энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 2. С. 54–62.
2. Martin K., Bégaud B., Latry P. et al. Differences between clinical trials and postmarketing use // Br. J. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 57. № 1. P. 86–92.
3. Daminova N.R., Kamilov Kh.P., Sadikov A.A. Experience of the optimum exposition of Enterosgel establishment for treatment of the periodontal disease at patients with vesicular disease // European Science Review. 2016. № 1. P. 47–49.
4. Знаменский В.А., Возианов А.Ф., Возианова Ж.В. и др. Применение лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на основе кремнийорганических сорбентов. Методические рекомендации. Киев, 1996.
5. Осадчая О.И., Шамакова Е.А., Боярская А.М. Метаболическая интоксикация и пути ее коррекции у больных с алкогольным поражением печени // Медицина неотложных состояний. 2009. № 6 (25). С. 65–66.
6. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 32–38.
7. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 36–41.
8. Горчакова Н.О., Чекман И.С., Бабак В.В. и др. Вивчення фармакологічної активності та безпечності препарату «Ентеросгель» // Мистецтво лікування. 2005. № 6. С. 76–77.
9. Беляева О.А., Семенов В.Г. Применение энтеросорбции в комплексной терапии заболеваний печени // Аптека. 2003. № 30. С. 7.
10. Мороз Л.В., Палій І.Г. Вивчення впливу детоксиканту Энтеросгель на клінічні та лабораторні показники при хронічних вірусних гепатитах // Мистецтво лікування. 2005. № 5. С. 94–95.
11. Гебеш В.В., Семенченко И.Г. Применение Энтеросгеля при лечении больных с механической желтухой // Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. М., 2000. С. 66–68.
12. Осадчая О.И., Боярская А.М. Клиническая эффективность применения энтеросорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с неспецифическим язвенным колитом // Лекарства Украины. 2009. № 6 (132).
13. Чикинев Ю.В., Антонов А.Р., Коробейников А.В. Эффективность сорбционной терапии у больных рубцовыми сужениями пищевода // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2006. № 3. С. 21–22.
14. Scholey D.V., Belton D.J., Burton E.J., Perry C.C. Bioavailability of a novel form of silicon supplement // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. № 1. P. 17022.
15. Мамонов Д.А., Зотин М.С., Шмушкович Т.Б. Энтеросорбция в хирургическом лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. Материалы V Российского симпозиума «Хирургия 2004». М., 2004. С. 118–119.
16. Каменская О.В. Морфофункциональные особенности собственной пластинки слизистой желудка при различных способах лечения язвенной болезни

гастроэнтерология



- желудка: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
17. Чеботарев А.Н. Оптимизация проведения антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной гастроинтестинальным кровотечением: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
  18. Ткач С.М. Эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексной антихеликобактерной терапии пептических язв // *Consilium medicum Ukraine*. 2011. Т. 5. № 4. С. 12–13.
  19. Герасименко Н.Д. Эффективность амбулаторной терапии язвенной болезни с учетом коррекции антиоксидантного и иммунного статусов в условиях избытка фторидов в окружающей среде: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Симферополь, 2004.
  20. Зайцева Н.В., Аминова А.И., Акатова А.А., Минченко Е.Ю. Особенности эрадикационной терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori* у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009. Т. 54. № 4. С. 49–53.
  21. Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В. Энтеросорбция в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в условиях инфицирования *Helicobacter pylori* и колонизации *Candida* // *Главный врач Юга России*. 2018. № 2 (60). С. 49–52.
  22. Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Skazyvaeva E.V. et al. Efficiency and safety of siliceous enterosorbents in the therapy of *Helicobacter pylori*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract // *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2016. Vol. 62. Suppl. 1. № 3.
  23. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
  24. Ніцак О.В. Визначення сорбційної активності кремнійорганічних ентеросорбентів по відношенню до мікроорганізмів // *Вісник проблем біології і медицини*. 2008. № 3. С. 89–93.
  25. Флуер Ф.С., Кудрявцева А.В., Титарев С.И., Быкова И.Б. Средство для ингибирования продукции стафилококковых энтеротоксинов и удаления их из биологических субстратов // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017. № 3. С. 71–77.
  26. Howell C.A., Mikhalovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterogel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9. № 1. P. 5629.
  27. Лысков Ю.А., Петухов А.Б., Смирнов К.А. Влияние энтеросорбента Энтеросгель на состояние слизистой оболочки желудка и тонкой кишки // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000.
  28. Мороз Л.В., Палій І.Г., Ткаченко Т.В. Застосування препарату Ентеросгель у комплексній терапії хворих на гострі вірусні гепатити із супутнім дисбактеріозом кишківника // *Нова медицина*. 2005. № 1. С. 72–74.
  29. Чернобровый В.Н., Палій І.Г. Применение препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника // *Мистецтво лікування*. 2003. № 5. С. 74.
  30. Фадеев Г.Д., Чирва О.В., Горб Ю.Г. Использование пребиотиков в лечении синдрома раздраженного кишечника // *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 4 (72). С. 52–59.
  31. Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Skazyvaeva E.V. et al. Efficiency and safety of Enterogel (polymethylsiloxane polyhydrate) in the treatment of irritable bowel syndrome // *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2015. Vol. 61. Suppl. 1. № 2.
  32. Яковлев А.А., Писковец В.А. Структура психосоматических нарушений у больных с синдромом раздраженного кишечника и оценка эффективности дифференцированной терапии. Казань: Практика, 2009. С. 43–47.
  33. Нахашова В.Е. Дисбаланс системного и мукозального антиэндоксинного иммунитета у больных хроническим панкреатитом // *Украинский медицинский альманах*. 2008. Т. 11. № 5. С. 109–113.

### Place of Polymethylsiloxane Polyhydrate in the Treatment of Gastroenterological Diseases

A.I. Pavlov, MD, PhD<sup>1,2</sup>, A.V. Khovanov, PhD<sup>3</sup>, Zh.V. Fadina<sup>1</sup>, A.K. Khavanshanov<sup>1</sup>, A.B. Shames, MD, PhD<sup>1</sup>, A.A. Pavlova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> A.A. Vishnevsky 3<sup>rd</sup> Central Military Clinical Hospital

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

<sup>3</sup> TNK SILMA, LLC

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Based on own experience, as well as taking into account long-term data from open sources (PubMed, MedLine, e-library), there were analyzed the main directions of application of one of the modern enterosorbents of polymethylsiloxane polyhydrate in different fields of gastroenterology. Identified prospective directions for its further use.

**Key words:** enterosorbents, polymethylsiloxane polyhydrate, diseases of the gastrointestinal tract

# XXV Международный конгресс “Гепатология сегодня”



даты проведения  
**20-22 марта 2020**



**РОПИП**<sup>®</sup> Российское общество  
по изучению печени

**[www.RSLS.ru](http://www.RSLS.ru)**

реклама

# Патология почек при циррозе печени

М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н.Б. Волошина, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н.Л. Шайде<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Марина Федоровна Осипенко, ngma@bk.ru

Для цитирования: Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Шайде Н.Л. Патология почек при циррозе печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-58-61

*Поражение почек у больных циррозом печени значительно ухудшает прогноз заболевания. В статье представлены диагностические критерии хронической болезни почек, острой болезни почек, острого повреждения почек и методы их лечения.*

**Ключевые слова:** цирроз печени, хроническая болезнь почек, острая болезнь почек, острое повреждение почек

В среднем у 5–7% больных циррозом печени различной этиологии ежегодно наблюдается декомпенсация заболевания [1–3]. Декомпенсированный цирроз печени – заболевание с мультиорганной (системной) дисфункцией. Декомпенсированной стадии заболевания предшествует стадия компенсации (асимптомная стадия), когда клинические симптомы заболевания отсутствуют. Средняя продолжительность жизни пациентов с компенсированной стадией заболевания – 12 лет. Существуют три стадии компенсированного цирроза печени:

- стадия 0: отсутствуют признаки портальной гипертензии и варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), измерение жесткости печени (liver stiffness measurement, LSM) > 15, но < 20 или давление в воротной вене > 5, но < 10 мм рт. ст.;
- стадия 1: ВРВП отсутствуют, определяется значимая портальная гипертензия – LSM ≥ 20 или давление в воротной вене ≥ 10 мм рт. ст.;
- стадия 2: имеют место ВРВП и значимая портальная гипертензия.

Декомпенсация цирроза печени (симптомная стадия) характеризуется на-

личием клинических признаков заболевания, средняя продолжительность жизни не превышает двух лет. Манифестация декомпенсированного заболевания часто сопровождается кровотечением из ВРВП. Конечная стадия декомпенсации цирроза печени характеризуется развитием рефрактерного асцита, печеночной энцефалопатии или желтухи, почечной недостаточности, присоединением инфекции [1, 3, 4]. О функциональном состоянии почек судят по уровню креатинина крови и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Критерии почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени были определены более 30 лет назад и базировались на уровне креатинина ≥ 1,5 мг/дл, что соответствовало показателю СКФ ≤ 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Важно, что у пациентов с заболеваниями печени даже незначительное увеличение уровня креатинина крови может вызывать заметное снижение СКФ. Тем не менее диагноз почечной дисфункции при заболеваниях печени все еще основан на показателях креатинина крови [5, 6]. В случае повышения уровня креатинина крови и снижения СКФ у пациентов с заболеванием печени

необходимо исключить хроническую болезнь почек (ХБП), острую болезнь почек (ОБП), острое повреждение почек (ОПП) или их сочетание (табл. 1). Цирроз печени может сопровождаться ХБП, обусловленной сопутствующими заболеваниями, например сахарным диабетом, артериальной гипертензией и/или такими заболеваниями почек, как IgA-нефропатия, вирусная гломерулопатия.

Распространенность ХБП у пациентов с циррозом печени до сих пор не изучена. Диагноз ХБП основывается на снижении СКФ на протяжении трех и более лет (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). СКФ рассчитывается по формулам, учитывающим уровень креатинина, наличие (отсутствие) признаков повреждения почечной паренхимы (протеинурия, гематурия, аномальные значения ультрасонографии). Стадия ХБП определяется исходя из уровня снижения СКФ [7–9].

Критерием ОБП служит повреждение почек, зафиксированное в течение менее трех месяцев: СКФ снижается менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или на 35% и более, либо уровень креатинина увеличивается на 50% и более за указанный промежуток времени.

В настоящее время вместо термина «острая почечная недостаточность» используется термин «острое повреждение почек», предложенный экспертами Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [10, 11]. При ОПП не отмечается каких-либо структурных изменений почек. Диагноз основан на увеличении уровня

креатинина сыворотки крови в 1,5 раза по сравнению с исходным (если это известно или предполагается, что увеличение уровня произошло в течение предшествующих семи дней, или абсолютное увеличение уровня креатинина на 0,3 мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) и более – на протяжении двух дней).

Следует подчеркнуть, что диагностика ОПП, согласно критериям KDIGO, может базироваться как на уровне креатинина сыворотки крови, так и на объеме выделяемой мочи. То есть, исходя из данных критериев, диагноз ОПП правомерен и при объеме мочи менее 0,5 мл/кг/ч за шесть часов [11–13]. Однако, согласно новому консенсусу Международного асцитического клуба (International Ascites Club), объем мочи не учитывается при диагностике ОПП у больных циррозом печени. Это объясняется тем, что больные циррозом печени с асцитическим синдромом часто страдают олигурией с выраженной задержкой натрия, несмотря на относительно нормальную СКФ, объем мочи у них может повышаться на фоне применения диуретиков [14].

Новая система разделения ОПП на стадии основана на процентном увеличении уровня креатинина сыворотки крови у больных циррозом печени по сравнению с базовым уровнем (начальная стадия) либо при пиковом значении креатинина во время госпитализации в случае прогрессирующего ОПП (пиковая стадия). У пациентов с циррозом печени значение креатинина в течение последних трех месяцев, до его повышения, следует рассматривать как базовое. Согласно критериям KDIGO, стадия 1 соответствует увеличению креатинина на 0,3 мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) и более, или в 1,5–2 раза от базового. Стадия 2 ОПП соответствует увеличению уровня креатинина сыворотки крови более чем в два раза, но менее чем в три раза. Стадия 3 верифицируется при увеличении уровня креатинина более чем в три раза (табл. 2) [11].

Как показали результаты недавних исследований, у пациентов с циррозом печени со стадией 1 ОПП эффективность терапии зависит от уровня креатинина сыворотки крови. Его увеличение более чем на 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л) ассоциируется с худшим прогнозом [15–17]. В отличие от системы KDIGO эксперты Международного асцитического

Таблица 1. Дефиниции заболеваний почек у пациентов с циррозом печени

Дефиниции	Нарушение функции	Структурные изменения
Острое повреждение почек	Увеличение уровня креатинина $\geq 50\%$ в течение семи дней, или $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,4$ мкмоль/л) на протяжении двух дней	Критерии отсутствуют
Острая болезнь почек	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в течение менее трех месяцев, или снижение СКФ $\geq 35\%$ в течение менее трех месяцев, или увеличение уровня креатинина $\geq 50\%$ в течение менее трех месяцев	Повреждение почек в течение менее трех месяцев
Хроническая болезнь почек	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в течение трех и более месяцев	Повреждение почек на протяжении трех и более месяцев

Таблица 2. Стадии острого повреждения почек у больных циррозом печени

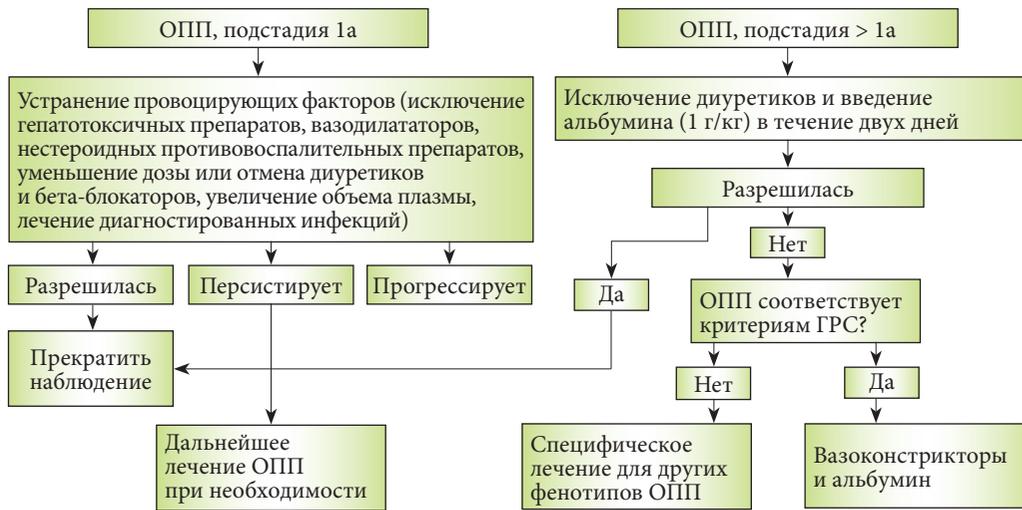
Стадия/подстадия	Дефиниции
1	Повышение уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л), или в 1,5–2 раза по сравнению с базовыми показателями
1a	Уровень креатинина $< 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л)
1b	Уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л)
2	Увеличение уровня креатинина более чем в два, но менее чем в три раза по сравнению с базовым
3	Повышение креатинина более чем в три раза по сравнению с базовым, или уровень креатинина $\geq 4,0$ мг/дл (353,6 мкмоль/л) с резким увеличением $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии

ческого клуба предложили разделять стадию 1 на подстадии 1a (креатинин  $< 1,5$  мг/дл (132,6 мкмоль/л)) и 1b (креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл (132,6 мкмоль/л)) [14].

С учетом системы стадирования и результатов нескольких проспективных исследований был предложен новый алгоритм лечения ОПП у пациентов с циррозом печени (рисунок) [14]. При подстадии 1a (увеличение уровня креатинина до значений менее чем 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)) в некоторых случаях достаточно устранить провоцирующие факторы: отменить гепатотоксические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, уменьшить дозу или отменить диуретики и бета-блокаторы, увеличить объем плазмы, пролечить диагностированные инфекции. Но уже с подстадии 1b кроме полной отмены диуретических препаратов рекомендовано вводить альбумин из расчета 1 г на 1 кг веса больного на протяжении двух дней. Если после двухдневного лечения признаки ОПП сохраняются, необходимо исключить наличие у пациента гепаторенального синдрома (ГРС) или других видов ОПП. У больных циррозом печени могут наблюдаться все виды ОПП – преренальное, ГРС, ренальное, острое тубулярное, постренальное повреждение [8]. Не-

обходимо дифференцировать ГРС от острого тубулярного некроза. Конечно, возможно разграничение различных вариантов повреждения с помощью пункционной биопсии почек. В отличие от острого тубулярного некроза при ГРС отсутствуют морфологические изменения в почках. Поскольку биопсия почки редко проводится при ОПП, в настоящее время предлагают использовать биомаркеры. Для дифференциальной диагностики между острым тубулярным некрозом и ГРС целесообразно определять в моче липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов. Концентрация этого белка в моче и крови значительно повышается в первые часы после развития ОПП. Подобный анализ позволяет быстро установить диагноз и назначить адекватную терапию. Скорее всего этот тест в будущем получит широкое распространение в клинической практике [18–22].

Экспертами Международного асцитического клуба классификация ГРС была пересмотрена. Сегодня выделяют два типа ГРС. Тип 1 соответствует ГРС-ОПП, тип 2 подразумевает нарушение функции почек, соответствие критериям ГРС, но не ОПП (не-ОПП-ГРС). Согласно критериям Международного асцитического клуба, ГРС-ОПП возникает только при наличии у больных



Алгоритм наблюдения и лечения больных циррозом печени с острым почечным повреждением

## NB

### Диагностические критерии ГРС-ОПП, предложенные экспертами Международного асцитического клуба

- ✓ Наличие асцита у пациентов с циррозом печени
- ✓ Диагностика ОПП, согласно критериям Международного асцитического клуба (увеличение уровня креатинина  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) на протяжении 48 часов, или  $\geq 50\%$  за семь дней)
- ✓ Отсутствие ответа на протяжении двух дней после отмены мочегонных препаратов и использования альбумина в дозе 1 г на 1 кг веса пациента
- ✓ Отсутствие признаков шока
- ✓ Отсутствие текущего или недавнего лечения нефротоксичными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, контрастные средства, содержащие йод, и т.д.)
- ✓ Отсутствие признаков структурного повреждения почек, а именно протеинурии ( $> 500$  мг/сут, микрогематурии ( $> 50$  эритроцитов в поле зрения), изменений по данным ультрасонографии почек)

декомпенсированным циррозом печени асцита и признаков ОПП (увеличение уровня креатинина на  $0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) и выше на протяжении 48 часов, или на  $50\%$  и более на протяжении семи дней). При диагностике

ГРС-ОПП необходимо исключить шок, органическое поражение почек (отсутствие протеинурии и микрогематурии и структурных изменений почек по данным ультрасонографии), доказать отсутствие в анамнезе приема в бли-

жайшее время нефро- и гепатотоксических препаратов, улучшение в течение двух дней после отмены диуретических средств и назначения альбумина в дозе 1 г на 1 кг веса пациента [14, 23].

Всем пациентам с ГРС-ОПП со стадией выше 1a необходимо незамедлительно назначить вазоконстрикторы и альбумин с госпитализацией в палату интенсивной терапии. Препаратом выбора из вазопрессоров является терлипрессин (Реместип). Препарат повышает тонус гладких мышц сосудистой стенки, вызывает сужение артериол, вен и венул в большей степени в брюшной полости, уменьшает кровоток в гладкомышечных органах и печени, снижает давление в портальной системе. Препарат можно вводить внутривенно болюсно (1 мг каждые 4–6 часов) или непрерывно внутривенно, 2 мг/сут. Если через два дня лечения уровень креатинина снижается менее чем на 25% пикового, дозу терлипрессина следует увеличить до максимальной – 12 мг/сут. При недоступности терлипрессина его можно заменить нордреналином. Если недоступны оба препарата, можно использовать мидодрин и октреотид, хотя их эффективность ниже. Одновременно с вазопрессорами вводится 20%-ный раствор альбумина, его суточная доза – 20–40 г. Для предупреждения перегрузки кровообращения целесообразно измерять центральный объем крови с титрованием дозы альбумина [24–29]. Профилактика ГРС основана на введении раствора альбумина пациентам с асцитическим синдромом, у которых не исключен риск развития спонтанного бактериального перитонита. В случае его верификации альбумин вводят из расчета 1,5 мг на 1 кг веса, на третий день от постановки диагноза – в дозе 1 мг на 1 кг веса пациента [30, 31].

Кроме того, в качестве профилактики спонтанного бактериального перитонита и развития на его фоне ГРС-ОПП используют норфлоксацин 400 мг/сут. ●

### Литература

1. *European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 2. P. 406–460.*
2. *D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies // J. Hepatol. 2006. Vol. 44. № 1. P. 217–231.*
3. *D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. № 2. P. 241–242.*
4. *Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. № 7. P. 1426–1437, 1437.e1–9.*
5. *Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.L. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // International Ascites Club. Hepatology. 1996. Vol. 23. № 1. P. 164–176.*

6. *Piano S., Romano A., Di Pascoli M., Angeli P.* Why and how to measure renal function in patients with liver disease // *Liver Int.* 2017. Vol. 37. Suppl. 1. P. 116–122.
7. *Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F.* The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. № 4. P. 605–613.
8. *Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A.* Acute kidney injury in cirrhosis // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 2064–2077.
9. *Salerno F., Gerbes A., Ginès P. et al.* Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gut.* 2007. Vol. 56. № 9. P. 1310–1318.
10. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.* KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2012, 2013.
11. *Khawaja A.* KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clin. Pract.* 2012. Vol. 120. № 4. P. c179–184.
12. *Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. № 2. P. R31.
13. *Nadim M.K., Kellum J.A., Davenport A. et al.* Hepatorenal syndrome: the 8<sup>th</sup> International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* 2012. Vol. 16. № 1. P. R23.
14. *Angeli P., Ginès P., Wong F. et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 4. P. 968–974.
15. *Fagundes C., Barreto R., Guevara M. et al.* A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 3. P. 474–481.
16. *Piano S., Rosi S., Maresio G. et al.* Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 3. P. 482–489.
17. *Huelin P., Piano S., Solà E. et al.* Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 438–445.e5.
18. *Fagundes C., Pépin M.N., Guevara M. et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. № 2. P. 267–273.
19. *Belcher J.M., Sanyal A.J., Peixoto A.J. et al.* Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury // *Hepatology.* 2014. Vol. 60. № 2. P. 622–632.
20. *Barreto R., Elia C., Solà E. et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. № 1. P. 35–42.
21. *Puthumana J., Ariza X., Belcher J.M. et al.* Urine interleukin 18 and lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 7. P. 1003–1013.e3.
22. *Huelin P., Elia C., Solà E. et al.* New diagnostic algorithm of acute kidney injury in cirrhosis that includes categorization of stage 1 and assessment of urine NGAL. Relevance for the differential diagnosis and clinical outcomes // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. № 10. P. S10–11.
23. *Wong F., Nadim M.K., Kellum J.A. et al.* Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis // *Gut.* 2011. Vol. 60. № 5. P. 702–709.
24. *Moreau R., Durand F., Poynard T. et al.* Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. № 4. P. 923–930.
25. *Ortega R., Ginès P., Uriz J. et al.* Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. № 4. Pt. 1. P. 941–948.
26. *Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. et al.* A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 5. P. 1360–1368.
27. *Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. et al.* Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 5. P. 1352–1359.
28. *Cavallin M., Kamath P.S., Merli M. et al.* Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial // *Hepatology.* 2015. Vol. 62. № 2. P. 567–574.
29. *Cavallin M., Piano S., Romano A. et al.* Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study // *Hepatology.* 2016. Vol. 63. № 3. P. 983–992.
30. *Boyer T.D., Sanyal A.J., Wong F. et al.* Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 // *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150. № 7. P. 1579–1589.e2.
31. *Rodríguez E., Elia C., Solà E. et al.* Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 5. P. 955–961.

## Renal Failure with Cirrhosis of the Liver

M.F. Osipenko, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N.B. Voloshina, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N.L. Shayde<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> Novosibirsk City Clinical Hospital № 12

Contact person: Marina F. Osipenko, ngma@bk.ru

*Renal damage in patients with liver cirrhosis significantly worsens the prognosis of the disease. The article provides the diagnostic criteria of chronic renal disease, acute renal disease, acute renal damage and methods of their treatment.*

**Key words:** liver cirrhosis, chronic renal disease, acute renal disease, acute renal damage



# Билиарные дисфункции. Эффективность спазмолитической терапии

Е.В. Степанова, к.м.н., И.Д. Лоранская, д.м.н., проф.,  
Л.Г. Ракитская, к.м.н., Л.Д. Мамедова, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Степанова, gmunden2011@yandex.ru

Для цитирования: Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Билиарные дисфункции. Эффективность спазмолитической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 62–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-62-68

*В статье отражена роль спазма как ведущего симптома билиарной дисфункции. Показана эффективность селективного миотропного спазмолитика мебеверина и его пролонгированной формы Ниаспама для коррекции проявлений билиарной дисфункции на основании работ отечественных авторов.*

**Ключевые слова:** билиарные дисфункции, дисфункция сфинктера Одди, спазмолитики, мебеверин

Дискинезии (синонимы: дисфункции, функциональные расстройства) – заболевания функциональной природы, обусловленные нарушением моторики (развитием преходящей функциональной обструкции) и повышением висцеральной чувствительности. Распространенность этой патологии достигает 10–15%.

К билиарным дисфункциям относят дискинезию желчного пузыря и дискинезию сфинктера Одди.

Основные проявления дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди – приступы билиарной боли и отсутствие явного органического поражения желчных путей.

Исходя из современных представлений, развитие указанной патологии связано с нарушением координированной перистальтики билиарных путей на различных уровнях и появлением преходящей функциональной обструкции (спазма), а также повыше-

нием висцеральной чувствительности. Имеются косвенные данные о развитии преходящей функциональной обструкции в области шейки желчного пузыря при его дискинезии, вследствие чего объем сокращения желчного пузыря оказывается недостаточным, изменяется также динамика сокращения. Уже при небольшом повышении давления в шейке могут возникнуть болевые ощущения [1].

Развитие дискинезии (дисфункции) сфинктера Одди у пациентов, перенесших холецистэктомию, вероятно, обусловлено повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и сфинктер Одди. После холецистэктомии возможно повреждение невралных путей регуляции моторики, расслабляющее действие холецистокинина на сфинктер Одди подавлено. Спазм сфинктера Одди вызывает преходящую обструкцию желчного или панкреатического протока, боль и повы-

шение активности печеночных или панкреатических ферментов крови. В развитии дисфункции желчных путей задействованы генетические и психогенные факторы. При психологическом тестировании пациентов с билиарной дисфункцией выявляют повышенный уровень соматизации, депрессии, тревоги, склонность к обсессивно-компульсивному поведению [1].

В формировании психологического профиля пациентов важную роль играют соматизация, интерперсональная сенситивность, депрессии при гипомоторной дисфункции желчного пузыря, а при гипермоторной дисфункции – соматизация, тревога и обсессивно-компульсивный параметр. При этом более выраженные изменения психологического статуса характерны для пациентов с гипермоторной дисфункцией желчного пузыря. Кроме того, имеет место изменение вегетативного равновесия в виде преобладания парасимпатического влияния на развитие функциональных расстройств желчного пузыря. У пациентов с билиарной дисфункцией существует взаимосвязь между восприятием болевых ощущений и психоэмоциональным статусом, которая наиболее выражена при гипермоторной дисфункции. Характер восприятия боли (согласно шкалам МакГилловского болевого опросника) свидетельствует о том, что



причина возникновения болевых ощущений во многом обусловлена спазмом гладкой мускулатуры или перерастяжением стенок желчного пузыря в результате развития билиарной гипертензии. Происходят активация и сенситизация механо-чувствительных ноцицепторов билиарного тракта, что и становится причиной болевых ощущений [2].

Пациенты с патологией билиарного тракта, в том числе функциональной, имеют разнообразные, сочетанные функциональные нарушения гастродуоденальной зоны, которые объясняют диспепсические проявления. Чаще встречаются ускоренная эвакуация из желудка при замедлении дуоденального транзита и сочетанное замедление эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки [2].

Билиарные дисфункции диагностируют у 10–20% пациентов, чаще у женщин. Более высокая заболеваемость женщин объясняется влиянием эстрогенов на литогенный потенциал желчи и моторику желчных путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью. Увеличение распространенности и частоты диагностики билиарных дисфункций связано с «эпидемией» ожирения, чрезмерным содержанием углеводов в пище и недостаточной физической активностью, что приводит к повышению риска образования литогенной желчи и нарушению моторики желчных путей, а также появлением высокоточных методов обследования. Первичная билиарная дисфункция относится к функциональной патологии. В современном понимании именно она отвечает Римским критериям диагностики функциональных заболеваний. Вторичная билиарная дисфункция связана с органическими заболеваниями желчного пузыря, печени, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, а также системной патологией, мио- и нейропатией [1].

Перечислим диагностические критерии различных вариантов функциональных билиарных расстройств (Римские критерии IV, 2016 г.).

Функциональная билиарная боль диагностируется у пациентов с билиарной болью и неповрежденным желчным пузырем без камней и сладжа, при неизменных размерах холедоха (до 0,6 см), нормаль-

ных биохимических показателей крови (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, амилазы, липазы). При этом важно учитывать общие признаки, характерные для всех функциональных расстройств органов желудочно-кишечного тракта, в том числе билиарных:

- ✓ продолжительность основных симптомов не менее трех месяцев на протяжении последнего полугодия;
- ✓ отсутствие органической патологии;
- ✓ множественный характер жалоб при общем хорошем состоянии и благоприятном течении заболевания без заметного прогрессирования;
- ✓ роль психоэмоциональных факторов в провоцировании приступов боли.

Боль локализуется в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте живота и имеет следующие отличительные особенности:

- нарастает и становится постоянной (продолжительность до 30 минут и более);
- рецидивирует с разными промежутками времени (необязательно ежедневно);
- достаточно интенсивная, чтобы мешать повседневной деятельности или быть причиной экстренной госпитализации;
- недостоверно связана с моторикой кишечника (не уменьшается после акта дефекации);
- несущественно (менее 20%) уменьшается после приема антацидов, при подавлении секреции соляной кислоты, после еды или изменения положения туловища.

Подтверждающие (необязательные) критерии функциональной билиарной боли:

- может быть связана с тошнотой и/или рвотой;
- иррадирует в спину и/или правую подлопаточную область;
- вызывает нарушения сна (может приводить к пробуждению ночью);
- функционирующий желчный пузырь.

Основные критерии функционального расстройства желчного пузыря [3, 4]:

- билиарная боль;
- функционирующий желчный пузырь;

- отсутствие камней в желчном пузыре или других структурных нарушений.

Подтверждающие критерии функционального расстройства желчного пузыря [3, 4]:

- низкая сократительная способность желчного пузыря (низкая фракция выброса желчного пузыря по данным визуализирующих методов исследования (не является специфическим признаком и не требуется для постановки диагноза));
- нормальные размеры холедоха (до 0,6 см);
- нормальные показатели печеночных ферментов, билирубина, амилазы/липазы.

Основные критерии дисфункции сфинктера Одди (ДСО) билиарного типа (все из перечисленных):

- билиарная боль;
- повышенный уровень печеночных ферментов или расширение желчного протока более 0,6 см (но не обоих протоков – желчного и панкреатического);
- отсутствие желчных камней или другой структурной патологии.

Подтверждающие (необязательные) критерии ДСО билиарного типа:

- нормальный уровень амилазы/липазы;
- отклонения при манометрии сфинктера Одди;
- подтверждение при гепатобилиарной сцинтиграфии;
- холецистэктомия в анамнезе.

Основные критерии ДСО панкреатического типа (все из перечисленных) [3]:

- зарегистрированные повторные эпизоды панкреатита (типичная боль с повышением уровня амилазы или липазы более трех норм или доказательства острого панкреатита при визуализирующих исследованиях);
- другая этиология панкреатита исключена;
- отсутствие органической патологии при эндосонографии;
- отклонения результатов манометрии сфинктера Одди.

К обязательным исследованиям при подозрении на дисфункцию желчного пузыря относят ультразвуковое исследование органов брюшной полости, стандартную эзофагогастродуоденоскопию с осмотром двенадцатиперст-

гастроэнтерология



ной кишки и области большого дуоденального сосочка. При наличии риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

Обязательными исследованиями при подозрении на ДСО считаются ультразвуковое исследование органов брюшной полости, стандартная эзофагогастродуоденоскопия с осмотром двенадцатиперстной кишки и области большого дуоденального сосочка и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (или эндоскопическое ультразвуковое исследование панкреатобилиарной зоны, или гепатобилиарная скинтиграфия). При наличии риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

К уточняющим исследованиям при билиарной дисфункции относятся ультразвуковая холецистография, которая позволяет оценить сократительную способность (фракцию опорожнения) желчного пузыря [1].

Одним из экспертных методов оценки моторики желчного пузыря является динамическая гепатобилисцинтиграфия, при проведении которой с помощью провокационных проб в виде желчегонного завтрака или внутривенного введения холецистокинина можно установить наличие гипо- или гипермоторных изменений сократительной активности желчного пузыря. В норме после стимуляции холецистокинином объем желчного пузыря уменьшается на 60–40% [5]. Гепатобилисцинтиграфия основана на избирательном поглощении из крови гепатоцитами и экскреции в желчь меченных  $^{99m}\text{Tc}$  радиофармпрепаратов. Ценность метода заключается в возможности непрерывного длительного наблюдения за процессами перераспределения радиофармпрепарата в гепатобилиарной системе в физиологических условиях, что позволяет судить о функциональном состоянии гепатоцитов, количественно оценивать эвакуаторную способность желчного пузыря, а также выявлять нарушения желчеоттока, связанные как с механическим препятствием в билиарной системе, так и со спазмом сфинктера Одди. Проведение гастродуоденосцинтиграфии позволяет выявить моторные нарушения желудка и двенадцатиперстной кишки. Эта

методика крайне актуальна, поскольку в дальнейшем помогает определить лечебную тактику в зависимости от выявленных функциональных нарушений [6].

Одной из проблем, связанных с проведением холецистэктомии, является неоднозначное влияние оперативного лечения на персистенцию дооперационных гастроинтестинальных абдоминальных симптомов после хирургического вмешательства, а также их возникновение *de novo* после холецистэктомии. Данные явления в клинической практике именуются постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) [7].

С 1999 г. ПХЭС рассматривается как функциональное расстройство, характеризующееся ДСО, обусловленной нарушениями сокращения сфинктера [5]. Более 20% пациентов, подвергшихся холецистэктомии, страдают ДСО, вызванной разрушением нейронных и гуморальных связей между сфинктером Одди и желчным пузырем. Спазм (гипертонус) сфинктера Одди у пациентов после холецистэктомии является одной из причин возникновения острой или хронической боли в животе и диспепсического синдрома в послеоперационном периоде [7–9]. ДСО также была предложена в качестве этиологии идиопатического рецидивирующего панкреатита и билиарной боли у пациентов с интактным желчным пузырем без желчнокаменной болезни. Предполагают, что механизмом развития ДСО служит функциональная обструкция на фоне повышенного давления в сфинктере вследствие спазма, гипертонии или денервации [10, 11]. Клинические проявления ПХЭС весьма вариабельны и включают в себя абдоминальную боль спастического характера. Нередки явления диспепсии и нарушения частоты и консистенции стула, в основе развития которых лежит нарушение физиологического тока желчи [7, 12–15]. При этом боль в животе считается наиболее частым симптомом ПХЭС и выявляется у 71% пациентов [7, 12].

Хирургическое или эндоскопическое лечение ДСО билиарного типа представляется вполне логичным. Действительно, эндоскопическая сфинктеротомия является ведущим методом лечения ДСО 1-го типа

(все перечисленные выше критерии ДСО): облегчение боли наблюдалось у 90–95% пациентов [16]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании у пациентов с подозрением на ДСО 2-го типа (билиарная боль и уровень трансаминаз, превышающий в два раза верхний предел нормы, или диаметр желчных протоков > 12 мм во время эпизодов боли) и высоким базальным манометрическим давлением сфинктера отмечалось значительное и длительное уменьшение боли после сфинктеротомии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [10, 17]. Тем не менее наблюдательные исследования, документирующие незначительное и непродолжительное облегчение боли и высокий риск развития тяжелого панкреатита (у 20% пациентов) [16] после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, вызвали обеспокоенность относительно пользы и безопасности манометрии и сфинктеротомии при ДСО 3-го типа (у пациентов с необъяснимыми билирными болями и нормальными ферментами печени и желчным протоком нормального диаметра) [10, 18].

Результаты исследования EPISOD (Evaluating Predictors and Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction – оценка прогностических факторов и вмешательств при ДСО), опубликованные в 2010 [19] и 2014 гг. [20], стали окончательным аргументом против использования сфинктеротомии при ДСО 3-го типа.

Авторы многоцентрового исследования [20], проведенного в клиниках США, с участием 214 пациентов с ДСО 3-го типа пришли к выводу, что ни билиарная, ни двойная сфинктеротомия желчевыводящих путей и сфинктера протока поджелудочной железы не обеспечивают длительного обезболивания по сравнению с плацебо-терапией. Кроме того, острый панкреатит отмечался у 11% пациентов в группе сфинктеротомии, несмотря на профилактическое стентирование протока поджелудочной железы [10, 20].

В исследовании была выполнена операция трансдуоденальной сфинктеропластики и протоковой септэктомии поджелудочной железы пациентам с ДСО, вызывавшей ре-



цидивизирующий панкреатит. Результаты, полученные у этих пациентов, были сопоставимы с результатами, полученными после эндоскопической сфинктеротомии у пациентов с ДСО билиарного типа [11].

Таким образом, хирургическое и эндоскопическое лечение при ДСО 2-го и 3-го типов следует начинать с осторожностью [16].

Ботулинический токсин, вводимый непосредственно в ампулу большого дуоденального сосочка при эндоскопии, улучшает симптомы у 44% пациентов с ДСО в течение 6–12 недель после лечения [16]. К сожалению, повторные инъекции ботулинического токсина менее эффективны, что обусловлено выработкой антител [16].

В качестве первой линии должна быть опробована медикаментозная терапия [16].

Главной проблемой при разработке эффективной терапии ДСО является все еще неадекватное понимание физиологии сфинктера, а также механизмов, с помощью которых боль генерируется и воспринимается. Кроме того, вопрос, связана ли постоянная билиарная боль после холецистэктомии с ДСО, остается спорным. Подобно боли при хроническом панкреатите, ноцицептивная сенсibilизация и перекрестная сенсibilизация являются одинаково привлекательными (и, возможно, связанными) альтернативными гипотезами возникновения билиарной боли [10, 21]. Значительное воспаление тканей способно активировать ноцицептивные нейроны. Если боль сохраняется, это приводит к ноцицептивной сенсibilизации. Кроме того, постоянная сенсibilизация в одном органе может сенсibilизировать ноцицептивный путь соседнего органа, то есть перекрестную сенсibilизацию [10, 21].

Рассматривая лечение функциональных билиарных расстройств и возможные риски, связанные с инвазивными вмешательствами, первоначально рекомендуют поведение консервативной терапии [5].

При дисфункции желчного пузыря, обусловленной повышением тонуса желчного пузыря и ДСО, в основе клинических проявлений которых лежит «функциональная обструкция» оттока желчи/панкреатического секрета, в качестве медикаментозной

терапии первого ряда обосновано применение лекарственных препаратов, направленных на расслабление мускулатуры желудочно-кишечного тракта [1]. Показано, что блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин в дозе 20 мг, снижают базальное давление сфинктера Одди у здоровых людей, а также уменьшают амплитуду, продолжительность и частоту его сокращений [22].

В небольших плацебоконтролируемых исследованиях, выполненных индийскими учеными [23] (с выборкой 28 пациентов) и финскими исследователями [24] (с выборкой 13 человек), нифедипин уменьшал билиарную боль у пациентов с ДСО 2-го типа. Однако эти исследования были короткими (от 12 [23] до 16 [24] недель активного лечения). Попытка более длительной терапии нифедипином для ДСО 2-го и 3-го типов была прекращена из-за неприемлемо высокой частоты побочных эффектов, включая периферические отеки, головную боль и головокружение [22], и не показала уменьшение эпизодов боли по сравнению с плацебо. Было также изучено влияние нитратов на сфинктер Одди. Установлено, что пероральные нитраты снижают давление сфинктера Одди [22], тем не менее терапия ограничена побочными сердечно-сосудистыми эффектами. В целом длительное время медикаментозная терапия была ограничена побочными эффектами лекарственных средств, неудобством длительной пероральной терапии и возможностью развития тахифилаксии.

Гиосцина бутилбромид – высокоселективный блокатор М1- и М3-холинорецепторов, характеризующийся быстрым наступлением спазмолитического эффекта. Применяется для купирования приступа в дозе 10–20 мг внутрь или в суппозиториях и курсового лечения по 10–20 мг три раза в день до еды в течение 10–30 дней. Препарат характеризуется высокой безопасностью [1].

Мебеверина гидрохлорид обладает выраженной антиспастической активностью. Мебеверин – спазмолитик миотропного действия, оказывающий прямое регулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника и находящегося в его стенке сфинктера Одди. Механизм действия обусловлен

способностью расслаблять гладкомышечные клетки за счет прекращения входящего тока натрия и препятствовать их полной гипотонии за счет блокады выхода калия. Таким образом, препарат имеет двойной механизм действия – устраняет спазм и не вызывает гипотонию кишечника. Не обладает антихолинергическим действием [7, 25–27]. Препарат также способен блокировать чувствительную афферентную импульсацию по механизму, сходному с таковым локальных анестетиков новокаина и лидокаина. В исследовании, проведенном в рамках программы «Одиссей», включавшем 218 пациентов из 16 клинических центров 14 городов Российской Федерации, оценивали эффективность мебеверина в дозе 200 мг два раза в сутки у пациентов с ПХЭС на основании определения динамики симптомов боли и спазмов желудочно-кишечного тракта через две недели. При использовании мебеверина отмечалась достоверная положительная динамика в купировании абдоминальной боли и симптомов диспепсии, а также нормализации частоты и консистенции стула. Препарат может применяться для симптоматического лечения проявлений ПХЭС, что особенно актуально с учетом ограниченных терапевтических возможностей у этой непродолжительной группы пациентов [7].

Из препаратов мебеверина необходимо выделить Ниаспам – капсулы мебеверина пролонгированного действия по 200 мг. Ниаспам гранулируется из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала – воска. Гранулы препарата инкапсулируются, и образуются капсулы с модифицированным высвобождением, что позволяет программировать скорость и место высвобождения лекарственного вещества. Действует длительно благодаря замедленному высвобождению в кишечнике [28]. Препарат высокоселективен в отношении сфинктера Одди, нормализует градиент давления и восстанавливает пассаж желчи по «билиарному дереву». Имеет хорошую переносимость. В исследовании профессора О.Н. Мишушкина с участием 60 пациентов с билиарной дисфункцией и синдромом раздраженного кишечника Ниаспам (200 мг два раза в день в течение 14 дней, далее поддерживающая

гастроэнтерология



терапия в течение двух месяцев – 200 мг/сут) продемонстрировал эффективность в купировании спазмов и абдоминальной боли при билиарной дисфункции и синдроме раздраженного кишечника. Купирование болевого синдрома сопровождалось восстановлением моторики кишечника, сократительной способности желчного пузыря и тонуса сфинктера Одди [5]. Ниаспам рекомендован в клинической практике при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и билиарной системы для купирования спазмов и абдоминальной боли [5, 28].

Препарат гимекромон оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря. Препарат сочетает в себе спазмолитические и желчегонные свойства, обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей. Не обладает прямым желчегонным действием, но облегчает приток желчи в пищеварительный тракт, тем самым усиливая энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот. Преимущество гимекромона заключается в том, что он практически не оказывает влияния на гладкие мышцы других органов, в частности кровеносной системы и кишечной мускулатуры [29]. Препарат назначается в виде курсового лечения по 200–400 мг три раза в день в течение 14–21 дня. Может применяться в режиме «по требованию» по 200–400 мг внутрь [1].

В купировании болевого синдрома особая роль отводится препаратам, влияющим на висцеральную чувствительность и механизмы восприятия боли. Тримебутин характеризуется комбинированным действием за счет влияния на опиоидные рецепторы желудочно-кишечного тракта (спазмолитическим, прокинетическим и обезболивающим), эффективен при лечении пациентов

с ДССО 2-го и 3-го типов. Применяется по 200 мг три раза в день в течение месяца [1].

Диетотерапия занимает важное место в схеме лечения данной категории больных. В основе диеты лежит режим питания с частыми приемами небольшого количества пищи (5–6-разовое питание), что способствует нормализации давления в двенадцатиперстной кишке и регулирует опорожнение желчного пузыря и протоковой системы. Из рациона исключаются алкогольные напитки, газированная вода, копченые, жирные и жареные блюда и приправы. Содержание белков в диете должно соответствовать физиологической норме 80–90 г в день. Жиры стимулируют желчеотделение, и большинство больных не нуждаются в их ограничении. Однако животные жиры богаты холестерином, поэтому их потребление следует ограничить. При недостаточном поступлении желчи в кишечник жиры плохо расщепляются, что приводит к раздражению слизистой оболочки кишки и диарее. Показано, что диета с увеличенным количеством жира за счет растительного масла положительно влияет на липидный комплекс желчи, желчеобразование и желчевыделение. Рекомендуется липотропно-жировая диета с соотношением животных и растительных жиров 1:1. Следует также помнить, что растительные масла (кукурузное, подсолнечное, оливковое) благодаря содержанию в них ненасыщенных жирных кислот – арахидоновой, линолевой, линоленовой улучшают обмен холестерина, участвуют в синтезе простагландинов (арахидоновая кислота), влияют на моторику желчного пузыря. Углеводы, особенно легкоусвояемые (сахар, глюкоза, мед, варенье), которые раньше рекомендовались для повышения гликогенизации печени, необходимо ограничить, особенно при избыточной массе те-

ла. Доказано, что запасы гликогена уменьшаются только при массивном некрозе печени. Включение большого количества легкоусвояемых углеводов может усилить липогенез, а следовательно, вероятность образования желчных камней. Поэтому употребление мучных и сладких блюд нужно ограничить. Содержание углеводов должно составлять 250–350 г, простых сахаров – не более 50–100 г в день. Диета должна быть богата растительной клетчаткой. Это позволит устранить запоры и рефлекторно улучшит опорожнение желчного пузыря. В рацион необходимо включать морковь, тыква, арбуз, дыню, виноград, отруби. При оксалатурии и фосфатурии ограничивают потребление помидоров, щавеля, шпината, редиски.

Калорийность пищи составляет 2000–2500 калорий. Полноценный витаминный состав пищи является необходимым условием диетотерапии. В рацион обязательно включаются продукты, содержащие липотропные факторы: овсяная и гречневая крупы, творог, сыр, треска, соевые продукты. Большое значение имеет кулинарная обработка пищи. В периоде обострения назначают щадящую диету [29].

Таким образом, проблема билиарной дисфункции остается актуальной в клинической практике в связи с широкой распространенностью патологии, нарушением качества жизни пациентов и вовлечением в процесс близлежащих органов (желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы). Необнадеживающие результаты и возможные риски инвазивных вмешательств, сфинктеротомии при ДССО 2-го и 3-го типов диктуют необходимость применения прежде всего консервативной терапии и эффективных спазмолитиков, к которым может быть отнесен Ниаспам. ●

## Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шутьпекова Ю.О. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: научно-практический журнал. 2018. Т. 28. № 3. С. 63–80.
2. *Малахова Е.В.* Функциональные заболевания желчного пузыря: восприятие боли и особенности психоэмоционального состояния: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
3. *Drossman D.A.* Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV // *Gastroenterology*. 2016. [Epub ahead of print]
4. *Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А.* Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта. Учебно-методическое пособие. М.: Принт-Студио, 2018.

# Ниаспам

Мебеверина гидрохлорид

Капсулы пролонгированного действия 200 мг № 30

Когда в органах ЖКТ...  
...запутанные отношения



спазм ЖКТ



селективный  
спазмолитик



СТОП СПАЗМ  
ЖКТ\*

- Эффективно купирует спазмы и абдоминальную боль при билиарной дисфункции и СРК<sup>1</sup>
- Длительно действует, благодаря замедленному высвобождению в кишечнике<sup>2,4</sup>
- Доступен по цене<sup>3</sup>
- Продолжительность применения не ограничена<sup>4</sup>

\* Симптоматическое лечение спазмов органов ЖКТ, в том числе обусловленных органическими заболеваниями.

1. О.И. Иванова, Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская «Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы» // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология, №3, 2015, 10-14. 2. Информация из регистрационного досье на препарат Ниаспам в разделе «Данные о производстве готового лекарственного препарата: схема и описание производственного процесса препарата». 3. Вывод сделан на основании средних розничных цен на препарат Ниаспам 200 мг №30. Источник: www.medlux.ru, Июнь 2017 г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ниаспам. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru> [дата обращения 20.03.2018].



Адрес: 107023, г. Москва, ул.  
Электрозаводская, д. 27, стр. 8,  
БЦ «ЛеФорт», офисы 29, 30.  
Тел.: +7 (495) 234-56-11  
[www.sunpharma.com/russia](http://www.sunpharma.com/russia)

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании "Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд" просьба информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании "Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд" в России по телефону: + 7 (495) 234 56 11, доб. 2126, 2102 или по электронному адресу: [drugsafety.russia@sunpharma.com](mailto:drugsafety.russia@sunpharma.com).

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



5. Минушкин О.Н. Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника) // Медицинский совет. 2018. № 14. С. 78–82.
6. Вишневская В.В. Нарушения моторной функции желудка, двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей у больных с хроническими заболеваниями билиарной системы и оптимизация их лечения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 8. С. 40–47.
8. Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога // Лечащий врач. 2015. № 2. С. 40–46.
9. Гриднева С.В. Дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии: механизмы развития и тактика лечения // Сучасна гастроентерологія. 2015. Т. 83. № 3. С. 122–127.
10. Shah T., Zfass A., Schubert M.L. Management of sphincter of Oddi dysfunction: teaching an Old SOD new tricks? // Dig. Dis. Sci. 2016. Vol. 61. № 9. P. 2459–2461.
11. Toouli J. What is sphincter of Oddi dysfunction? // Gut. 1989. Vol. 30. № 6. P. 753–761.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 3. С. 64–80.
13. Jaunoo S.S., Mohandas S., Almond L.M. Postcholecystectomy syndrome (PCS) // Int. J. Surg. 2010. Vol. 8. № 1. P. 15–17.
14. Jensen S.W. Postcholecystectomy syndrome clinical presentation // MedScape. 2016 // emedicine.medscape.com/article/192761-clinical.
15. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
16. Mathivanan M., Meddings L., Shaffer E.A. Biliary dyspepsia: functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / M. Curley. Dyspepsia – advances in understanding and management. Chapter 7. 2013. P. 111–134.
17. Geenen J.E., Hogan W.J., Dodds W.J. et al. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. P. 82–87.
18. Wehrmann T., Wiemer K., Lembcke B. et al. Do patients with sphincter of Oddi dysfunction benefit from endoscopic sphincterotomy? A 5-year prospective trial // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996. Vol. 8. № 3. P. 251–256.
19. Cotton P.B., Durkalski V., Orrell K.B. et al. Challenges in planning and initiating a randomized clinical study of sphincter of Oddi dysfunction // Gastrointest. Endosc. 2010. Vol. 72. № 5. P. 986–991.
20. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial // JAMA. 2014. Vol. 311. № 20. P. 2101–2109.
21. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R. et al. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders // Gastroenterology. 2016. [Epub ahead of print]
22. Bistriz L., Bain V.G. Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. № 24. P. 3793–3802.
23. Khuroo M.S., Zargar S.A., Yattoo G.N. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial // Br. J. Clin. Pharmacol. 1992. Vol. 33. № 5. P. 477–485.
24. Sand J., Nordback I., Koskinen M. et al. Nifedipine for suspected type II sphincter of Oddi dyskinesia // Am. J. Gastroenterol. 1993. Vol. 88. № 4. P. 530–535.
25. Lindner A., Seizer H., Claassen V. et al. Pharmacological properties of mebeverine, a smooth-muscle relaxant // Arch. Int. Pharmacodyn. 1963. Vol. 145. № 3. P. 378–395.
26. Evans P., Bak Y., Kellow J. Mebeverine altered small bowel motility in irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 10. № 5. P. 787–793.
27. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of  $\alpha$ 1-receptor channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea pig taenia caeca // Eur. J. Pharm. 1987. Vol. 138. № 3. P. 367–374.
28. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нияспам. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2015.
29. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. Пособие. М.: Форте принт, 2013.

### Biliary Dysfunctions. An efficiency of the Antispasmodic Medical Therapy

Ye.V. Stepanova, PhD, I.D. Loranskaya, MD, PhD, Prof., L.G. Rakitskaya, PhD, L.D. Mamedova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Yelena V. Stepanova, gmunden2011@yandex.ru

*The role of spasm as a principal symptom of biliary dysfunction is reflected in the article. The effectiveness of the selective myotropic antispasmodic drug mebeverin and its prolonged form Niaspam for correcting the manifestations of biliary dysfunction based on the works of domestic authors was emphasized.*

**Key words:** biliary dysfunctions, sphincter Oddi dysfunction, antispasmodic drugs, mebeverine

РОССИЙСКОЕ  
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



актуальные вопросы  
**Эндоскопии**  
Санкт-Петербург

11-я Всероссийская научно-практическая конференция

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОСКОПИИ

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**  
ХОЛИДЕЙ ИНН  
МОСКОВСКИЕ ВОРОТА

**26-27 МАРТА 2020**

ГЛАВНОЕ  
СОБЫТИЕ  
В РОССИЙСКОЙ  
ЭНДОСКОПИИ

**ЭНДОСКОПИЯ.РФ**

**RUSENDO.RU**

Оргкомитет:  
ООО «Центр деловых контактов и сотрудничества»  
Тел.: +7(812)635 7015 / +7(812)635 7016  
endo@cdkscenter.ru

реклама



<sup>1</sup> Сургутский  
государственный  
университет

<sup>2</sup> Чувашский  
государственный  
университет  
им. И.Н. Ульянова

# Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: обновленные данные

Л.В. Тарасова, д.м.н.<sup>1,2</sup>, Ю.В. Цыганова<sup>2</sup>, И.В. Опалинская<sup>2</sup>,  
Т.Е. Степашина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Лариса Владимировна Тарасова, tlarisagast18@mail.ru

Для цитирования: Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Опалинская И.В., Степашина Т.Е. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: обновленные данные // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 70–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-70-73

*В статье перечислены основные группы препаратов, применяемых у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Особое внимание уделено новым методам лечения и препаратам, находящимся в стадии клинических испытаний. Представлены соединения, способные эффективно воздействовать на течение и исход НАЖБП.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, фиброз печени, ингибиторы апоптоза, Frizzled-белки

Согласно данным Института метрики и оценки состояния здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation) Университета Вашингтона, в топ-8 причин всех заболеваний (бремени болезней) россиян входят:

- 1) нарушение диеты;
- 2) злоупотребление алкоголем;
- 3) артериальная гипертензия;
- 4) курение;
- 5) высокий индекс массы тела;
- 6) гиперхолестеринемия;
- 7) недостаток физической активности;
- 8) гипергликемия натощак.

Шесть из восьми указанных причин приводят к развитию метаболического синдрома.

Метаболический синдром – симптомокомплекс, основным звеном патогенеза которого является инсулинорезистентность. Метаболический синдром – фактор риска развития заболеваний не только сердечно-сосудистой, но и других систем и органов [1]. В частности, печеночным компонентом метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [2].

Диагностика НАЖБП несовершенна. Как правило, заболевание

протекает незаметно, особенно на ранних стадиях, какие-либо патогномичные клинико-лабораторные симптомы отсутствуют.

Регламентированных алгоритмов лечения НАЖБП не существует. Эффективность при НАЖБП, подтвержденную результатами ряда исследований, продемонстрировали только немедикаментозные методы, связанные с модификацией образа жизни: снижение массы тела, увеличение физической нагрузки, строгое соблюдение диеты [3–7]. Пациенты с НАЖБП должны выполнять рекомендации по режиму питания (постепенное снижение массы тела и содержания сахара в суточном пищевом рационе – менее 10% общего потребления калорий, минимизация фруктозосодержащих продуктов питания) и физической активности [8].

Следует отметить, что на ранней стадии развития НАЖБП (печеночный стеатоз) лекарственной



коррекции состояния не требуется. Необходимо устранить воздействие факторов риска прогрессирования патологии. Но при развитии стеатогепатита с фиброзом печени, подтвержденного данными биопсии печени, назначается адекватная фармакотерапия.

В практической гастроэнтерологии и гепатологии используется ряд препаратов, способных влиять на патогенез НАЖБП (таблица).

В ряде экспериментов потенциальную эффективность при неалкогольном стеатогепатите продемонстрировали только пиоглитазон – препарат из группы тиазолидиндионов и витамин E, характеризующийся антиоксидантными свойствами (в комбинации с другими препаратами или в монорежиме) [9, 10]. Соответствующая информация отражена в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [11].

Большинство пациентов с НАЖБП имеют избыточную массу тела или ожирение [12–14]. В данном аспекте лекарственные препараты, способствующие снижению массы тела, приобретают особое значение. Если на фоне диеты и увеличения физической активности снизить массу тела не удастся, решается вопрос о назначении лекарственных

средств. В качестве препаратов выбора рассматривают орлистат и сибутрамин [15]. Орлистат, будучи ингибитором липаз, предотвращает всасывание жира в кишечнике, способствуя снижению веса [16]. Сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина подавляет аппетит. Оба препарата ассоциированы с улучшением биохимических показателей, но к препаратам первого выбора при НАЖБП не относятся.

В качестве симптоматической терапии используются и другие препараты: антагонисты ангиотензина II, синбиотики и метабиотики, контролируемые вторичные изменения, ассоциированные с НАЖБП. Применение таких препаратов оправданно, поскольку сопровождается повышением качества жизни пациентов.

Вместе с тем ни в одном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании не доказано влияние лекарственных средств на течение и исход НАЖБП [17, 18]. Сказанное означает, что подход к фармакотерапии НАЖБП должен быть пересмотрен. В настоящее время ряд препаратов с потенциальной эффективностью при НАЖБП находятся в стадии клинических испытаний. Перечислим некоторые из этих препаратов.

В ряде публикаций указывается на нецелесообразность использования при НАЖБП обетихоловой кислоты. Обетихоле-

вая кислота является ядерным рецептором желчных кислот, ингибирующим дальнейшую продукцию желчных кислот при активации через лимитирующий скорость фермент холестерин 7-альфа-гидроксилазу (СYP7A1) [19]. С учетом метаболических эффектов желчных кислот и их особенностей при НАЖБП [20] применение обетихоловой кислоты может быть оправданно. Существенное ограничение для ее рутинного применения – ответное увеличение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности с одновременным снижением уровня липопротеинов высокой плотности.

Элафибранор – агонист рецепторов пероксисом PPAR-альфа/бета воздействует на метаболизм глюкозы и жира, иммунный ответ, воспаление, апоптоз и пролиферацию клеток [21]. В исследованиях положительно влиял на клинико-лабораторные показатели, в том числе гистологическую картину, сывороточные печеночные ферменты, липидный профиль, маркеры воспаления и чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом.

Селонсертиб – селективный ингибитор сигнально-регулирующей киназы 1 апоптоза (ASK1), обладающий противовоспалительными и антифибротическими свойствами, продемонстрировал потенциальную эффективность в уменьшении выраженности фиброза при неалкогольном стеато-

#### Препараты, используемые в качестве патогенетической терапии НАЖБП

Группа	Представители
Гиполипидемические средства	Статины (розувастатин), эзетимиб
Сенсибилизаторы инсулина	Тиазолидиндионы (пиоглитазон), бигуаниды (метформин)
Гепатопротекторы	Урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды
Антиоксиданты	Витамин E, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
Инкретины	Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (дулаглутид), глиптины (вилдаглиптин)
Противовоспалительные средства	Пентоксифиллин
S-аденозил-L-метионин	Адеметионин

гастроэнтерология



Эффективность при НАЖБП, подтвержденную результатами ряда исследований, продемонстрировали только немедикаментозные методы, связанные с модификацией образа жизни: снижение массы тела, увеличение физической нагрузки, строгое соблюдение диеты. Пациенты с НАЖБП должны выполнять рекомендации по режиму питания и физической активности

гепатите и фиброзе второй-третьей стадии [22].

Противовоспалительной и антифибротической активностью характеризуется также антагонист хемокинового рецептора СС-мотив 2/5 (CCR2 и CCR5) сенекри-вирок [23].

Арамхол – конъюгат холевой и арахидоновой кислот ингибирует печеночную стеарил-КоА-десатуразу, эффективен в отношении биохимических показателей крови, гликемического профиля, гистологической активности при неалкогольном стеатозе [24].

Последнее время из звеньев патогенеза особое внимание привлекает стимулированный апоптоз гепатоцитов. Выделен отдельный класс препаратов, влияющих на запрограммированную гибель клеток, – ингибиторы каспаз. В недавнем рандомизированном клини-

ческом исследовании эмиракан, пероральный ингибитор панкаспазы, модулирующий апоптоз, существенно снижал активность сывороточных трансаминаз и каспаз у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем сывороточной аминотрансферазы [25].

По ряду других препаратов, таких как ингибиторы P38 MAPK, ингибиторы NOX-1/4, антагонисты галектина-3, аналоги ФГФ-21 и ФГФ-19, ингибиторы лизилоксидазоподобного фермента-2, сиртуин, экспериментальные результаты еще не получены.

Сегодня известно, что в регуляции процесса апоптоза также задействован канонический (бета-катенин-зависимый) Wnt-сигнальный путь [26]. Роль активаторов пути играют представители семейства трансмембранных белков Frizzled [27]. Тропность к тканям пече-

ни выявлена у Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) [28]. Пусковым фактором, влияющим на уровень SFRP4, в данном случае служит интерлейкин (ИЛ)-1-бета [29]. Следовательно, как антитела к SFRP4, так и антагонист рецепторов ИЛ-1 (Анакинра) потенциально способны влиять на течение и исход НАЖБП.

В настоящее время в качестве потенциальной мишени терапии НАЖБП и профилактики диабета рассматриваются гепатокины [30].



Патогенез НАЖБП сложный и многофакторный. В развитии заболевания задействованы генетические, экологические и метаболические факторы. Клинические проявления заболевания наблюдаются на поздних стадиях, что ограничивает возможности лекарственной терапии. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят не только расширить знания о патогенезе, течении и прогрессировании НАЖБП, но и лучше идентифицировать больных НАЖБП с высоким риском метаболических, сердечно-сосудистых и неопластических осложнений. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease // World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. № 16. P. 4079–4090.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом // РМЖ. 2018. Т. 26. № 1-1. С. 34–40.
3. Tarantino G., Citro V., Finelli C. Hype or reality: should patients with metabolic syndrome-related NAFLD be on the hunter-gatherer (Paleo) diet to decrease morbidity? // J. Gastrointestin. Liver Dis. 2015. Vol. 24. № 3. P. 359–368.
4. Hassan K., Bhalla V., El Regal M.E., A-Kader H.H. Non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 34. P. 12082–12101.
5. Boers I., Muskiet F.A., Berkelaar E. et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study // Lipids Health Dis. 2014. Vol. 13. ID 160.
6. Chiavaroli L., Ha V., Kendall C.W., Sievenpiper J.L. Is industrial fructose just a marker of an unhealthy dietary pattern? // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 1. P. 172–173.
7. Oh S., Tanaka K., Tsujimoto T. et al. Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in non-alcoholic fatty liver disease // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2014. Vol. 12. № 5. P. 290–298.
8. Singh S., Osna N.A., Kharbada K.K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 36. P. 6549–6570.



9. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Бусалаева Е.И., Арямкина О.Л. Анализ способов лечения неалкогольной жировой болезни печени: фокус на инновации // Фарматека. 2019. Т. 26. № 2. С. 37–41.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 6. P. 1388–1402.
11. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017. № 3 (13). С. 6–23.
12. Wang L., Guo J., Lu J. Risk factor compositions of non-alcoholic fatty liver disease change with body mass index in males and females // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 24. P. 35632–35642.
13. Sattar N., Forrest E., Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease // BMJ. 2014. Vol. 349. P. g4596.
14. Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2014. Vol. 28. № 4. P. 637–653.
15. Milić S., Lulić D., Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 28. P. 9330–9337.
16. Wang H., Wang L., Cheng Y. et al. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // Biomed. Rep. 2018. Vol. 9. № 1. P. 90–96.
17. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review // World J. Hepatol. 2017. Vol. 9. № 16. P. 715–732.
18. Lombardi R., Onali S., Thorburn D. et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD) // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 3. CD011640.
19. Albhaisi S., Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease (version 1; peer review: 2 approved) // F1000Res. 2018.
20. Puri P., Daita K., Joyce A. et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 2. P. 534–548.
21. Sookoian S., Pirola C.J. Elafibranor for the treatment of NAFLD: one pill, two molecular targets and multiple effects in a complex phenotype // Ann. Hepatol. 2016. Vol. 15. № 4. P. 604–609.
22. Loomba R., Lawitz E., Mantry P.S. et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 2. P. 549–559.
23. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A. et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 5. P. 1754–1767.
24. Ratziu V., Ladron-De-Guevara L., Safadi R. et al. One-year results of the global phase 2b randomized placebo-controlled arrest trial of aramchol, a stearyl CoA desaturase inhibitor, in patients with NASH. AASLD Liver Meeting; San Francisco, USA, 2018.
25. Shiffman M., Freilich B., Vuppalanchi R. et al. Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2019. Vol. 49. № 1. P. 64–73.
26. Van Amerongen R., Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development // Development. 2009. Vol. 136. № 19. P. 3205–3214.
27. Li V.S.W., Ng S.S., Boersema P.J. et al. Wnt signaling through inhibition of  $\beta$ -catenin degradation in an intact Axin1 Complex // Cell. 2012. Vol. 149. P. 1245–1256.
28. Singh S., Loomba R., Venkatesh S.K., Wang Z. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis // Eur. Radiol. 2016. Vol. 26. № 5. P. 1431–1440.
29. Niehrs C., Acebron S.P. Mitotic and mitogenic Wnt signaling // EMBO J. 2012. Vol. 31. № 12. P. 2705–2713.
30. Lonardo A., Lugari S., Ballestri S. et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? // Acta Diabetol. 2019. Vol. 56. № 4. P. 385–396.

### Pharmacotherapy of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Updated Data

L.V. Tarasova, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Yu.V. Tsyganova<sup>2</sup>, I.V. Opalinskaya<sup>2</sup>, T.Ye. Stepashina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University

<sup>2</sup> I.N. Ulyanov Chuvash State University

Contact person: Larisa V. Tarasova, tlarisagast18@mail.ru

The article highlights the main groups of drugs used to treat non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Most attention is paid to new methods of treatment of pathology and drugs undergoing clinical trials at the moment. Compounds with the potential to have a significant effect on the development, course, and outcome of NAFLD have been noted.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, liver fibrosis, apoptosis inhibitors, Frizzled-proteins

гастроэнтерология



# Поражения печени при гемохроматозе: клинические проявления и диагностика

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Поражения печени при гемохроматозе: клинические проявления и диагностика // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-74-78

*В данной статье приведены сведения об этиопатогенезе гемохроматоза, представлена клиническая симптоматика заболевания, а также методы лабораторной и инструментальной диагностики, основные подходы к терапии.*

**Ключевые слова:** гемохроматоз, наследственный гемохроматоз, синдром перегрузки железом, трансферрин, ферритин, флеботомия, хелаторы

Гемохроматоз – наследственно обусловленное или приобретенное заболевание из группы болезней накопления, характеризующееся нарушением обмена железа с его патологически высоким депонированием в жизненно важных органах, в частности печени [1]. Синдром перегрузки железом может самостоятельно вызывать патологию печени или способствовать прогрессированию уже имеющихся хронических диффузных заболеваний печени [2]. Перегрузка железом (гемосидероз) – патофизиологический процесс, связанный с формированием отложений гемосидерина (темно-желтого пигмента на основе оксида железа). Гемосидероз начинается прежде всего в тканях печени, впоследствии затрагивает

другие ткани организма (почки, сердце, головной мозг и др.). Гемосидероз стимулирует развитие провоспалительных реакций, интенсификацию окислительного стресса (в том числе перекисного окисления липидов), повреждение паренхимы органов с развитием фиброза [3].

Диагноз чаще устанавливается на стадии сформированного гемохроматоза – при циррозе, кардиопатии и/или диабете, наличии фенотипических признаков перегрузки железом – гиперферритинемии (> 200 нг/мл у женщин и > 300 нг/мл у мужчин), сатурации трансферрина (> 45%).

Возможности лечения на стадии сформированного гемохроматоза, когда уровень ферритина превышает 1000 нг/мл, ограничены, поскольку гемосидерин, представ-

ляющий собой деградированный ферритин, удалить из тканей крайне сложно [4].

Основная проблема дифференциальной диагностики синдрома перегрузки железом – установление первичного характера избыточного накопления железа. Помимо постановки диагноза у конкретного больного подтверждение первичного (наследственного) характера заболевания определяет необходимость проведения обследования и профилактики развития заболевания у родственников [5].

## Эпидемиология

Высокая частота встречаемости наследственного гемохроматоза (по некоторым данным, до восьми случаев на 1000 населения) предполагает гетерозиготное носительство патологического гена у 10–13% населения. В России диагноз наследственного гемохроматоза устанавливают крайне редко либо не устанавливают вовсе, что объясняется значительной фенотипической гетерогенностью заболевания и отсутствием патогномичных симптомов [5].

Гемохроматоз диагностируется у мужчин в 5–10 раз чаще, чем



у женщин. Меньшая частота выявления заболевания у женщин обусловлена, в частности, менструальными кровопотерями. У мужчин заболевание обычно диагностируют в возрасте 40–60 лет, у женщин – после менопаузы [5]. Ювенильный гемохроматоз манифестирует в молодом возрасте (10–30 лет) и характеризуется выраженным синдромом перегрузки железом, сопровождается быстро прогрессирующими признаками поражения печени и сердца. Частота клинически манифестных форм поражения печени при гемохроматозе в популяции – два случая на 1000 жителей [6].

### Этиопатогенез

Первичный гемохроматоз (наследственный, классический, бронзовый диабет, пигментный цирроз печени, синдром Труа-зье – Ано – Шоффара) обусловлен многочисленными генетическими мутациями. Вторичный гемохроматоз диагностируется у 20% детей вследствие гемотрансфузий и длительного лечения препаратами железа, а также у 40% больных диффузными заболеваниями печени [1, 3, 7]. Синдром перегрузки железом усугубляет течение заболеваний печени, к которым железо имеет тропизм: вирусного гепатита, цирроза печени и портальной гипертензии, алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов, болезни Вильсона и других хронических диффузных заболеваний печени (таблица) [1, 8].

### Состояния, сопровождающиеся повышением накопления железа клетками печени

Болезни печени влияют на все метаболические процессы в организме, в том числе на обмен железа. В печени синтезируется большинство белков – переносчиков железа (трансферрин, апоферритин, ферропортин), белков-регуляторов (пептидгепсидин). Кроме того, печень является основным депо железа. При перегрузке железом именно печень страдает в первую очередь, поскольку железо становится мощным эндогенным индуктором свободнорадикаль-

### Влияние синдрома перегрузки железом на течение заболеваний печени, к которым железо имеет тропизм

Группа	Этиология	Заболевания и состояния
Первичный гемохроматоз	HFE-ассоциированный	C282Y/C282Y C282 Y/H63D Другие варианты мутаций HFE
	Не связанный с мутацией HFE	–
	Гемохроматоз подростков (HFE 2)	Мутация гена, отвечающего за рецептор трансферрина-2 (HFE 3) Мутация гена, отвечающего за ферропортин
Вторичный гемохроматоз	Приобретенное увеличение накопления железа клетками печени (анемии, сопровождающиеся увеличением железа крови)	Талассемия Сидеробластная анемия Хроническая гемолитическая анемия Апластическая анемия Недостаточность пируваткиназы
	Увеличение железа при парентеральном введении	Трансфузии эритроцитарной массы Инъекции декстранов железа Многokратный гемодиализ
	Увеличение железа при парентеральном введении	Порфирия Гепатит С Гепатит В Алкогольное поражение печени Стеатоз

ного окисления (реакция Фентона), которое приводит к разрушению клеточных мембран и гибели клеток. При этом повышенная экспрессия трансформирующего фактора роста бета-1 усиливает синтез коллагена, что способствует развитию соединительной ткани в печени, то есть фиброза и цирроза [6, 9].

### Классификация и клинические проявления

Клинические проявления гемохроматоза полиморфны и неспецифичны, причем у всех больных независимо от формы выявляются патологические изменения в печени, приводящие к ее увеличению. Нередко у больных гемохроматозом при патологии печени ошибочно диагностируют реактивный и криптогенный гепатит [1].

Симптомы поражения печени обнаруживаются либо случайно, ли-

бо на стадии цирроза и его осложнений, что знаменует неблагоприятный исход заболевания [6, 10]. Преобладание признаков поражения определенных органов и систем послужило основанием для выделения четырех клинических форм наследственного гемохроматоза [5, 6, 11]:

- 1) HFE (классическая форма) – наиболее распространенный тип гемохроматоза, связанный с мутациями гена HFE в 6-й хромосоме; наблюдается классическая триада признаков (сахарный диабет, цирроз печени и пигментация кожных покровов), часто в сочетании с симптомами поражения сердца и эндокринных желез, на фоне повышения сыровороточных показателей обмена железа;
- 2) HFE 2 (ювенильная форма). Данная форма встречается редко, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутации



при этом типе гемохроматоза расположены в гене HAMP, ответственным за синтез в печени гепсидина, который модулирует метаболизм железа через уменьшение кишечной абсорбции железа, замедление его высвобождения из депо в печени и регулирование захвата железа ретикулоэндотелиальными клетками. Как правило, первые признаки болезни – упорная боль в животе в сочетании с отставанием полового развития и признаками поражения печени и миокарда (нарушения ритма и проводимости);

- 3) HFE 3 (гемохроматоз 3-го типа). Генетическую основу гемохроматоза 3-го типа составляют мутации гена HJV, кодирующего синтез рецептора трансферрина 2-го типа, который является модулятором продукции гепсидина в ответ на избыток железа в организме. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, клинически мало отличается от классической формы;
- 4) HFE 4 (аутосомно-доминантный гемохроматоз). При этом типе заболевания железо откладывается преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе. Значительные отложения железа обнаруживают в клетках Купфера, что определяет наличие в клинической картине признаков поражения печени. Клинический дебют приходится обычно на пожилой возраст.

Отдельно выделяют 5-й тип гемохроматоза – неонатальный. Заболевание характеризуется задержкой внутриутробного развития и дебютирует быстро прогрессирующими симптомами печеночной недостаточности, приводящими к летальному исходу вскоре после рождения [6, 11].

Накопление железа проходит несколько этапов: от бессимптомного периода перегрузки железом до формирования полиорганной недостаточности [1].

#### Клинические стадии развития первичного гемохроматоза

Выделяют несколько стадий развития первичного гемохроматоза:

- латентную – наличие генетического дефекта в отсутствие синдрома перегрузки железом. На данном этапе происходит постепенное накопление железа;
- бессимптомную – отсутствие клинических проявлений заболевания с лабораторными признаками синдрома перегрузки железом;
- синдром перегрузки железом с ранними симптомами. Клиническая картина малоспецифична и характеризуется признаками астенического синдрома;
- синдром перегрузки железом с поражением органов-мишеней. Наблюдаются признаки поражения отдельных органов (признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, панкреатогенного сахарного диабета, сердечной недостаточности и аритмий, поражения гипофиза, надпочечников, гипогонадизм и др.). Обычно гемохроматоз с выраженными симптомами диагностируют у мужчин старше 40 лет. Характерные жалобы: слабость, вялость, боль в животе и суставах, меланодермия, снижение либидо. HFE-ассоциированный гемохроматоз отличают симметричные артропатии, поражающие сложные суставы. Специфично повреждение проксимальных суставов фаланг, пястно-фаланговых сочленений, запястий, коленей и межпозвоночных суставов. К важным клиническим проявлениям заболевания относятся гепатомегалия, цирроз, диабет и поражение кожи [8]. Гемолитическая и ятрогенная трансфузионная перегрузка железом клинически протекает намного тяжелее, приводит к поражению сердца, печени (вплоть до цирроза) и полиорганной недостаточности уже в детском возрасте, требует назначения хелаторов железа и обычно не вызывает диагностических трудностей [9].

#### Диагностика

Последнее время наблюдается трансформация клинической картины гемохроматоза: реже встречаются больные с класси-

ческой клинической триадой, описанной Dutournier в 1885 г., чаще заболевание диагностируют на доклинических стадиях, когда основные симптомы болезни отсутствуют [5].

Диагностика основана прежде всего на клинической симптоматике в сочетании с наследственной предрасположенностью. В процессе сбора анамнеза выявляют клинические признаки гемохроматоза. При их наличии проверяют биохимические параметры повышения уровня железа [8].

Обмен железа определяется при исследовании пяти основных диагностических маркеров [2, 9, 12]:

- 1) железо сыворотки крови (уровень повышен в большинстве случаев, но не всегда);
- 2) ферритин (у мужчин > 300 мкг/л, у женщин > 200 мкг/л);
- 3) трансферрин;
- 4) общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) (< 28 мкмоль/л);
- 5) степень насыщения трансферрина железом/сатурации трансферрина железом (СНТЖ).

Чувствительным тестом считается определение концентрации ферритина в сыворотке крови, которая прямо пропорциональна общему запасу железа в организме. Повышение уровня ферритина более 1000 нг/мл свидетельствует о тяжелой перегрузке железом [11].

Последний показатель расчетный и представляет собой отношение сывороточного железа к ОЖСС. В норме СНТЖ не превышает 40%. По мнению большинства исследователей, повышенной считается степень насыщения трансферрина более 42%. На доклинической стадии маркером избытка железа является СНТЖ > 45%. При клинически сформированном наследственном гемохроматозе СНТЖ приближается к 100% и даже превышает этот порог [9, 12].

Общеклиническое и биохимическое исследования крови также должны включать общий анализ, протеинограмму, определение би-



лирубина и его фракций, анализ активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, церулоплазмينا.

Молекулярно-генетическое исследование с целью верификации диагноза наследственного гемохроматоза проводится больным [13], а также их близким родственникам с подтвержденным наследственным гемохроматозом. Диагноз можно считать установленным, когда пациент является гомозиготным носителем C282Y или сложным гетерозиготным носителем C282Y/H63D. В этих случаях проведение биопсии печени обычно не требуется.

Изолированные гетерозиготные мутации C282Y и H63D в сочетании с признаками перегрузки железом, гепатодепрессии, повышенной активностью сывороточных аминотрансфераз требуют проведения пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата и окрашкой реактивом Перлса (берлинской лазурью) на содержание железа в гепатоцитах, а также биохимическим анализом концентрации железа в ткани печени (Liver Iron Content, LIC) [6, 7, 13]. Степень активности патологического процесса в биоптате печени определяются по индексу гистологической активности по классификации Кноделя [1]. Уровень железа в биоптатах выше 70 мкг на 1 г нативной печени считается патологическим.

Несмотря на то что биопсия печени может предоставить весьма ценную информацию, она является инвазивным методом исследования и связана с определенным риском осложнений [8].

Важными инструментальными исследованиями остаются ультразвуковое исследование органов брюшной полости, радиоизотопное сканирование печени с технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ), магнитно-резонансная томография печени и сердца в T2-взвешенном режиме (выявляет накопление железа в этих органах на доклинической стадии) [7, 14, 15].

Пациенты с гемохроматозом должны соблюдать определенный диетический режим, предполагающий ограничение потребления продуктов, богатых железом, таких как мясо, гречневая крупа, яблоки, гранаты, и витамином C, исключить из рациона алкоголь, особенно красное вино. Кроме того, не рекомендуется принимать поливитамино-минеральные комплексы и биологически активные добавки, содержащие железо и витамин C

### Лечение

Целями лечения гемохроматоза являются удаление из организма избыточного количества железа и профилактика осложнений заболевания (сахарный диабет, печеночная недостаточность, кардиомиопатия) [5].

Пациенты с гемохроматозом должны соблюдать определенный диетический режим, предполагающий ограничение потребления продуктов, богатых железом (мясо, гречневая крупа, яблоки, гранаты) и витамином C, исключение из рациона алкоголя, особенно красного вина. Кроме того, не рекомендуется принимать поливитамино-минеральные комплексы и биологически активные добавки, содержащие железо и витамин C [5, 6, 10, 16].

Флеботомия (кровопускание, венесекция) позволяет удалить избыток железа без значительных побочных эффектов. Начало лечения кровопусканием до развития цирроза способно снизить заболеваемость и смертность [8]. Регулярная флеботомия считается самым эффективным и безопасным методом лечения гемохроматоза. Лечебное кровопускание (500 мл крови), позволяющее вывести 250 мг железа с каждой процедурой, должно проводиться еженедельно. Снижение гематокрита после каждого сеанса флеботомии не должно превышать 20% (рекомандации Американской ассоциации заболеваний печени). С учетом того что лечение носит пожизненный характер,

венесекции проводят 4–6 раз в год [5, 6, 8, 10].

Эффективность флеботомии оценивают по уменьшению астенического синдрома, гепатомегалии, пигментации кожи, улучшению лабораторных показателей (снижение гиперферментемии, компенсация углеводного обмена).

Среди других методов лечения гемохроматоза – плазмаферез, цитаферез и гемосорбция. Они также направлены на выведение из организма избытка железа [6].

### Хелаторная терапия

Хелаторы – лекарственные средства, способные связывать и выводить из организма избыточное железо. Согласно современной концепции, пациенты, получающие систематические заместительные трансфузии эритроцитарной массы, нуждаются в адекватной хелаторной терапии, направленной на снижение уровня токсичного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве, общих запасов железа в организме и, как следствие, предотвращение токсических эффектов свободного железа [5, 7, 8, 17]. Терапия хелаторами (дефероксамин мезилат) играет менее важную роль при лечении наследственного гемохроматоза, чем кровопускание, и может сопровождаться побочными эффектами. Применение хелаторов позволяет удалять значительно меньшее количество железа (не более 100 мг в неделю).

Дефероксамин (Десферал) применяют в дозе 1 г/сут внутримышечно. Наиболее рациональ-

гастроэнтерология



ным считается использование деферазирокса (Эксиджада). Препарат выпускается в форме таблеток для перорального применения и содержит 125, 250 или 500 мг деферазирокса. Эксиджад является пероральным препаратом, селективно связывающим железо (например, радикалы  $Fe^{3+}$ ) [5, 8, 17].

### Прогноз

У пациентов, которым была проведена ранняя диагностика гемохроматоза и начато свое-

временное адекватное лечение, прогноз благоприятный. В случае поздней диагностики заболевания, при наличии цирроза печени, сахарного диабета, кардиомиопатии прогноз определяется тяжестью этих необратимых осложнений. Пятилетняя выживаемость пациентов с гемохроматозом достигает 93–72% (18% в отсутствие лечения), десятилетняя – 77–47% (0–6% в отсутствие лечения) [6].

Почти у 30% больных гемохроматозом развивается рак печени.

Риск его появления у пациентов с гемохроматозом в 200 раз выше, чем в среднем в популяции, не коррелирует ни со степенью поражения печени, ни с эффективностью проводимого лечения. Данное обстоятельство определяет необходимость проведения скрининга гепатоцеллюлярной карциномы один раз в шесть месяцев (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография, концентрация альфа-фетопротеина) [5, 10]. ☉

### Литература

1. Дворяковская Г.М., Полякова С.И., Смирнов И.Е. и др. Ультразвуковая диагностика диффузных заболеваний печени у детей с вторичным гемохроматозом // Российский педиатрический журнал. 2012. № 3. С. 23–28.
2. Пальцев И.В., Калинин А.Л., Прокопович А.С. Лабораторные показатели крови у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом перегрузки железом // Проблемы здоровья и экологии. 2010. № 3. С. 64–68.
3. Назаренко О.А., Громова О.А., Гришина Т.Р. и др. Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 2. С. 39–44.
4. Полякова С.И. Семейный анамнез детей с мутациями наследственного гемохроматоза // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 3. С. 52–56.
5. Гастроэнтерология / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз в практике клинициста // Медицинский альманах. 2015. № 1 (36). С. 74–78.
7. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. 2015. Т. 8. № 4. С. 355–361.
8. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железа // Медицинский совет. 2008. № 9–10. С. 41–53.
9. Полякова С.И., Анушенко А.О., Баканов М.И., Смирнов И.Е. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей // Российский педиатрический журнал. 2014. Т. 17. № 3. С. 17–23.
10. Bruce R. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD PRACTICE.
11. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз // Практическая медицина. 2015. № 7 (92). С. 40–44.
12. Moyer T.P., Highsmith W.E., Smyrk T.C., Gross J.B.Jr. Hereditary hemochromatosis: laboratory evaluation // Clin. Chim. Acta. 2011. Vol. 412. № 17–18. P. 1485–1492.
13. Ogilvie C., Gaffney D., Murray H. et al. Improved detection of hereditary haemochromatosis // J. Clin. Pathol. 2015. Vol. 68. № 3. P. 218–221.
14. Ruefer A., Bapst C., Benz R. et al. Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload // Swiss Med. Wkly. 2017. Vol. 147. ID w14550.
15. Sarigianni M., Liakos A., Vlachaki E. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. № 1. P. 55–63.
16. Moretti D., van Doorn G.M., Swinkels D.W., Melse-Boonstra A. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review // Am. J. Clin. Nutr. 2013. Vol. 98. № 2. P. 468–479.
17. Hider R.C., Silva A.M., Podinovskaia M., Ma Y. Monitoring the efficiency of iron chelation therapy: the potential of nontransferrin-bound iron // Ann. NY Acad. Sci. 2010. Vol. 1202. P. 94–99.

### Changes in the Liver with Hemochromatosis: Symptoms and Diagnostics

V.V. Skvortsov, MD, PhD, A.N. Gorbach

Volgograd State Medical University

Contact person: Vsevolod V. Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

*This article provides information on the etiopathogenesis of hemochromatosis, presents the clinical symptoms of the disease, as well as methods of laboratory and instrumental diagnostics, basic approaches to therapy.*

**Key words:** hemochromatosis, ereditary hemochromatosis, iron overload syndrome, transferrin, ferritin, phlebotomy, chelators



В 2020 г. мы ждем вас на IV Съезде молодых терапевтов, который пройдет **с 6 по 9 апреля** в рамках старейшего в России конгресса **«Человек и лекарство»**

Это уникальный форум, который собирает на своей площадке лучших молодых врачей и ученых нашей страны. Участники съезда – лидеры молодежных исследовательских и научных проектов, представители студенческих научных сообществ по тематикам внутренней медицины.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ СЪЕЗДА МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ

- Роль молодого специалиста в создании новых лекарственных средств, методов диагностики и лечения
- Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение
- Актуальные проблемы повышения эффективности и безопасности применения лекарственных средств
- Стратегии и тактики лечения основных и редких заболеваний человека с позиций доказательной медицины
- Современное состояние профилактики и терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний
- Проблема полиморбидности и пути ее решения
- Роль смежных с медициной областей знаний в создании новых лекарственных средств, методов диагностики и лечения

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ Драпкина Оксана Михайловна**, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Комментарий из интервью главного внештатного специалиста-терапевта Минздрава России О.М. Драпкиной о Съезде молодых терапевтов:

**– В рамках конгресса «Человек и лекарство» уже в четвертый раз состоится Съезд молодых терапевтов. Как построена работа на этом съезде?**

*– Я расцениваю работу с молодежью как одно из самых увлекательных и важных занятий. У ребят другой взгляд, интересные идеи, они много читают и оценивают прочитанное сквозь призму научной независимости. Мы уже проводили и в этом году повторим конкурсы научных работ среди молодых ученых. И такой же конкурс среди студенческих научных работ. Также мы проводим конкурс клинических случаев. Молодые участники присылают нам свой клинический случай, мы его оцениваем. И тем, кто прислал наиболее интересную историю, даем возможность устно представить свою работу на конгрессе. Причем это не обязательно должен быть редкий случай. Он может быть и не слишком сложным, но просто очень интересно представленным. В любом клиническом случае можно найти так много интересных нюансов!*

*Наша цель – привлечь внимание к клинической медицине, потому что во главе угла всегда пациент. Попутно мы хотим развить у молодых врачей навыки представления материала, подготовки интересной истории. В медицине это очень важно.*

*Но, пожалуй, самая яркая часть Съезда молодых терапевтов – Всероссийская студенческая олимпиада. Это завершающий этап конгресса. В Москву съезжаются команды со всей страны, лучшие из лучших представители своих вузов. В этот момент я понимаю, что молодежь сейчас совершенно потрясающая. Они умные, начитанные, амбициозные и настойчивые. Нам так понравился этот формат работы, он вызвал такой большой резонанс, что в этом году мы впервые решили провести еще одну олимпиаду, но только для молодых врачей первичного звена. Для них очень важен и широкий кругозор, и умение ориентироваться, и четкое знание алгоритмов работы. Мы хотим показать, насколько увлекательное занятие быть терапевтом, в том числе участковым. Нам надо поднять престиж этой профессии. В этой олимпиаде участники будут состязаться уже не командами, а персонально.*

**Подробности на сайте <https://chelovekilekarstvo.ru/>**



# Генерализованное тревожное расстройство в практике гастроэнтеролога

Л.Д. Фирсова, д.м.н.

Адрес для переписки: Людмила Дмитриевна Фирсова, firsovald@gmail.com

Для цитирования: Фирсова Л.Д. Генерализованное тревожное расстройство в практике гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 80–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-80-83

*Распространенность генерализованного тревожного расстройства в общей медицинской практике достигает 8–10% общего числа больных, что превышает популяционные показатели. Так называемая соматическая тревога, проявляющаяся телесными симптомами, у данной категории больных нередко превалирует над собственно тревожными жалобами. В клинической картине заболевания часто (но реже по сравнению с симптомами нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем) присутствуют функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. В связи с этим впервые диагноз генерализованного тревожного расстройства может предположить гастроэнтеролог. В статье рассмотрен механизм соматизации тревоги, проанализированы клинические проявления данного заболевания, а также дифференциальный диагноз генерализованного тревожного и соматоформного расстройств.*

**Ключевые слова:** генерализованное тревожное расстройство, тревога, соматические симптомы, желудочно-кишечный тракт, функциональные нарушения

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – состояние, характеризующееся стойкой (не менее шести месяцев) необъяснимой тревогой. Распространенность ГТР в общей популяции – 6,5%, среди пациентов общей медицинской сети – 8–10% [1]. Для понимания диагноза генерализованного тревожного расстрой-

ва рассмотрим термины «тревога», «страх», «тревожность» и определим различие между ними. Тревога – отрицательно окрашенная эмоция, или в более выраженном варианте диффузное ощущение неопределенной угрозы, характер и время реализации которой непредсказуемы. Функция тревоги – предупреждение об

опасности и включение механизма мобилизации организма для быстрого достижения адаптации в меняющихся условиях внешней среды.

Страх принципиально отличается от тревоги не только интенсивностью, но и степенью конкретности ощущения: тревога беспредметна, неясна, тогда как страх предельно конкретен и связан с психологически понятной опасностью.

Тревогу следует отличать от тревожности: тревога – состояние в настоящий момент времени, тревожность – индивидуальная психическая особенность, проявляющаяся в склонности человека часто переживать сильную тревогу по незначительному поводу [2]. Все эмоции человека имеют вегетативный компонент. В случае тревоги психологическая часть эмоции только верхушка айсберга. Вегетативные корреляты тревоги не требуют доказательств, они хорошо известны: побледнеть от страха (результат спазма мелких сосудов кожи), задрожать от страха «как осиновый лист» (вследствие возникшего моторного напряжения) и т.д. Вегетативные проявления тревоги называют соматической тревогой. Ее симпто-



мы могут преобладать в статусе пациентов с ГТР или полностью маскировать психическую составляющую тревоги. По этой причине больные не попадают в поле зрения психиатров, а получают лечение в общемедицинской сети, в том числе у гастроэнтерологов, отдавая приоритет соматическим жалобам.

Вопросы диагностики ГТР, дифференциального диагноза и подходов к лечению отражены в Методических рекомендациях Российского общества психиатров [3], а также в Сборнике инструктивно-методических материалов для врачей [4]. Кроме того, опыт клиницистов и исследователей, касающийся данного вопроса, представлен в ряде современных монографий [5–7].

Тревога – универсальная психофизиологическая реакция на стрессовое воздействие. Это чувство знакомо каждому. У здорового человека тревога является временным ощущением, связанным с угрожающей внешней ситуацией. Физиологическая тревога (иногда ее называют нормальной) психически понятна, продолжительность тревожного состояния зависит от фактора, спровоцировавшего его. Переживая тревогу, человек боится, что может причинить вред, и, как следствие, уделяет больше внимания тому, что тревожит. В результате поведение становится более разумным и эффективным. Данный вид тревоги можно назвать конструктивным, поскольку его функция – определить непроработанные участки жизненной ситуации и изменить поведение. Поэтому в некоторых ситуациях тревожиться полезно. Цель и результат физиологической тревоги – приобретение жизненного опыта и усиление адаптационных возможностей организма.

При физиологической тревоге здорового человека в большей степени выражен психический компонент. Факторами, усиливающими нормальную тревогу, служат высокая степень стрессогенности психотравмирующей ситуации, недостаток информации и дефицит времени для принятия решения. Вегетативные изменения при физиологической тревоге минималь-

ны и не приводят к нарушению адаптации.

Иначе обстоят дела с патологической тревогой, которая ощущается как беспредметное, беспочвенное беспокойство. Чаще она обусловлена внутренними причинами, а психогенный фактор в ряде случаев становится поводом, а не причиной ее появления. Даже если тревога спровоцирована внешними обстоятельствами, ее интенсивность неадекватна ситуации.

Патологическая тревога ассоциируется с длительно существующей опасностью, часто сопровождается страхом, что естественным образом готовит организм к ответу на угрозу и для «спасения» запускает многочисленные вегетативные реакции. Разнообразие и переменчивость длительных вегетативных нарушений приводят к дезадаптации и истощению ресурсов организма. Тревога у лиц с высоким уровнем личностной тревожности занимает пограничное положение между нормальной и патологической тревогой. Сами больные считают себя эмоциональными, чувствительными, остро реагирующими на обычные жизненные проблемы, мнительными, способными преувеличивать возникающие проблемы. Даже при длительной тревоге они объясняют ее естественной реакцией на происходящее. Колебания интенсивности и длительности тревоги зависят от внешних обстоятельств, но не всегда адекватны им. В таком случае возможен переход тревоги в патологическую форму. В периоды сложных жизненных ситуаций (особенно продолжительных) могут присутствовать выраженные вегетативные дисфункции с соответствующей соматической симптоматикой.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра [8] патологическая тревога нашла отражение в рамках нескольких диагнозов, объединенных в разделе F40–F48 «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства». В разделе диагнозы дифференцированы следующим образом:

✓ F40 – тревожно-фобические расстройства;

✓ F41 – другие тревожные расстройства, в частности: F41.0 – паническое расстройство, F41.1 – генерализованное тревожное расстройство, F41.2 – смешанное тревожное и депрессивное расстройство;

✓ F42 – обсессивно-компульсивное расстройство;

✓ F43 – реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации.

Устанавливая диагноз, следует иметь в виду, что разные формы тревожных расстройств в процессе клинической динамики могут переходить одна в другую.

Из упомянутых тревожных расстройств наиболее распространенным в общесоматической практике является генерализованное тревожное расстройство (F41.1).

Чтобы понять суть ГТР, процесс соматизации тревоги необходимо рассмотреть с нейрофизиологической и психологической точек зрения [9, 10]. Тревога – сигнал к опасности, на который организм отвечает каскадом изменений, приводящих его в состояние «боевой готовности». Центральное место в управлении эмоциональными реакциями на физическом уровне занимает вегетативная нервная система. Не случайно ее называют мостом между психикой и телом. Включение активной части вегетативной нервной системы (ее симпатического отдела) готовит тело к спасению, которое может быть достигнуто двумя способами – бегством и нападением. И в том и другом случае первым естественным шагом является повышение тонуса скелетных мышц. Работающие мышцы нуждаются в кислороде: учащается сердцебиение, повышается артериальное давление, углубляется дыхание. При усиленной работе особенно важен сбалансированный внутренний температурный режим. В зависимости от ситуации его урегулирование связано с такими проявлениями, как жар, холодный пот или озноб. Поскольку предполагается интенсивная физическая деятельность, все энергетические ресурсы должны быть направлены на работу скелетных мышц. Организм старается избавиться от «балласта»: гладкие мышцы полых органов резко



сокращаются, приводя к позывам, опорожняющим мочевой пузырь и кишечник.

Из сказанного следует, что природа создала удивительную систему нейрофизиологических реакций, обеспечивающих биологическое выживание в случае опасности. Создавая этот шедевр, природа не могла предвидеть дальнейший ход эволюции: непосредственных внешних угроз стало несравненно меньше. Между тем реакция на угрожающую опасность осталась прежней (как у животных и первобытного человека). Организм за счет активизации вегетативных реакций готовится к бегству или ответному нападению [9, 10].

Реакция человека на опасность имеет свои особенности. В отличие от животных у человека более развита кора головного мозга. В формировании «человеческой» тревоги большую роль играет сложная интерпретация опасной ситуации, то есть то, как человек понимает опасность. Это может усилить негатив и при ошибочной трактовке еще больше усилить тревогу («накручивать себя»). В то же время высокоразвитые нервные центры коры головного мозга способны тормозить нижележащие центры, что позволяет организму смягчать проявления интенсивности тревоги и страха. Этот нейрофизиологический механизм лежит в основе эффективной психотерапии тревоги. Диагностика тревожного расстройства связана с рядом сложностей. Одна из них – упомянутое выше преобладание в клинической картине соматовегетативных нарушений, настраивающих пациента на соматический (серьезный) диагноз. Как показывают клинические наблюдения, на приеме у врача-интерниста больные по разным причинам стараются скрыть тревожное состояние. Определенные трудности связаны и с некоторым различием между психологическим термином тревоги и тревогой, обозначающей в обычной жизни только достаточно интенсивно выраженную негативную эмоцию. В связи с этим пациенты отрицают наличие тревоги и описывают свое состояние менее тревожными сло-

вами, которые тем не менее относятся к терминологии тревожного ряда: беспокойство по мелочам или постоянное беспокойство по поводу предполагаемых неудач, дурные предчувствия, «предожидание» опасности, плохая переносимость неопределенности, потребность в преувеличенном контроле, пугливость, раздражительность, напряженность, настороженность, ощущение взвинченности, пребывание на грани срыва, неспособность расслабиться, нарушение сна (чаще трудности засыпания, частые пробуждения, тревожные сновидения).

Проявления эмоций могут меняться, но каждая из них имеет вегетативное сопровождение. Этим объясняется общая вегетативная лабильность больных ГТР – неопределенный дискомфорт во всем теле или его отдельных частях, неприятные ощущения в животе, не достигающие уровня боли, сухость во рту, общее недомогание, ощущение «разбитости». В таком состоянии организм дезадаптирован, вегетативные реакции вступают в конфликт друг с другом, человек не способен к физическому труду. В отличие от других жалоб слабость и снижение работоспособности практически постоянны. Тревога охватывает весь организм. Это связано с тем, что нервный импульс из симпатической системы, имеющей огромное количество связей и нервных окончаний, распространяется диффузно, по всему телу. Обязательной особенностью соматических проявлений тревоги является их полисистемный характер. Как уже отмечалось, тревога готовит организм к активному ответу на угрожающую ситуацию, задействуются скелетные мышцы, сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Это объясняет тот факт, что в клинической картине ГТР доминируют сердечно-сосудистые и дыхательные нарушения. Больные обращаются к кардиологу (с жалобами на неприятные ощущения или боль в области сердца, учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, колебания артериального давления), пульмонологу (по поводу ощущение

нехватки воздуха, тревожащей неравномерности дыхания, неудовлетворенности вдохом) или неврологу с самыми разнообразными жалобами (боль в мышцах, мышечная скованность, невозможность расслабиться, головная боль напряжения, дрожь в руках и ногах, ощущение онемения, покалывания, мурашек и т.д.).

С вегетативной нервной системой тесно связан желудочно-кишечный тракт, поэтому дисбаланс между ее симпатическим и парасимпатическим отделами не может не влиять на процесс пищеварения (хотя негативное воздействие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы отмечается чаще). Проявлениями данных нарушений могут быть любые гастроэнтерологические симптомы: тошнота, сухость во рту, диарея или запор, боль в животе, метеоризм, нарушение аппетита. В связи с этим высокий уровень коморбидности ГТР и заболеваний желудочно-кишечного тракта не вызывает сомнений. В большей степени это касается заболеваний кишечника. По данным ряда авторов [1], около 40% больных синдромом раздраженного кишечника страдают ГТР. Частота тревоги и депрессии у больных синдромом раздраженного кишечника даже выше, чем у пациентов с объективно более тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника [11].

Полноценное гастроэнтерологическое обследование больных ГТР затруднено из-за характерного для них страха перед проведением обязательных зондовых исследований (эзофагогастроудоденоскопия, колоноскопия). Выходом из сложившейся ситуации может стать проведение подобных исследований с применением внутривенной седации.

Желудочно-кишечные расстройства нередко сочетаются с нарушениями в мочевыделительной системе, которые обычно проявляются частыми позывами к мочеиспусканию. Если при этом в клинической картине присутствует субфебрилитет, оба симптома могут быть ошибочно интерпретированы как признаки воспаления.



Таким образом, при установлении диагноза ГТР необходимо учитывать не только продолжительность заболевания (не менее шести месяцев), но и обязательное наличие не менее четырех указанных симптомов.

Дифференциальная диагностика ГТР и соматоформного расстройства весьма затруднительна из-за сходства клинических проявлений этих заболеваний. При тревожном расстройстве в большей степени обращает на себя внимание эмоциональная (психическая) составляющая, тогда как при соматоформном расстройстве – телесные проявления. «Зачатки» соматоформного расстройства проявляются в детстве (трудности пробуждения от сна, капризы при резких переменах погоды, укачивание в транспорте) и в

переходном возрасте, характеризующемся повышенными требованиями к адаптации. ГТР часто предшествует стрессовая ситуация, которая не является причиной, но способствует возникновению симптоматики. При ГТР ярче, чем при соматоформном расстройстве, проявляются разнообразные двигательные нарушения, которые неизбежно возникают при невозможности реализации телесного ответа в виде борьбы.

Когнитивные особенности (нарушение концентрации внимания, многословие, непоследовательность изложения, склонность к детализации жалоб) пациентов, охваченных тревогой, затрудняют диалог с врачом. Больше, чем жалобы больного, может дать наблюдение за невербальными признаками тревоги. Речь идет о чрезмерной под-

вижности, неусидчивости, беспокойных руках и ногах, потребности менять положение тела, сидении на краешке стула, вздрагивании при посторонних звуках, стремлении увеличить дистанцию с собеседником или спрятаться за физическим барьером (закрытая поза, скрещенные руки и ноги, сумка на коленях), избегании взгляда, отрывистой (иногда слишком громкой) речи, усиленной жестикуляции.

Гастроэнтеролог не должен фокусироваться только на нарушениях в работе органов пищеварения (особенно при функциональных заболеваниях пищеварительного тракта). Необходимо оценивать ситуацию с точки зрения общей клинической картины заболевания. При таком подходе частота выявления ГТР может значительно возрасти. ☉

## Литература

1. Колюцкая Е.В., Железова М.В. Тревожные расстройства в общей медицине // Лекции по психосоматике / под ред. А.Б. Смулевича. М.: МИА, 2014. С. 51–64.
2. Гиндикин В.Я. Лексикон малой психиатрии. М.: КРОН-пресс, 1997.
3. Диагностика и лечение тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). Клинические рекомендации. Российское общество психиатров. М., 2015.
4. Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов) / под ред. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2012.
5. Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике. Руководство для врачей. М.: МИА, 2010.
6. Зиньковский А.К., Юров И.Е. Клинико-психологические, гемодинамические и патобиохимические аспекты тревожных расстройств в динамике их лечения. Тверь: Фактор, 2006.
7. Тревожные расстройства в общей врачебной практике / под ред. Л.С. Чутко. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010.
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. М.: Медицина, 1997.
9. Мэй Р. Смысл тревоги (The meaning of Anxiety). М.: Институт общегуманитарных исследований, 2016.
10. Курпатов А.В. Как победить панические атаки, ВСД и невроз. М.: АСТ, 2019.
11. Иванов В.С. Психические расстройства в гастроэнтерологии // Лекции по психосоматике / под ред. А.Б. Смулевича. М.: МИА, 2014. С. 157–176.

## Generalized Anxiety Disorder in the Practic of the Gastroenterologist

L.D. Firsova, MD, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

*The prevalence of generalized anxiety disorder in general medical practice is 8-10% of the total number of patients, which exceeds population indicators. The so-called 'somatic' anxiety, manifested by bodily symptoms, often prevails in this category of patients over 'actually disturbing' complaints. The functional disorders of the gastrointestinal tract in the clinical picture of this disease are quite often (although less often in comparison with the symptoms of disorders of the cardiovascular and respiratory systems). In this regard, the gastroenterologist may be the first doctor to suggest a diagnosis of generalized anxiety disorder. The mechanism of somatization of anxiety is covered, the clinical manifestations of this disease, as well as the differential diagnosis of generalized anxiety disorder and somatoform disorder, are examined in this lecture.*

**Key words:** *generalized anxiety disorder, anxiety, somatic symptoms, gastrointestinal tract, functional disorders*

гастроэнтерология



# Спорные вопросы эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты

С.Н. Бельдиев, к.м.н., И.В. Егорова, к.м.н.,  
А.Г. Кононова, к.м.н., И.В. Медведева, к.м.н.,  
Д.Ю. Платонов, д.м.н., С.В. Колбасников, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Алла Геннадьевна Кононова, allakononova@mail.ru

Для цитирования: Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г. и др. Спорные вопросы эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 84–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-84-90

*Кларитромицин повышает плазменные концентрации прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), что может способствовать развитию кровотечений при его включении в схему эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих ПОАК. Существует мнение, что джозамицин оказывает минимальное влияние на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени, в связи с чем может использоваться как более безопасная альтернатива кларитромицину при проведении антихеликобактерной терапии у пациентов, принимающих ПОАК. Обоснованно ли такое мнение?*

**Ключевые слова:** кларитромицин, джозамицин, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, лекарственные взаимодействия, ривароксабан, аписабан, дабигатран

В статье «Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля», опубликованной в журнале «Эффективная фармакотерапия» за 2019 г. [1], отмечается, что макролидный антибиотик кларитромицин, широко используемый в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*, вступает в лекарственное взаимодействие с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) ривароксабаном и дабигатраном. В результате «может

так случиться, что при эрадикации, направленной на снижение риска кровотечения, этот риск увеличится из-за лекарственных взаимодействий, в которые вступит кларитромицин» [1]. Поэтому вместо последнего в алгоритм лечения пациента, уже получающего антикоагулянты, предлагается включать джозамицин как антибиотик с минимальным риском развития лекарственных взаимодействий [1].

Абзац, содержащий данные положения, не подкреплён библиогра-

фическими ссылками. При этом в следующем абзаце сообщается, что «джозамицин характеризуется минимальным влиянием на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени» [1], а в конце абзаца даны ссылки на семь библиографических источников, в пяти из которых имеются сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина. Рассмотрим, насколько обоснованы приведенные положения.

## Влияние кларитромицина на плазменные концентрации ПОАК

Напомним, что к ПОАК, зарегистрированным в России, помимо ривароксабана и дабигатрана, о которых говорится в указанной статье, относится и аписабан [2]. Антикоагулянты данной группы именуются прямыми, поскольку в отличие от антагонистов витамина К (в частности, варфарина) оказывают антикоагулянтное воздействие, не угнетая синтез факторов свертывания крови, а напрямую ингибируя их активность. При этом ривароксабан и аписабан являются ингибиторами фактора Ха, а дабигатран – ингибитором фактора IIa (тромбина)



[2]. Ривароксабан и аписабан метаболизируются и выводятся из организма преимущественно при участии изофермента цитохрома P-450 CYP3A4 и транспортного белка P-гликопротеина (P-gp) [3]. В метаболизме дабигатрана ферменты системы цитохрома P-450 не задействованы, поэтому основная роль в выведении дабигатрана из организма отводится транспортному белку P-gp [3]. Кларитромицин является ингибитором CYP3A4 и P-gp, вследствие чего при его совместном применении с ПАОК концентрации последних в плазме крови повышаются, что сопровождается усилением антикоагулянтного эффекта [3]. К настоящему времени опубликованы результаты четырех фармакокинетических исследований, в которых сравнивали изменение показателя AUC (area under curve – площадь под кривой «концентрация – время») при совместном использовании ривароксабана, аписабана и дабигатрана с кларитромицином и без кларитромицина [4–7]. Во всех четырех исследованиях участвовали здоровые добровольцы. Кларитромицин назначали в дозе 500 мг два раза в день [4–7], то есть в дозе, рекомендованной экспертами для эрадикации *H. pylori* [8, 9]. В одном исследовании кларитромицин вызывал увеличение AUC ривароксабана в среднем в 1,54 раза [4]. В другом исследовании AUC дабигатрана увеличивалась при совместном приеме с кларитромицином в среднем в 1,49 раза [5]. В перекрестном исследовании, позволившем напрямую сравнить влияние кларитромицина на плазменные концентрации обоих препаратов, выявлены более выраженные изменения: AUC ривароксабана возросла в среднем в 1,94 раза, а AUC дабигатрана – в два раза [6]. В единственном исследовании с аписабаном его AUC при совместном использовании с кларитромицином увеличилась в среднем в 1,6 раза [7].

Таким образом, при совместном применении с кларитромицином в дозе 500 мг два раза в день плазменные концентрации ПАОК способны возрастать в 1,5–2 раза по сравнению с исходным уровнем. Следовательно, приведенное в об-

суждаемой статье предположение о возможном увеличении риска кровотечений в период совместного приема ПАОК и кларитромицина вполне согласуется с данными литературы.

### Лекарственные взаимодействия джозамицина

Как уже отмечалось, в статье даны ссылки на пять библиографических источников, содержащих сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина. Хронологически наиболее ранним из этих источников является опубликованная в 1992 г. обзорная статья итальянских исследователей P. Periti и соавт. «Pharmacokinetic drug interactions of macrolides» («Фармакокинетические лекарственные взаимодействия макролидов») [10]. В статье приведена классификация, в которой макролидные антибиотики разделены на три группы в зависимости от способности подавлять активность системы цитохрома P-450. В первую группу входят troleandomycin (здесь и далее оставлены не переведенными на русский язык международные непатентованные названия макролидов, препараты которых отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации (<https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, дата обращения 07.12.2019)) и эритромицин, при биотрансформации которых образуются нитрозоалкановые соединения, прочно связывающиеся с системой цитохрома P-450 и тем самым значительно замедляющие метаболизм других лекарственных средств. Препараты второй группы характеризуются значительно меньшей способностью образовывать нитрозоалкановые соединения и, как указано в статье, редко вступают в лекарственные взаимодействия (в оригинале: rarely produce drug interactions) [10]. К данной группе итальянские исследователи относят джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, miocamycin и flurithromycin. В третью группу включены макролиды, не инактивирующие цитохром P-450 и не способные, по мнению авторов статьи, влиять на фармакокинетику других лекарственных средств: азитро-

мицин, спирамицин, dirithromycin и rokitamycin [10].

В разделе статьи, посвященном джозамицину, приводятся сведения из 14 работ 1980–1990 гг., в которых оценивали влияние джозамицина на сывороточные концентрации и/или период полувыведения теофиллина, карбамазепина и циклоспоринона [10]. На основании этих данных сделан вывод о том, что взаимодействие джозамицина с теофиллином, по видимому, клинически незначимо, по крайней мере у взрослых, в то время как взаимодействие джозамицина с карбамазепином и циклоспорином более выражено, в связи с чем необходимо тщательно мониторировать содержание двух последних препаратов в крови в случае приема с джозамицином [10]. В разделе, посвященном кларитромицину, проанализировано пять работ 1988–1990 гг. и сделан вывод о необходимости соблюдать осторожность при назначении кларитромицина совместно с теофиллином или карбамазепином [10].

Таким образом, сведения, приведенные в статье P. Periti и соавт. (1992), могут рассматриваться как свидетельство того, что джозамицин – антибиотик с минимальным риском развития лекарственных взаимодействий. Однако эти сведения не могут служить аргументом в пользу замены кларитромицина джозамицином в целях снижения риска лекарственных взаимодействий, поскольку из статьи следует, что оба макролида практически не отличаются друг от друга в данном отношении.

Второй библиографический источник – изданная в 1998 г. отечественная монография «Макролиды в современной клинической практике» [11]. В подразделе «Джосамицин» указано следующее: «Джосамицин в более слабой степени, чем эритромицин и кларитромицин, ингибирует микросомальную систему цитохрома P-450. Он не вызывает клинически значимых изменений концентрации теофиллина в крови при одновременном назначении. В то же время при сочетании с карбамазепином или циклоспорином возможно значительное замедление их элиминации, что требует тщательного мониторирования

гастроэнтерология



сывороточных концентраций данных препаратов» [11]. Цитированные положения подкреплены в тексте монографии только одной ссылкой – на статью Р. Periti и соавт. (1992).

Как видим, сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, приведенные в отечественной монографии 1998 г., почти не отличаются от сведений, приведенных в статье 1992 г., если не считать некоторых искажений содержания оригинала. Как уже отмечалось, в статье Р. Periti и соавт. нет указаний на то, что джозамицин в более слабой степени, чем кларитромицин, ингибирует микросомальную систему цитохрома Р-450 [10]. Кроме того, в статье со ссылками на два итальянских исследования 1982 и 1989 гг. сообщается, что в отличие от взрослых у детей джозамицин увеличивает содержание теофиллина в крови [10], поэтому вывод о взаимодействии джозамицина с теофиллином сформулирован не так однозначно, как в отечественной монографии 1998 г. Третий библиографический источник – изданное в 2007 г. отечественное Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [12], в котором в разделе «Группа макролидов» (подраздел «Лекарственные взаимодействия») приведена классификация, заметно отличающаяся от классификации Р. Periti и соавт. «Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности сродства к указанному ферменту и, таким образом, вероятности лекарственных взаимодействий макролиды можно разделить на 3 группы: 1) наименьшее сродство (спирамицин, джозамицин, мидекамицин); 2) умеренная степень сродства (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин); 3) наиболее высокое сродство (эритромицин)» [12]. Как видим, джозамицин, который в классификации 1992 г. поименован в одной группе с кларитромицином, переместился в группу макролидов с наименьшей степенью сродства к цитохрому Р-450 и соответственно с наименьшим риском лекарственных взаимодействий. Вместе с джозамицином в эту же группу

попал мидекамицин. Напротив, азитромицин, который в классификации 1992 г. представлен в группе макролидов, не инактивирующих цитохром Р-450, в классификации 2007 г. значится в одной группе с кларитромицином. В отличие от Р. Periti и соавт. авторы отечественного руководства не приводят ссылок на конкретные работы, послужившие основанием для создания классификации. Лишь во введении к руководству сказано, что при его подготовке использованы «авторитетные российские и зарубежные издания». Далее представлен перечень нескольких изданий 2004–2005 гг., завершающийся словами «и др.» [12]. В результате остается неясным, из каких именно изданий заимствована классификация макролидов и на основе каких исследований она разработана.

Примечательно, что в предыдущем издании отечественного Практического руководства по антиинфекционной химиотерапии (2002) в разделе «Группа макролидов» (подраздел «Лекарственные взаимодействия») нет соответствующей классификации, но указано следующее: «Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин» [13].

В тексте руководства 2002 г. также нет библиографических ссылок, и размещенный в разделе «Введение» перечень «авторитетных российских и зарубежных изданий» 1999–2002 гг., использованных при подготовке руководства, завершается словами «и др.» [13].

Таким образом, опираясь на отечественное руководство 2002 г., можно утверждать, что по риску лекарственных взаимодействий джозамицин уступает только кларитромицину и эритромицину, опережая в этом отношении рокситромицин, азитромицин и спирамицин. Вместе с тем, используя руководство 2007 г., можно «обоснованно» говорить и о джозамицине (а также о спирамицине и мидекамицине) как о макроли-

дах с минимальным риском лекарственных взаимодействий.

Четвертый библиографический источник – опубликованная в 2016 г. статья «Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы КАЙДЗЕН» [14]. В статье сообщается, что по сравнению с кларитромицином «джозамицин имеет меньшую аффинность к изоферменту CYP3A4 печени, вследствие чего риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами невысок» [14]. Абзац, содержащий данное утверждение, завершается ссылками на пять статей, и в одной из них, опубликованной в 2014 г., содержится аналогичное утверждение: «Джозамицин имеет меньшую аффинность к CYP3A4, ввиду чего риск формирования лекарственных взаимодействий у него меньше, чем у кларитромицина» [15].

В свою очередь статья 2014 г. содержит ссылки на два библиографических источника, одним из которых является отечественное Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии 2007 г. [12], другим – статья, подготовленная исследователями из Австрии и опубликованная в 2004 г. в журнале *Antibiotika Monitor* [16]. Статья 2004 г. посвящена сравнению джозамицина с другими макролидами. В разделе *Interaktionen* («Взаимодействия») со ссылками на исследования, результаты которых опубликованы в 1982–1992 гг., сообщается о взаимодействиях джозамицина с теофиллином и циклоспорином [16]. Кроме того, указано на необходимость соблюдать осторожность при совместном использовании джозамицина с препаратами эрготамина и антигистаминными препаратами, содержащими астемизол или терфенадин. Правда, подчеркивается, что по состоянию на 2004 г. астемизол в Австрии уже не зарегистрирован, а терфенадин недоступен [16]. Указаний на то, что джозамицин по сравнению с кларитромицином обладает меньшей аффинностью к CYP3A4 и/или меньшим риском лекарственных взаимодействий, нет ни в данном разделе, ни в остальной части статьи [16].



Таким образом, приведенное в статье 2016 г. утверждение («джозамицин имеет меньшую аффинность к изоферменту CYP3A4 печени, вследствие чего риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами невысок» [14]) основано не на результатах соответствующих исследований, а на классификации макролидов из отечественного руководства 2007 г. [12]. Как уже отмечалось, данная классификация не имеет определенного источника происхождения и не согласуется со сведениями о джозамицине, приведенными в предыдущем издании руководства [13].

Пятый библиографический источник, на который дана ссылка в материалах симпозиума (анализируемая статья «Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля»), – инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб (джозамицин 1000 мг в форме диспергируемых таблеток; владелец регистрационного удостоверения «Астеллас Фарма Юроп Б.В.») [17]. Из раздела инструкции «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» следует, что джозамицин может повышать плазменные концентрации и/или усиливать токсические эффекты ксантинов (теофиллина), циклоспорина, дигоксина, алкалоидов спорыньи, а также антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол [17]. Такой краткий перечень вполне согласуется с представлением о джозамицине как антибиотике с минимальным риском развития лекарственных взаимодействий, тем более что еще в 2002 г. антигистаминные препараты, содержащие терфенадин и астемизол, исключены из числа зарегистрированных в России [18].

Вместе с тем нельзя не учитывать, что инструкции к зарубежным препаратам джозамицина содержат более широкий перечень лекарственных взаимодействий. Так, согласно инструкции к зарегистрированному во Франции препарату Josacine (джозамицин 1000 мг в форме диспергируемых таблеток; владе-

лец регистрационного удостоверения Astellas Pharma), джозамицин способен повышать плазменные концентрации и/или усиливать токсические эффекты ивабрадина, эбастина, эрготамина, бромокриптина, каберголина, такролимуса, карбамазепина, циклоспорина, антагонистов витамина К, силденафила и теофиллина (аминофиллина), а также ряда других лекарственных средств, препараты которых в настоящее время не зарегистрированы в России (dihydroergotamine, cisapride, pimozone, colchicine, lisuride, pergolide, triazolam, halofantrine, disopyramide) [19].

На наш взгляд, особого внимания заслуживает отсутствие в отечественной инструкции упоминания о взаимодействии джозамицина с ивабрадином [17], в то время как во французской инструкции подчеркивается, что их совместный прием противопоказан [19]. Ивабрадин, замедляющий ритм сердца за счет ингибирования I<sub>f</sub>-каналов синусового узла, разработан французской фармацевтической компанией Servier и с 2005 г. одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для лечения стабильной стенокардии [20]. Как следует из документа, размещенного на сайте EMA в ноябре 2005 г., ивабрадин метаболизируется в организме человека при участии только CYP3A4. При этом в фармакокинетических исследованиях установлено, что кетоконазол в дозе 200 мг один раз в день и джозамицин в дозе 1 г два раза в день повышают плазменные концентрации ивабрадина в среднем в семь-восемь раз [21]. Примечательно, что и кетоконазол, и джозамицин охарактеризованы экспертами EMA как potent inhibitors of CYP3A4, то есть мощные (сильные) ингибиторы CYP3A4 [21].

В ноябре 2005 г. ивабрадин под торговым названием Кораксан зарегистрирован в России [22]. В отечественной инструкции к препарату в разделе, посвященном лекарственным взаимодействиям, отмечается следующее: «Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами

изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7–8 раз» [23].

В исследованиях *in vitro*, проводимых после 2005 г., продемонстрировано, что ивабрадин является субстратом не только изофермента CYP3A4, но и транспортного белка P-gp [24]. Поскольку джозамицин, как и klarитромицин, ингибирует и CYP3A4, и P-gp [25], в настоящее время предполагается, что многократное повышение концентрации ивабрадина в плазме крови при совместном применении с джозамицином обусловлено влиянием последнего как на CYP3A4, так и на P-gp [26]. Как бы то ни было, результаты фармакокинетических исследований с ивабрадином дают основание предполагать, что джозамицин в дозе 1 г два раза в день (в дозе, рекомендованной для эрадикации *H. pylori* [8]) сопоставим с кетоконазолом в дозе 200 мг один раз в день по степени влияния на плазменные концентрации лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A4 и/или P-gp.

### Предполагаемое влияние джозамицина на плазменные концентрации ПОАК

При поиске в базах данных PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials.gov и e-library.ru нам не удалось обнаружить сведений о фармакокинетических исследованиях, в которых бы изучали влияние джозамицина на плазменные концентрации ПОАК. В то же время в ходе поиска были найдены публикации с результатами трех исследований, в которых оценивали изменение плазменных концентраций ривароксабана, апиксабана и дабигатрана при их совместном применении с кетоконазолом [4, 27, 28]. Во всех трех ис-

гастроэнтерология



следованиях, как и в исследованиях с кларитромицином, участвовали здоровые добровольцы. В исследовании с ривароксабаном кетоконазол в дозе 200 мг один раз в день повышал AUC ривароксабана в среднем в 1,82 раза (на 82%), а в дозе 400 мг один раз в день – в 2,58 раза (на 158%) [4]. Примечательно, что доза кетоконазола 200 мг один раз в день по сравнению с дозой 400 мг один раз в день оказывала на среднюю плазменную концентрацию дабигатрана примерно вдвое меньшее влияние (прирост AUC на 82% и на 158% соответственно: соотношение 0,52 (82/158)). В исследованиях с аписабаном и дабигатраном дозу кетоконазола 200 мг один раз в день не изучали, а доза 400 мг один раз в день увеличивала AUC аписабана в 1,99 раза (на 99%) [27] и AUC дабигатрана – в 2,53 раза (на 153%) [28]. Исходя из показателя 0,52, полученного в исследовании с ривароксабаном, можно предположить, что кетоконазол в дозе 200 мг один раз в день способен повышать AUC аписабана в среднем на 51% ( $99\% \times 0,52$ ) и AUC дабигатрана – в среднем на 80% ( $153\% \times 0,52$ ), то есть соответственно в 1,51 и в 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем. Учитывая результаты фармакокинетических исследований с ивабрадином, можно предположить, что джозамицин в дозе 1 г два раза в день может повышать AUC ривароксабана, аписабана и дабигатрана примерно в такой же степени (в среднем в 1,5–1,8 раза) и, следовательно, практически не отличается от кларитромицина по влиянию на плазменные концентрации ПОАК.

Разумеется, эта гипотеза требует проверки в фармакокинетических исследованиях. Однако такой же проверки требует и альтернативная гипотеза, согласно которой пациентам, получающим ПОАК, целесообразно вместо кларитромицина назначать джозамицин как антибиотик с якобы минимальным риском развития лекарственных взаимодействий. Данные о том, что кларитромицин способен в 1,5–2 раза повышать AUC дабигатрана, в метаболизме которого изоферменты цитохрома P-450 не

участвуют, свидетельствуют том, что проблема лекарственных взаимодействий макролидов не может быть сведена исключительно к их влиянию на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени. На наш взгляд, до получения результатов прямых сравнительных фармакокинетических исследований необходимо рассматривать кларитромицин и джозамицин как макролиды, обладающие примерно одинаковой способностью повышать плазменные концентрации ПОАК.

### Практические рекомендации

Современные рекомендации по использованию ривароксабана, аписабана и дабигатрана совместно с лекарственными средствами, влияющими на их плазменные концентрации, наиболее подробно и наглядно представлены в Практическом руководстве по применению ПОАК при фибрилляции предсердий (2018), подготовленном экспертами Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) [29]. В руководстве приведены таблицы, в которых обобщены сведения об установленном или предполагаемом влиянии различных лекарственных средств на AUC ривароксабана, аписабана и дабигатрана. При этом для обозначения выраженности влияния того или иного лекарственного средства на плазменные концентрации ПОАК помимо средних количественных показателей, полученных в фармакокинетических исследованиях, использовано цветовое кодирование. Красный цвет указывает на то, что совместный прием данного лекарственного средства и ПОАК противопоказан/не рекомендован, а желтый цвет означает, что совместный прием лекарственного средства и ПОАК требует осторожности и учета факторов, увеличивающих риск развития кровотечений [29].

Сведения о влиянии кетоконазола на AUC ривароксабана, аписабана и дабигатрана выделены в руководстве красным цветом, а сведения о влиянии кларитромицина – желтым [29]. Это говорит о том, что совместный прием кетоконазола с лю-

бым из трех ПОАК противопоказан/не рекомендован, а совместный прием кларитромицина возможен, но с учетом факторов, увеличивающих риск развития кровотечений. Согласно руководству, к числу таких факторов относятся:

- ✓ возраст  $\geq 75$  лет;
- ✓ масса тела  $\leq 60$  кг;
- ✓ нарушение функции почек;
- ✓ сопутствующая терапия антитромбоцитарными средствами, нестероидными противовоспалительными средствами, кортикостероидами для системного применения или другими антикоагулянтами;
- ✓ желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- ✓ недавно выполненная операция на «критическом» органе (головной или спинной мозг, глаз);
- ✓ синдром старческой астении/риск падений (в оригинале: frailty/falls risk);
- ✓ состояние после кровотечения (в оригинале: st.p. bleeding – status post bleeding) или состояния, указывающие на предрасположенность к развитию кровотечения (анемия, тромбоцитопения);
- ✓ сопутствующий прием амиодарона и/или некоторых других лекарственных средств, которые могут повышать, но в меньшей степени, чем кетоконазол, плазменные концентрации ПОАК [29].

Как следует из руководства, в отсутствие перечисленных факторов совместный прием кларитромицина с ривароксабаном, аписабаном или дабигатраном вполне допустим. При этом на усмотрение врача доза ПОАК может оставаться стандартной, а может быть снижена [29]. Вместе с тем при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов целесообразно либо отказаться от назначения кларитромицина, заменив его антимикробным препаратом, не влияющим или незначительно влияющим на плазменные концентрации ПОАК, либо в отсутствие альтернативы кларитромицину использовать в период совместного применения не стандартную, а сниженную дозу ПОАК. Под стандартными и сниженными в руководстве подразумеваются следующие дозы ПОАК: ривароксабан – 20 и 15 мг один раз в день, аписабан – 5



и 2,5 мг два раза в день, дабигатран – 150 и 110 мг два раза в день соответственно [29]. При этом эксперты EHRA подчеркивают, что снижение дозы ПАОК в связи с повышенным риском кровотечений предусмотрено только в инструкции к дабигатрану, тогда как для ривароксабана и апиксабана такое снижение дозы является назначением off label [29].

С нашей точки зрения, последнее обстоятельство – не единственное, которое необходимо учитывать при использовании приведенных рекомендаций в повседневной практике. Дело в том, что в руководстве 2018 г. не нашли отражения опубликованные в 2017 г. результаты уже упомянутого перекрестного исследования, в котором кларитромицин продемонстрировал способность повышать AUC ривароксабана и дабигатрана в среднем в 1,94 и два раза соответственно [6]. Данные показатели так же высоки, как и приведенный в руководстве показатель двукратного прироста AUC апиксабана под влиянием кетоконазола, а совместное применение апиксабана и кетоконазола, по мнению экспертов EHRA, противопоказано [29]. Кроме того, не исключено, что даже эти показатели недооценивают возможное влияние кларитромицина на плазменные концентрации ПАОК, поскольку получены в исследовании с участием здоровых добровольцев. В исследовании с эритромицином, в котором участвовали испытуемые не только

с нормальной, но и нарушенной функцией почек, влияние эритромицина на экспозицию ривароксабана значительно увеличилось по мере снижения функции почек [30]. Предполагается, что выявленная закономерность характерна и для взаимодействия других ингибиторов СYP3A4 и P-gp с любым из трех ПАОК. У значительной части пациентов, принимающих ПАОК, функция почек нарушена. Поэтому в повседневной практике у таких больных можно ожидать более существенного прироста плазменных концентраций ривароксабана, апиксабана и дабигатрана, чем у здоровых добровольцев [31].

Наконец, нельзя не учитывать, что рекомендации экспертов EHRA по коррекции доз ПАОК не соответствуют опубликованным к настоящему времени результатам фармакокинетических исследований. Наиболее выраженное снижение дозы рекомендовано экспертами для апиксабана (с 5 до 2,5 мг два раза в день – в два раза) [29], в то время как в фармакокинетическом исследовании кларитромицин повышал AUC апиксабана не в два, а в 1,6 раза [7]. Вместе с тем для ривароксабана и дабигатрана рекомендовано снижение доз всего на 25 (с 20 до 15 мг один раз в день) и 27% (с 150 до 110 мг два раза в день) соответственно [29]. В фармакокинетических исследованиях кларитромицин повышал плазменные концентрации ривароксабана и дабигатрана в зна-

чительно большей степени – на 54–94 (в 1,54–1,94 раза) и 49–100% (в 1,49–2 раза) соответственно [4–6]. Учитывая изложенное, наиболее приемлемым для повседневной практики представляется отказ от совместного применения ПАОК и кларитромицина с заменой последнего антимикробными средствами, не влияющими или незначительно влияющими на плазменные концентрации ПАОК. Поскольку до получения результатов фармакокинетических исследований джозамицин не может претендовать на роль одного из таких средств, для эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимающих ПАОК, предпочтительно использовать схемы лечения, в состав которых не входят ни кларитромицин, ни джозамицин. Например, может использоваться квадротерапия: ингибитор протонной помпы (ИПП) + тетрациклин + метронидазол + висмута трикалия дицитрат. По данным российской части Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori*, в отечественной практике эта схема используется редко (0,5–7,8% больных) в связи с доступностью тетрациклина только в дозе 100 мг при необходимой суточной дозе 2000 мг [32]. Однако следует учитывать, что ее эффективность существенно выше таковой стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин), особенно в популяции с высокой распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину [32]. ●

## Литература

1. Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 88–96.
2. Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. 2014. № 75. С. 50–75.
3. Herink M.C., Zhuo Y.F., Williams C.D., DeLoughery T.G. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs) // Drugs. 2019. Vol. 79. № 15. P. 1625–1634.
4. Mueck W., Kubitzka D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 3. P. 455–466.
5. Delavenne X., Ollier E., Basset T. et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 1. P. 107–113.
6. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A. et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin // J. Thromb. Haemost. 2017. Vol. 15. № 2. P. 273–283.
7. Garonzik S., Byon W., Myers E. et al. The effects of clarithromycin on the pharmacokinetics of apixaban in healthy volunteers: a single-sequence crossover study // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2019. [Epub ahead of print].
8. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латына Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter*

гастродуоденальная



- pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.
10. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides // Clin. Pharmacokinet. 1992. Vol. 23. № 2. P. 106–131.
  11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
  12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
  13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
  14. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 15. С. 12–23.
  15. Маев И.В., Кучерявый А.Ю., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 73–79.
  16. Georgopoulos A, Vuxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? // Antibiotika Monitor. 2004. Vol. 4. P. 1–22.
  17. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен® Солютаб // <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 07.12.2019.
  18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники. Письмо от 21 августа 2002 г. № 291-22/125 «О приостановлении сертификации, реализации и применения препаратов, содержащих астемизол и терфенадин».
  19. Josacine (josamycin) 1000 mg, comprimé dispersible. Resume des caracteristiques du produit // <http://document-rcp.vidal.fr/49/41c0bdfd20ef46938609278cb0929949.pdf>.
  20. Marquis-Gravel G, Tardif J.C. Ivabradine: the evidence of its therapeutic impact in angina // Core Evid. 2008. Vol. 3. № 1. P. 1–12.
  21. European Medicines Agency. Procoralan (ivabradine): EPAR – Scientific Discussion // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/procoralan-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/procoralan-epar-scientific-discussion_en.pdf).
  22. Кораксан (ивабрадин) – новый препарат для лечения стабильной стенокардии // Клиническая фармакология и терапия. 2006. № 1. С. 80.
  23. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан // <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 07.12.2019.
  24. Young G.T, Emery E.C., Mooney E.R. et al. Inflammatory and neuropathic pain are rapidly suppressed by peripheral block of hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated ion channels // Pain. 2014. Vol. 155. № 9. P. 1708–1719.
  25. Zhou S.F, Xue C.C., Yu X.Q. et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring // Ther. Drug Monit. 2007. Vol. 29. № 6. P. 687–710.
  26. Yu J, Zhou Z., Tay-Sontheimer J. et al. Risk of clinically relevant pharmacokinetic-based drug-drug interactions with drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration between 2013 and 2016 // Drug. Metab. Dispos. 2018. Vol. 46. № 6. P. 835–845.
  27. Frost C.E., Byon W., Song Y. et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor // Br. J. Clin. Pharmacol. 2015. Vol. 79. № 5. P. 838–846.
  28. Boehringer Ingelheim. Clinical study synopsis for public disclosure. BI trial No.: 1160.101 // [https://trials.boehringer-ingelheim.com/public/trial\\_results\\_documents/1160/1160.101\\_U09-1350-01.pdf](https://trials.boehringer-ingelheim.com/public/trial_results_documents/1160/1160.101_U09-1350-01.pdf).
  29. Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 16. P. 1330–1393.
  30. Moore K.T, Vaidyanathan S, Natarajan J. et al. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function // J. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 54. № 12. P. 1407–1420.
  31. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 5. С. 716–724.
  32. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 8–24.

### Controversial Issues of *Helicobacter pylori* Eradication in Patients Taking Direct Oral Anticoagulants

S.N. Beldiev, PhD, I.V. Yegorova, PhD, A.G. Kononova, PhD, I.V. Medvedeva, PhD, D.Yu. Platonov, MD, PhD, S.V. Kolbasnikov, MD, PhD, Prof.

Tver State Medical University

Contact person: Alla G. Kononova, [allakononova@mail.ru](mailto:allakononova@mail.ru)

*Clarithromycin increases plasma concentrations of direct oral anticoagulants (DOAC), which can contribute to the development of bleeding when clarithromycin is included in Helicobacter pylori eradication regimen in patients taking DOAC. There is an opinion that josamycin has a minimal effect on cytochrome P-450 system and metabolism of other drugs in the liver, and therefore josamycin can be used as a safer alternative to clarithromycin for anti-Helicobacter therapy in patients taking DOAC. The paper discusses the validity of this opinion.*

**Key words:** clarithromycin, josamycin, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, drug interactions, rivaroxaban, apixaban, dabigatran

Организаторы



# 14/04/20

ШКОЛА ПО ПЕДИАТРИИ ПРОФЕССОРА  
ИРИНЫ НИКОЛАЕВНЫ ЗАХАРОВОЙ

## ДИЕТОТЕРАПИЯ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Научный руководитель:**

**Захарова Ирина Николаевна**

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, почетный профессор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

**09:00 – 14:00** Москва, ул. Новый Арбат, 36,  
здание правительства Москвы,  
малый конференц-зал

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

127051, Россия, Москва,  
Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65  
+7 495 699 81 84

[www.medq.ru](http://www.medq.ru)  
[info@medq.ru](mailto:info@medq.ru)



# Международный форум «ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ»

15–17 июня 2020 года

Москва, площадь Европы, 2, гостиница «Рэдиссон Славянская»



## Президент форума

**Починюк Наталья Борисовна**

Ректор Российского государственного социального университета,  
доктор экономических наук

## Председатель научного комитета

**Каганов Борис Самуилович**

Советник ректора Российского государственного социального университета,  
председатель Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, член-корреспондент РАН, профессор

## Председатель организационного комитета

**Виноградова Марина Викторовна**

Директор Научно-исследовательского института перспективных направлений и технологий Российского государственного социального университета,  
доктор экономических наук

## Место проведения

Москва, площадь Европы, 2, гостиница «Рэдиссон Славянская»  
(проезд до станции метро «Киевская»)

## Научная тематика форума

- Питание как ключевой фактор увеличения продолжительности жизни
- Активное долголетие и современные технологии антистарения
- Значение питания в профилактике болезни Альцгеймера
- Вопросы нутригеноетики и значение индивидуального генетического профиля
- Пищевое программирование: концепция и практическое значение
- Питание беременных и кормящих женщин
- Питание здорового и больного ребенка
- Современные методы терапии избыточного веса и ожирения
- Ожирение как фактор преждевременного старения организма
- Метаболический синдром и ожирение: угроза инфаркта и инсульта
- Питание и гормональный статус человека
- Роль питания в предупреждении развития хронических заболеваний
- Персонализированные диетические планы в терапии различных болезней
- Питание при реабилитационно-восстановительной терапии
- Методы нутритивной поддержки в онкологии
- Немедикаментозная профилактика болезней нервной системы
- Расстройства пищевого поведения: нервная анорексия, нервная булимия
- Формирование комфортной среды для пожилых, пациентов с хроническими заболеваниями и функциональными нарушениями
- Диетологические аспекты паллиативной медицины
- Функциональные продукты и напитки в рационе человека
- Инновационные пищевые продукты
- Энотерапия (терапия вином) в восстановительной медицине и медицинской реабилитации
- Спортивное питание и фитнес в повседневной жизни
- Рациональное питание как основной фактор здорового образа жизни

Заявки на участие в научной программе форума необходимо представить в научный комитет в электронном виде по e-mail: [congress@nadn.ru](mailto:congress@nadn.ru) до **1 марта 2020 года**.

## Тезисы

Тезисы должны быть высланы не позднее **1 марта 2020 года** через сайт [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru) (правила оформления и загрузки тезисов размещены на сайте).

Стоимость публикации тезисов: 700 руб.

Из тезисов, поданных в оргкомитет до **1 марта 2020 года**, научным комитетом будут выбраны материалы для включения в научную программу в форме доклада.

## Выставка

Выставка Health&Nutrition собирает вместе производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- аквавита
- фитнес-оборудование

## Формы регистрации для аудитории форума

### Пакет «Участник» – 3 000 рублей

(для членов Национального общества диетологов – 2 000 рублей)

- Публикация тезисов (не более 2)
- Именной бейдж для прохода в залы заседания форума
- Комплект официальных материалов форума
- Материалы форума и медицинская литература
- Сертификат участника форума
- Участие в приветственном фуршете в честь открытия форума
- Именное приглашение на форум

### Пакет «Посетитель» – 1 000 рублей

- Именной бейдж для прохода в залы заседания форума
- Мини-программа форума
- Электронный сертификат участника форума
- Именное приглашение на форум

**Online-оплата регистрационного взноса** с помощью банковской карты на сайте: <http://www.congress-pitanie.ru>

### Наличный расчет

Оплата регистрационного и членских взносов от физических лиц возможна при регистрации на форуме.

## Дополнительная информация

### Оплата регистрационного взноса

#### и тезисов

ООО «Медицинское

Маркетинговое Агентство»

*Шамова Елена*

Телефон: +7 (495) 139-8070

E-mail: [dietology@mm-agency.ru](mailto:dietology@mm-agency.ru)

### Участие компаний в выставке и научной программе

*Захаров Сергей Валентинович*

E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru)

телефон: +7 (925) 839-6397

*Макарова Татьяна Владимировна*

E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru)

Телефон: +7 (495) 517-7055

*Соловьева Татьяна Викторовна*

E-mail: [dietology@mm-agency.ru](mailto:dietology@mm-agency.ru)

Телефон: +7 (968) 916-9537

## Технический организатор



## Генеральный информационный спонсор



[www.phdynasty.ru](http://www.phdynasty.ru)

# РЕБАГИТ®

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ<sup>1,2,3</sup>



Ребагит® 90 – больше эффект от лечения<sup>5</sup>



лечение на 10 %  
дешевле<sup>4</sup>



выше  
приверженность  
к терапии<sup>5</sup>



курс на месяц  
в одной упаковке

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.  
Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15 · info@promedcs.ru · www.promedcs.ru

1. Jaafar M. et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Despepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. 2018; 63: 1250-60.
2. Terano A. et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastroenterol. 2007 Aug; 42(8): 690-3.

3. Zhang S. et al. Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. 2013 Jul; 58(7): 1991-2000.
4. По сравнению с упаковкой Ребагита 100мг №30 по данным сайта Apteka.ru за 08.2019.
5. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Потребительские свойства упаковки как промежуточный фактор лекарственного комплаенса. Фундаментальные исследования. 2013; 3: 189-192.

РУ №ЛП-001831



РЕКЛАМА

Информация для медицинских и фармацевтических работников

# Альфазокс

Раствор для приема внутрь  
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота  
Хондроитина сульфат  
Полоксамер 407



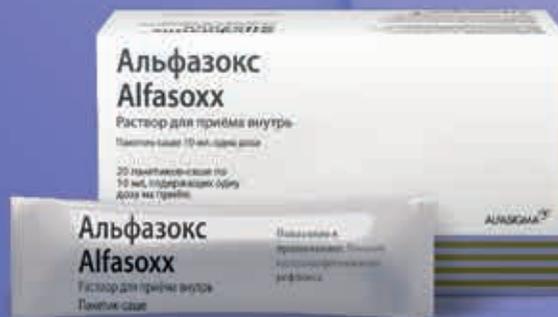
Защита там, где  
это необходимо

## SMART\* – РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ\*\*

Принципиально новый продукт для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого направлено на защиту и восстановление<sup>1</sup> слизистой пищевода

Способствует:

-  заживлению и восстановлению<sup>1</sup>
-  снижению воспаления<sup>1</sup>
-  устранению симптомов<sup>1</sup>



### 1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬФАЗОКС. Раствор для приема внутрь.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 19 ноября 2018 года № РЗН 2017/5664.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Афарм С.р.л.», Виа Рома, 26 – 28041 Арона (НО), Италия. СОСТАВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ: Раствор для приема внутрь Альфазокс, Пакетики – саше 10 мл, в упаковке 20 пакетиков – саше. ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ: Медицинское изделие Альфазокс действует механически, обеспечивая быстрое устранение симптомов, обусловленных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо не кислотный (смешанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой пищевода. Выраженность симптомов ГЭРБ часто усиливается в положении на спине, поэтому состояние пациентов ухудшается в ночное время. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя ее защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Альфазокс способствует снижению воспаления и заживлению эрозий слизистой при эзофагитах и гастродуоденитах. ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение гастроэзофагеального рефлюкса. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭР сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиенты: натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, скилитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакету (10 мл) после основных приемов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °С до +30 °С. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфасigma Рус» 125009 г. Москва, Тверская ул., 22/2 корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

\* SMART (англ.) – умное. \*\* ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.