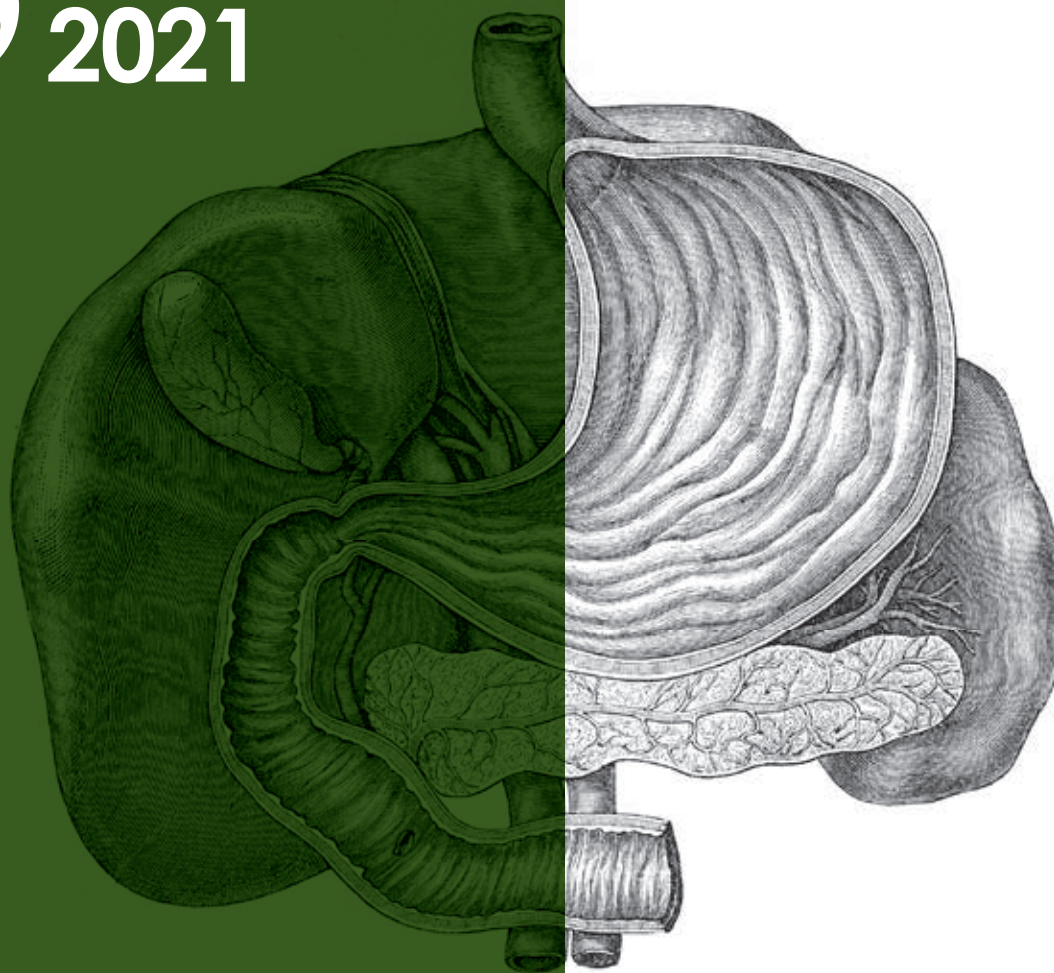


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **28** ТОМ 17
2021



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №3

Интервью, приуроченное
к 85-летию юбилею
профессора
А.И. ПАРФЕНОВА

6

Коррекция
дислипидемии
у пациентов
с хроническими
заболеваниями печени

36

Дистанционные методы
консультирования
в период
коронавирусных
ограничений

86



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

СТЕЛАРА®: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО

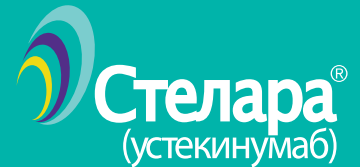
МОЛЕКУЛА УСТЕКИНУМАБ:

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ИЛ12/23, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БЛОКИРОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА.¹

- **Быстрое наступление эффекта:** уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1 неделе терапии при болезни Крона² и уменьшение частоты дефекаций и крови в стуле уже на 2 неделе терапии при язвенном колите³
- **Долгосрочная эффективность:** 3 из 4-х пациентов сохраняют ремиссию в течение не менее 3-х лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2-х лет при язвенном колите⁵
- **Благоприятный профиль безопасности:** профиль переносимости устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулеза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия⁶
- **Сочетание эффективности и безопасности:** самая высокая выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии - более 70% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷



1. Brand S. Gut. 2009;58:1152-67. 2. Neurath MF. Nat Med. 2007;13:26-8 3. Benson et al. mAbs 2011;3:535-45
 2. Sandborn W.J. et al. 2017 WCOG poster abstract P2145
 3. Sands B.E. et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology, October 2019 – Volume 114 – Issue – p S404
 4. Hanauer S. et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue 1, January 2020, p. 23-32
 5. Sands B.E. et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-failure, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension. TU1885
 7. Click B., Regueiro M., Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease 2019, 1: 1-11.
 8. Ko Y. et al. Presentation at ECCO 2020; P361



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА ЛП-005728

Перед применением ознакомиться с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Стелара (устекинумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** Болезнь Крона. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для: *индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни.* У взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Болезнь Крона и язвенный колит. Дозы. Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения иницирующей дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствор для подкожного введения. Информация о последующем введении препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Способ применения.** Препарат Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

ТАБЛИЦА 1: ИНИЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)*

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

* Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)

Побочное действие.

Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны психики	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Орофарингеальная боль, заложенность носа
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Эритема
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения реакции в месте введения (в том числе, кровотечения, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения

Опыт пострегистрационного применения.

Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек)
Инфекции и инвазии	Инфекции нижних отделов дыхательных путей
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аллергический альвеолит, зонофильная пневмония
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Пустулезный псориаз, эритродермический псориаз, лейкоцитокластический васкулит

ТАБЛИЦА 3: ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ СООБЩЕНИЯ

Особые указания. **Инфекции.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. **Иммосупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (в-мержаттопирином, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. **Иммуноterapia.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена.

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 28. 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)

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-Петербурге)*
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-Петербурге)*
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, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 28. 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)

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, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, 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. ИЛЫНА, 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. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, 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, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, 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. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

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 Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

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, M.A. FROLOV

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. CHERMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте 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.

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

Print run of 20 000 copies. Published 4 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.

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.

'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

60 лет в профессии: Асфольду Ивановичу ПАРФЕНОВУ – 85! 6

Клинические исследования

Е.В. БАУЛО, Н.И. БЕЛОСТОЦКИЙ, О.В. АХМАДУЛЛИНА,
С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, А.И. ПАРФЕНОВ
Влияние цитопротектора ребамипида
на активность дисахаридаз у больных энтеропатией
с нарушением мембранного пищеварения 10

В.Л. КОРОБКА, В.Д. ПАСЕЧНИКОВ,
Р.В. КОРОБКА, А.М. ШАПОВАЛОВ
Неселективные β-блокаторы при циррозе печени:
эффект «терапевтического окна» и выживаемость пациентов 16

И.А. АРГУНОВА
Лекарственные поражения печени как осложнение
терапии гестагенами при невынашивании беременности 24

Клиническая эффективность

И.В. КОЗЛОВА, Е.А. ЛАПТЕВА, А.П. БЫКОВА, А.Л. ПАХОМОВА
Подходы к коррекции кишечных нарушений
при неалкогольном стеатогепатите 30

Обзор

Ю.Г. САНДЛЕР, Е.В. ВИННИЦКАЯ
Гиполипидемическая терапия у пациентов с хроническими
заболеваниями печени: что нужно знать гастроэнтерологу 36

М.Д. АРДАТСКАЯ
Роль пищевых волокон в коррекции нарушений
микробиоценоза кишечника на фоне антибактериальной
терапии 46

А.О. БУЕВЕРОВ, П.О. БОГОМОЛОВ, В.Е. СЮТКИН
Факторы риска и скрининг гепатоцеллюлярного рака
после эрадикации вируса гепатита С 54

Э.Р. ВАЛИТОВА, Т.И. ЯНОВА, В.В. ПОЛЯКОВА,
О.И. БЕРЕЗИНА, Н.А. БОДУНОВА, Д.С. БОРДИН
Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии 62

Лекции для врачей

Е.А. ДУБЦОВА, Л.В. ВИНОКУРОВА
Некоторые аспекты дифференциальной диагностики
и лечения болевого синдрома при хроническом панкреатите 72

Л.Д. ФИРСОВА, Н.А. БОДУНОВА, Н.В. РОМАШКИНА
Особенности психической сферы пациентов с ожирением
до и после бариатрической операции 80

В.И. МОРДАСОВА, Д.В. КОПЫЛОВА,
И.С. ПОДСТАВКИНА, Э.В. СОКОЛЬЦОВ
Особенности оказания медицинской помощи пациентам
с воспалительными заболеваниями кишечника
в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 86

Contents

People. Events. Dates

60 Years in the Profession: Asfold Ivanovich PARFENOV – 85!

Clinical Studies

E.V. BAULO, N.I. BELOSTOTSKY, O.V. AKHMADULLINA,
S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, A.I. PARFENOV
The Effect of the Cytoprotector Rebamipid
on the Activity of Disaccharidases in Patients with Enteropathy
with Impaired Membrane Digestion

V.L. KOROBKA, V.D. PASECHNIKOV,
R.V. KOROBKA, A.M. SHAPOVALOV
Non-Selective Beta-Blockers in Liver Cirrhosis:
The Effect of the "Therapeutic Window" and Patient Survival

I.A. ARGUNOVA
Drug-Induced Liver Injuries as a Complication
of Therapy Gestagens for Miscarriage

Clinical Efficacy

I.V. KOZLOVA, E.A. LAPTEVA, A.P. BYKOVA, A.L. PAKHOMOVA
Some Approaches to the Therapy of Changes in Intestinal
Microbiocenosis in Non-Alcoholic Steatohepatitis

Review

Yu.G. SANDLER, E.V. VINNITSKAYA
Hypolipidemic Therapy in Patients with Chronic Liver Diseases:
What Should a Gastroenterologist Know

M.D. ARDATSKAYA
Role of Dietary Fiber in the Correction
Gut Microbiocenosis Disorders Against the Background
of Antibacterial Therapy

A.O. BUEVEROV, P.O. BOGOMOLOV, V.E. SYUTKIN
Risk Factors and Hepatocellular Cancer Screening
After Hepatitis C Virus Eradication

E.R. VALITOVA, T.I. YANOVA, V.V. POLYAKOVA,
O.I. BEREZINA, N.A. BODUNOVA, D.S. BORDIN
Modern Views on Ethyopathogenesis and Achalasia Treatment

Clinical Lectures

E.A. DUBTSOVA, L.V. VINOKUROVA
Some Aspects of Differential Diagnosis and Treatment
of Pain Syndrome in Chronic Pancreatitis

L.D. FIRSOVA, N.A. BODUNOVA, N.V. ROMASHKINA
Features of Mental Sphere of Patients with Obesity Before
and After Bariatric Surgery

V.I. MORDASOVA, D.V. KOPYLOVA,
I.S. PODSTAVKINA, E.V. SOKOLTSOV
Features of Providing Medical Care to Patients with IBD
in the Context of a Pandemic of the New Coronavirus Infection
COVID-19 in the Voronezh Region

НОВИНКА

ОДЕСТОН ФОРТЕ

В 2 РАЗА СИЛЬНЕЕ*



*по сравнению с Одестон 200 мг

РУ №015046/01

1 УВЕЛИЧИВАЕТ
ОБРАЗОВАНИЕ
И ВЫДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧИ,
не стимулируя
моторику
желчного пузыря^{2,3}

2 ОКАЗЫВАЕТ
СЕЛЕКТИВНОЕ
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ,
направленное только
на желчевыводящие пути¹

3 УМЕНЬШАЕТ
ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ,
предупреждает
кристаллизацию
холестерина
и образование
желчных камней¹



Отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА



Курс лечения
2 НЕДЕЛИ



Принимать
ЗА 30 МИНУТ
ДО ЕДЫ



1
ТАБЛЕТКА



3
3 раза
В ДЕНЬ



С 18 ЛЕТ

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОДЕСТОН ФОРТЕ. Регистрационный номер ЛП-006072.

2. Мишушкин О. Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – №. 1. – С. 11-14.

3. Пчелинцев М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: причины, симптомы, медикаментозное лечение //Врач. – 2012. – №. 3. – С. 58-58.

Реклама



60 лет в профессии: Асфольду Ивановичу ПАРФЕНОВУ – 85!

Болезни тонкой кишки считаются одними из самых сложных в клинике внутренних болезней как с точки зрения диагностики, так и лечения, а функциональные болезни кишечника – самыми распространенными среди населения. К воспалительным заболеваниям кишечника относят два тяжелых аутоиммунных заболевания – болезнь Крона и язвенный колит. По тяжести течения, частоте осложнений и летальности эти хронические болезни занимают первые позиции в структуре заболеваний органов пищеварения.

Сегодняшний гость нашего журнала – Асфольд Иванович ПАРФЕНОВ, видный отечественный гастроэнтеролог, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии кишечника ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ».

3 августа 2021 г. Асфольду Ивановичу исполнилось 85 лет. Редакция журнала «Эффективная фармакотерапия» сердечно поздравляет юбиляра со знаковой датой, желает крепкого здоровья и новых свершений в научно-практической и педагогической деятельности!

Уважаемый Асфольд Иванович! Ваше имя знакому каждому гастроэнтерологу страны. Если совершить небольшой экскурс в прошлое, с чего все начиналось? Как вы пришли в профессию?



Асфольд Иванович Парфенов

Асфольд Иванович – автор более 700 научных трудов, в том числе руководств для врачей «Болезни кишечника» (2000), «Энтерология» (2002, 2009), «Болезни илеоцекальной области» (2005), монографий «Целиакия» (2007) и «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (2019). Асфольдом Ивановичем впервые описаны такие нозологические формы, как хронический иерсиниозный илеит, хологенная диарея, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, инволютивная мальдигестия и энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Многочисленные достижения А.И. Парфенова дважды отмечены премиями Правительства г. Москвы. У Асфольда Ивановича 2021 год ознаменован двойной знаковой датой: 85-летний юбилей и 60 лет врачебной практики, из которых 25 лет отданы службе в армии, в том числе десять лет на Камчатке, и 35 лет – работе в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (ЦНИИГ)/Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова (МКНЦ им. А.С. Логинова).

– Оглядываясь назад, я вспоминаю знаковый эпизод, который произошел со мной в детстве. В возрасте четырех лет я тяжело заболел крупозной пневмонией. Меня спасла участковый врач Вера Васильевна МЕДВЕДЕВА, которая и напроначала моей маме выучить меня на врача.

Сыграли свою роль и домашнее воспитание, и школьные учителя, и чтение книг, которое было основным занятием и развлечением в трудные послевоенные годы. Общение со слушателем Военно-морской медицинской академии (ВММА) и его завораживающие рассказы об атмо-



Актуальное интервью

сфере этого учебного заведения послужили решающим толчком в выборе моей *alma mater*. Неформальное общение профессоров ВММА с курсантами и обучение, во многом сохранившее традиции воспитания русских офицеров, внесли существенную лепту в формирование меня как личности и заложили основу характера врача. Нас обучали такие именитые профессора, как фармаколог Николай Васильевич ЛАЗАРЕВ и патолог Соломон Самуилович ВАЙЛЬ, которые помимо учебной программы уделяли особое внимание воспитанию в нас людей высокой нравственности и культуры.

Как происходил процесс формирования вас как клинициста, углубленно занимавшегося проблемами заболеваний кишечника? Кто из ведущих российских ученых оказал наибольшее влияние на формирование ваших профессиональных взглядов?

– Научой я начал заниматься уже на втором курсе на кафедре госпитальной хирургии под руководством преподавателя кафедры профессора Сергея Дмитриевича ПОПОВА, участвовал в экспериментах на животных и анализе отдаленных результатов хирургического лечения заболеваний желчевыводящих путей, за что получил две первые премии. В 1961 г. по окончании академии я был направлен на Тихоокеанский флот – в Камчатскую военную флотилию, где начал врачебную деятельность в должности начальника медицинской службы аварийно-спасательного судна. После перевода в военно-морской госпиталь я начал погружаться в проблемы гастроэнтерологии и под руководством известных клиницистов профессоров Федора Ивановича КОМАРОВА и Цезаря Генриховича МАСЕВИЧА защитил кандидатскую диссертацию. Круг моих научных интересов был сосредоточен на изучении клини-

ко-морфологических параллелей желудка и толстой кишки: я пользовался методикой аспирационной биопсии, освоил гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки этих органов. Особую роль в становлении меня как ученого сыграл выдающийся физиолог нашего времени академик Александр Михайлович УГОЛЕВ, открывший мембранное пищеварение и создавший новую парадигму пищеварения. С Александром Михайловичем я познакомился в начале 1970-х гг. Уже работая в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, я под руководством А.М. Уголева и Александра Александровича ЖГУНА исследовал клинические проблемы, связанные с нарушением кишечного пищеварения и всасывания в тонкой кишке (ТК). Результаты были оформлены в виде докторской диссертации. Далее свой трудовой путь я продолжил в Центральном НИИ гастроэнтерологии, куда меня пригласил академик Анатолий Сергеевич ЛОГИНОВ.

Вы возглавили отдел патологии тонкой кишки Центрального НИИ гастроэнтерологии в 1987 г. А каким основным направлением вы отдавали и отдаете предпочтение в своей научной деятельности в этом учреждении?

– Да, в 1987 г. я возглавил отделение патологии тонкой кишки ЦНИИГ, в котором много лет работали известные энтерологи профессора Мария Алексеевна ВИНОГРАДОВА, Наталия Ивановна ЕКИСЕНИНА и Жанна Михайловна ЮХВИДОВА. В те годы в энтерологии преобладали диагнозы «энтерит», «колит» и «энтероколит», не отвечавшие требованиям времени. Целиакия и другие болезни ТК были мало кому известны. Неизвестны были практическому врачу и функциональные болезни кишечника: синдром раздраженного кишечника (СРК) и др. Поэтому мы поставили перед собой задачу изме-

нить представления о патологии кишечника. Эта задача решалась нами совместно с профессорами НИИ проктологии Михаилом Хононовичем ЛЕВИТАНОМ, Игорем Львовичем ХАЛИФОМ, профессором Анной Романовной ЗЛАТКИНОЙ и др. Была научно доказана невоспалительная природа СРК, показана роль кишечных инфекций в формировании постинфекционного СРК. Совместно со специалистами ЦНИИГ д.м.н. Ларисой Матисовичей КРУМС и профессором Леонидом Иосифовичем АРУИНОМ мы подробно описали клиническую картину целиакии и ее разнообразные аутоиммунные внекишечные проявления. Было показано, что это заболевание не ограничивается педиатрической популяцией, а достаточно распространено и среди взрослых.

Асфольд Иванович, вы уделяете большое внимание обучению начинающих специалистов. Расскажите, пожалуйста, о вашей книге «Энтерология». За это руководство в 2014 г. вы получили премию Правительства Москвы.

– Впервые руководство для врачей «Энтерология» я выпустил в 2002 г., а в 2009 г. книга была переиздана. По инициативе директора МКНЦ им. А.С. Логинова, члена-корреспондента РАН, профессора Игоря Евгеньевича ХАТЬКОВА в 2014 г. мы представили эту книгу на соискание премии города Москвы в области медицины.

Наука и медицина не стоят на месте, с течением времени знания ощутимо устаревают. В 2019 г. была опубликована моя монография «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения». В книге изложены современные сведения об ультраструктуре щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки, физиологии и патофизиологии мембранного пищеварения, описаны синдромы нарушений полостного, мембранного пищеварения



Актуальное интервью

и всасывания, методы их диагностики и лечения. В отдельной главе представлена энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) как самостоятельная нозологическая форма. ЭНМП охватывает проблемы, связанные с ферментативной недостаточностью и проницаемостью слизистой оболочки ТК. Сейчас я работаю над вторым изданием этой монографии.

У вас много учеников. Кем бы вы могли особенно гордиться и почему?

– Я горжусь всеми моими учениками и сегодня называю себя «диссертационным дедушкой», так как среди моих сотрудников есть доктор наук, ученики которых уже тоже успешно защитили диссертации. Особо хочу выделить д.м.н. Елену Анатольевну САБЕЛЬНИКОВУ – ведущего специалиста в области целиакии взрослых. Сейчас Елена Анатольевна – заместитель директора нашего МКНЦ им. А.С. Логинова по науке. Другой моей любимой ученицей я считаю д.м.н. Ирину Николаевну РУЧКИНУ, которая последовательно защитила кандидатскую и докторскую диссертации по СРК и впервые описала постинфекционный СРК. Результаты ее научно-исследовательской работы имеют сейчас особенно высокое прикладное значение в условиях широкого распространения СРК-подобного постковидного синдрома, который включает серьезные функциональные и морфологические нарушения кишечника.

А какова современная структура отдела патологии кишечника, которым вы заведуете? По каким основным направлениям ведется научно-исследовательская работа в подведомственном вам отделе и какие научные вопросы сегодня остаются открытыми?

– На сегодняшний день отдел патологии кишечника МКНЦ им.

А.С. Логинова состоит из отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), отделения невоспалительной патологии кишечника и лаборатории функциональных нарушений кишечника. Отделением ВЗК руководит талантливый врач-исследователь, профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ. Круг его научных интересов включает исследование эффективности и безопасности мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МСК) в терапии ВЗК. Результаты его научной работы подтверждают сопоставимую эффективность МСК и генно-инженерных противовоспалительных препаратов (ГИБП), которые внесли существенный вклад в стратегию ведения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Недостаток ГИБП – их высокая стоимость. Олег Владимирович внедрил гибридный метод применения этих препаратов – использование в комбинации с МСК в фазе поддержания ремиссии. На современном этапе в терапии ВЗК реализуется принцип T2T (treat to target), причем целью терапии является достижение морфологической ремиссии в виде трансмурального заживления, подтверждаемого при морфологическом исследовании биоптата. Хочу подчеркнуть, что лечение ВЗК – это лечение долгой в жизнь. Анаит Фахрадовна БАБАЯН, ученица Олега Владимировича, показала, что только 30% больных строго следуют предписанным врачами схемам лечения. Результаты этой работы высветили неудовлетворенную потребность в обучении врачей первичного звена мотивировать пациентов неукоснительно следовать врачебным назначениям и не нарушать режим применения лекарственных препаратов. А для этого важна достаточная осведомленность врачей о патологии, по поводу которой они дают общие рекомендации и назначают препараты. Здесь опять-таки

возникает вопрос об эффективности непрерывного медицинского обучения и повышении заинтересованности врачей в освоении современных достижений медицинской науки. В отделении невоспалительной патологии кишечника, возглавляемом моей ученицей к.м.н. Светланой Владимировной БЫКОВОЙ, мы, следуя мечтам академика А.М. Уголева, продолжаем исследования ферментов ТК. Это направление гастроэнтерологии одно из самых сложных, так как само предназначение ТК и ее большая протяженность усложняют любые исследования. И даже фиброэнтоскопия и капсульная эндоскопия не дают ответов на все вопросы. На сегодняшний день нам удается контролировать около десяти ферментов. Биохимическое исследование их осуществляет д.м.н. Николай Игоревич БЕЛОСТОЦКИЙ – верный последователь А.М. Уголева. Результаты наших последних разработок показали, что у 80% пациентов с СРК наблюдаются нарушения в работе мембранных ферментов. Эти результаты заставляют задуматься, что первично в патогенезе СРК – психоэмоциональные нарушения или нарушения мембранного пищеварения? Возможно, пресловутые психоэмоциональные расстройства возникают из-за непереносимости тех или иных продуктов, а нарушения моторики, характерные для СРК, – это вторичные нарушения. Поэтому на данном этапе мы склонны полагать, что первопричиной ЭНМП может быть повышенная проницаемость ТК. С этих позиций лечение подобных нарушений должно зиждиться на восстановлении ультраструктуры и утраченных функций слизистой оболочки ТК. Поэтому в терапии ЭНМП перспективны цитопротекторы и пробиотики, особенно сорбирующие. Цитопротектор ребамипид продемонстрировал многократное повышение уров-



Актуальное интервью

ня ферментов ТК и высокую эффективность в лечении пациентов с ЭНМП. Результаты научно-исследовательской работы моих учениц к.м.н. Нины Александровны ФАДЕЕВОЙ, Сарии Романовны ДБАР и Елены Васильевны БАУЛО показали эффективность пробиотиков и ребамипида в устранении лактазной и других видов дисахаридной недостаточности. А работа к.м.н. Ольги Валентиновны АХМАДУЛЛИНОЙ послужила началом нового этапа в лечении целиакии цитопротекторами, так как безглютеновая диета не дает возможности полностью восстановить активность мембранных ферментов ТК.

Асфольд Иванович, вы обосновали нарушение мембранного пищеварения и энтеропатию в целом как первопричину ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. Какие этиологические факторы приводят к этим нарушениям в тонкой кишке?

– Из этиологических факторов, повреждающих ТК, я выделяю часто неоправданное применение антибиотиков, которые не только убивают патогенные микроорганизмы, но и повреждают энтероциты. Вторым по значимости фактором повреждения мембранного пищеварения я считаю применение нестероидных противовоспалительных препаратов и некоторых других препаратов, а третьим – некоторые пищевые добавки, используемые в пищевой промышленности. Стрессы также вносят свой вклад в нарушение вегетативной регуляции кишечника.

При ЭНМП страдает не только мембранное пищеварение, но также увеличивается проницаемость слизистой оболочки ТК. Кишечник становится «дырявым». Этот феномен в 2001 г. в своей диссертационной работе «Барьерная функция тонкой кишки при целиакии и синдро-

ме раздраженного кишечника» обнаружила моя ученица к.м.н. Светлана Александровна САФОНОВА. В англоязычной литературе термин «дырявый кишечник» (leaky gut) широко распространен, и многие зарубежные исследователи энтеропатию, характеризующуюся повышенной проницаемостью СОТК, также считают первопричиной ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний, целиакии, диабета первого типа и эндокринных нарушений.

В последние годы на фармацевтическом рынке появились новые ГИБП для терапии ВЗК. Могут ли эти лекарственные средства изменять естественное течение этой трудной патологии?

– Действительно, ГИБП внесли существенный вклад в стратегию ведения пациентов с такой тяжелой воспалительной патологией кишечника, как язвенный колит и болезнь Крона. Но, как известно, вылечить пациентов с этими ВЗК невозможно, однако вполне реально добиться длительных ремиссий, в поддержании которых важное значение имеет четкое следование назначенной врачом схемы терапии. Недостатком ГИБП является их высокая стоимость. Поэтому, как я уже упоминал, хорошим решением является гибридный метод применения ГИБП и МСК.

Как бы вы определили основные направления в гастроэнтерологии, которым стоит следовать медицинскому сообществу для улучшения диагностики и лечения заболеваний кишечника?

– Прежде всего важно научить врача клиническому мышлению. Это первостепенная задача высшей медицинской школы. А для этого необходимо понимание фундаментальных механизмов развития болезни, ее этиотропной связи с факторами внешней и внутренней среды организма.

Другим важным аспектом я считаю развитие и совершенствование способов управления иммунной системой. В последние годы достигнуты огромные успехи в разработке ГИБП, которые демонстрируют особенно впечатляющие результаты в онкологии: мы видим, как под их воздействием эффективно рассасываются опухоли. Больше достижений мы ожидаем и в лечении аутоиммунных ВЗК. Необходима разработка четких режимов терапии ВЗК, применения ГИБП в фазе ремиссии, совершенствования маркеров для прогнозирования риска обострения и своевременного его предупреждения. Также очень важно научиться управлять микробиомом кишечника. Здесь огромное поле для исследований, ведь микроорганизмы обладают разными свойствами: одни могут улучшать настроение, другие, напротив, вызывать тревогу и т.д. Например, есть микроорганизмы, способные снижать и повышать артериальное давление. Большой вклад в изучение влияния микробиома на организм человека внес недавно ушедший от нас профессор Борис Аркадьевич ШЕНДЕРОВ. В своей монографии «Клиническая микробная экология» Борис Аркадьевич еще в 1990 г. обосновал концепцию нарушения симбиотических микробиоценозов под влиянием различных химических, физических и биологических факторов и показал, что именно эти нарушения являются первичными в запуске патогенеза большинства соматических и метаболических болезней человека. При ЭНМП и повышенной проницаемости ТК продукты метаболизма различных патогенов попадают в гуморальную среду и действительно могут являться триггерами развития различной патологии. Поэтому я вижу большое будущее за пробиотиками, так как именно они могут изменять кишечный микробиом. ☺



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Научно-
исследовательский
институт организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Влияние цитопротектора ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения

Е.В. Бауло¹, Н.И. Белостоцкий, д.м.н.¹, О.В. Ахмадуллина, к.м.н.¹,
С.В. Быкова, к.м.н.^{1,2}, Е.А. Сабельникова, д.м.н.¹,
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Асфольд Иванович Парфенов, asfold@mail.ru

Для цитирования: Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В. и др. Влияние цитопротектора ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-10-14

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) – это новая нозологическая форма патологии тонкой кишки, основу которой составляет снижение активности карбогидраз тонкой кишки. Клиническая картина ЭНМП очень схожа с синдромом раздраженного кишечника, но отличается этиотропной связью симптомов с непереносимостью продуктов, содержащих много ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов. Основу лечения данной патологии составляет диета FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), однако данная терапия позволяет лишь уменьшить нагрузку на ферментативно-транспортные комплексы, а не восстановить их. Новым направлением в лечении пациентов с ЭНМП является предложенная нами система восстановления активности ферментов слизистой тонкой кишки под воздействием цитопротектора ребамипида. Применение ребамипида в комплексной терапии ЭНМП способствует повышению активности карбогидраз тонкой кишки и уменьшению симптомов, связанных с непереносимостью короткоцепочечных углеводов FODMAP. Стойкий положительный эффект препарата наблюдался на протяжении восьми недель у пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг/день. Данная схема лечения способствует улучшению переносимости пищевых углеводсодержащих продуктов, уменьшению метеоризма, болевого синдрома, а также нормализации стула.

Ключевые слова: ребамипид, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, карбогидразы, дисахаридазная недостаточность, FODMAP-диета

В 60-х гг. XX в. выдающимся отечественным физиологом А.М. Уголевым была предложена новая парадигма пищеварения, согласно которой пищевые вещества в тонкой кишке (ТК) усваиваются последовательно в процессе полостного, мембранного пищеварения и всасывания. Мембранное пищеварение, открытое А.М. Уголевым в 1958 г., играет в этом пищеварительном конвейере ключевую роль, обеспечивая высокую скорость гидролиза нутриентов благодаря строго направленному расположению активных энзимных центров в апикальной мембране щеточной

каймы энтероцитов. В отличие от внутриклеточного мембранного гидролиза имеет неоспоримые преимущества, поскольку его скорость не лимитирована фаго- и пиноцитозом и сопряжена с транспортными системами мембраны. Нарушение пищеварения может происходить на уровне полостного и мембранного гидролиза пищевых веществ. Причинами недостаточности полостного пищеварения являются болезни желудка (гастрогенная мальдигестия), поджелудочной железы (панкреатогенная мальдигестия) и гепатобилиарной системы (хологенная мальдигестия).



ствия). Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях ТК. Вследствие дистрофии и атрофии ее слизистой оболочки снижается способность энтероцитов адсорбировать на апикальной мембране полостные ферменты и, что особенно важно, синтезировать собственные пептидазы, липазы и карбогидразы, обеспечивающие строго специализированный окончательный этап гидролитического расщепления короткоцепочечных нутриентов до мономеров, доступных всасыванию [1].

Нарушение мембранного пищеварения легло в основу предложенной нами новой нозологической формы патологии ТК – энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) [2]. ЭНМП может быть врожденной (первичной), которая встречается у 1-2% населения, и приобретенной (вторичной). Вторичная ЭНМП наблюдается примерно у 20% взрослого населения и связана с факторами, повреждающими слизистую оболочку тонкой кишки (СОТК). К ним относятся острые кишечные инфекции, целиакия и другие воспалительные заболевания кишечника, медикаментозная терапия антибиотиками, негормональными противовоспалительными препаратами, влияние некоторых пищевых добавок и т.д. [3].

Клиническая картина ЭНМП схожа с таковой при синдроме раздраженного кишечника (СРК), но отличается этиотропной связью симптомов с непереносимостью пищевых продуктов, содержащих много ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols). Появление симптомов объясняется ферментацией указанных углеводов кишечной микробной флорой. В результате появляются метеоризм, дискомфорт, боли в животе и послабления стула. Эти симптомы особенно выражены у лиц с висцеральной гиперчувствительностью, у пациентов с СРК и другими функциональными заболеваниями кишечника [4].

В лечении ЭНМП большое значение имеет диета с низким содержанием FODMAP. Положительный клинический эффект этой диеты объясняется уменьшением нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу пищеварительно-транспортного конвейера (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз [5-7].

Новым направлением в лечении пациентов с ЭНМП является предложенная нами система восстановления активности ферментов СОТК с помощью цитопротектора ребамипида. Ребамипид является производным аминокислоты 2-(1Н)-хинолинона. А. Taghawi и соавт. обнаружили один из молекулярных механизмов действия ребамипида – увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) и его рецепторов как в нормальной, так и изъязвленной слизистой

оболочке желудка крыс [8]. Ребамипид стимулирует синтез простагландинов E2 и I2, подавляет свободно-радикальное окисление тканей и реакцию нейтрофилов. Он активирует в эпителии гены факторов роста и стимулирует экспрессию TGFβ EGF, HFG, FGF, IGF1, IL-2, чем способствует пролиферации эпителия и эндотелия микросудов [9]. В настоящее время ребамипид как цитопротектор применяют для лечения атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* [10], язвенного колита [11]. Его применяют также в ревматологии и офтальмологии [12].

В Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова выполнено пилотное исследование [13], посвященное влиянию ребамипида на активность дисахаридаз СОТК. Ребамипид (ребагит) получали 13 пациентов с ЭНМП по 300 мг/день в течение 12 недель. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у девяти больных, метеоризм уменьшился у семи пациентов, у трех прекратился. Боли и дискомфорт в животе уменьшились у восьми пациентов, прекратились у трех. Нарушения стула уменьшились у шести пациентов, прекратились у четырех. Активность мальтазы возросла на 64% ($p = 0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p = 0,016$), сахаразы – на 97% ($p = 0,0041$). Достоверность полученных результатов оценивали с использованием парного теста Вилкоксона. Было установлено, что ребамипид повышает активность дисахаридаз в СОТК на 60-80% постепенно, что очень важно, устраняет основные «кишечные» симптомы (метеоризм, боли в животе и нарушения стула).

Цель исследования – установить временной интервал, необходимый для устойчивого проявления терапевтического эффекта ребамипида.

Материал и методы

В исследование были включены 36 пациентов с ЭНМП в возрасте от 18 до 50 лет (11 мужчин и 25 женщин). В таблице 1 показаны основные клинические симптомы больных.

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у пациентов

Симптомы	Частота симптомов у пациентов		
	до лечения (n = 36)	после четырех недель лечения (n = 36)	после восьми недель лечения (n = 10)
Диарея	34	16	2
Боль в животе	32	15	5
Метеоризм	34	27	3
Непереносимость продуктов, содержащих углеводы	32	15	2
Непереносимость крахмала	30	8	0
Непереносимость сахара	31	26	2
Непереносимость молока	23	6	4



Таблица 2. Активность дисахаридаз в СОТК здоровых людей (n = 120), усл. ед.

Фермент	M	SD	M ± 2SD
Мальтаза	2436	796	844–4028
Глюкоамилаза	822	332	158–1486
Сахараза	475	201	73–876
Лактаза	188	86	16–360

Таблица 3. Активность дисахаридаз у больных с ЭНМП (n = 36)

Фермент	Среднее значение активности фермента	Количество пациентов со сниженной активностью, %	Количество пациентов
Глюкоамилаза	92 ± 60	100,0	36
Мальтаза	552 ± 477	86,0	31
Сахараза	43 ± 38	88,8	32
Лактаза	11 ± 6	77,7	28

Таблица 4. Активность карбогидраз в СОТК у пациентов с ЭНМП в зависимости от длительности терапии ребамипидом, нг глюкозы/мг ткани × мин

Фермент	До лечения	После четырех недель лечения	После восьми недель лечения
Глюкоамилаза	92 ± 60	220 ± 170	480 ± 325
Мальтаза	552 ± 477	882 ± 700	1340 ± 820
Сахараза	43 ± 38	77 ± 53	120 ± 67
Лактаза	11 ± 6	16 ± 10	25 ± 15

с опорожнением кишечника, но и с употреблением в пищу короткоцепочечных углеводов, содержащихся в молоке (лактоза), фруктах (сахара, мальтоза) и картофельном крахмале. При сборе анамнеза уточняли возможные причины начала болезни, связанные с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, как, например, перенесенные острые кишечные инфекции, прием антибиотиков (цефалоспорины, пенициллины и проч.), нестероидных противовоспалительных препаратов (кетопрофен, ибупрофен и проч.), стрессы (психоземotionalные потрясения, депрессии, тревожно-депрессивные состояния). Воспалительные и другие органические заболевания органов пищеварения исключали по результатам рентгенологического, эндоскопического и ультразвукового исследований.

Ферменты в биоптатах СОТК определяли по методике А. Далквиста в нашей модификации [15, 16]. Один из биоптатов использовали для гистологического исследования, другой – для биохимического исследования активности кишечных (мембранных) карбогидраз глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы. В таблице 2 представлены нормальные показатели активности дисахаридаз, основанные на исследовании 120 практически здоровых лиц в возрасте 23–47 лет [15].

Активность мальтазы у здоровых людей составила в среднем 2436 ± 796, глюкоамилазы – 822 ± 332, сахаразы – 475 ± 201, лактазы – 188 ± 86 нг глюкозы/мг ткани × мин [15].

В исследование были включены пациенты с облигатным (23 пациента) или селективным (13 пациентов) снижением указанных ферментов, подтверждавшим диагноз ЭНМП.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Достоверность различий оценивали по критерию Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

В таблице 3 показаны результаты исследования дисахаридаз у 36 больных ЭНМП, включенных в исследование. Как уже указывалось выше, у всех в той или иной степени была снижена активность исследованных ферментов. У 100% пациентов исследуемой группы (36 человек) наблюдалось снижение глюкоамилазы, мальтаза была снижена у 86% (31 человек), сахараза – в 88,8% случаев (32 пациента), а снижение лактазы отмечалось в 77,7% случаев (28 человек).

Всем пациентам была назначена диета FODMAP, симптоматическая терапия (кишечные антисептики, пробиотики и регуляторы моторики) до прекращения кишечной симптоматики (10–14 дней), а также цитопротектор ребамипид в дозе 300 мг в день.

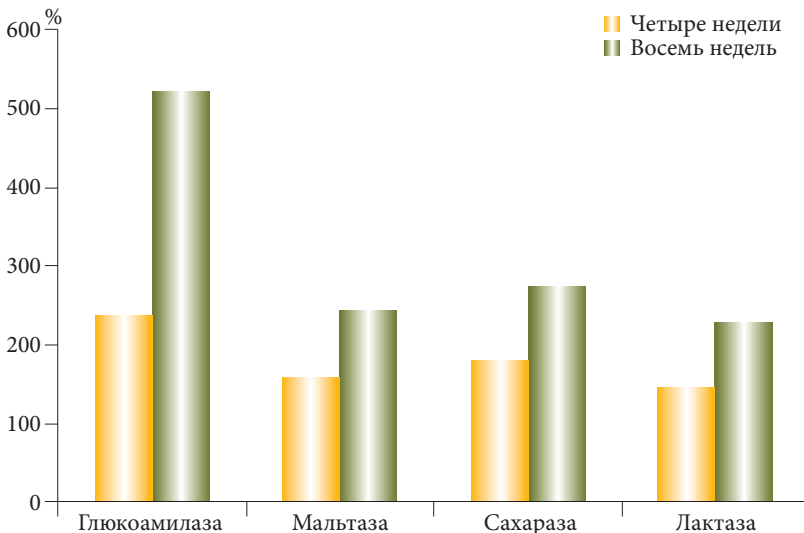


Рис. 1. Активность дисахаридаз через четыре и восемь недель от начала лечения ребамипидом

Симптомы были сходны с клиническими проявлениями СРК с диареей или СРК смешанного типа, регламентированного Римским консенсусом 2016 г. [14]. Тем не менее у большинства пациентов отмечались боли в животе и другие кишечные симптомы, связанные не только



Продолжительность лечения ребамипидом составляла четыре недели. В процессе лечения контролировали динамику клинических симптомов и переносимость продуктов, вызывающих появление метеоризма, болей в животе и пищевой переносимости. При необходимости, определяемой динамикой симптомов и уровнем активности карбогидраз, продолжительность лечения увеличивали до восьми недель.

У 18 (60%) пациентов к концу четвертой недели нормализовался стул, у 20 (66%) уменьшились боли в животе и метеоризм, у 10 (33%) пациентов эти симптомы полностью прекратились (см. табл. 1).

В таблице 4 и на рисунке 1 показана активность карбогидраз в процессе лечения ребамипидом. Через четыре недели от начала лечения отмечается выраженное повышение активности ферментов. Так, показатели глюкоамилазы составили 220 ± 170 ($p < 0,5$), мальтазы 882 ± 700 ($p < 0,5$), сахаразы 77 ± 53 ($p < 0,5$), чуть меньше на фоне терапии изменились показатели лактазы 16 ± 10 ($p > 0,5$). Более стойкое и значительное увеличение активности ферментов отмечается при восьминедельной терапии ребамипидом. На фоне пролонгированной схемы лечения отмечается повышение глюкоамилазы до 480 ± 325 ($p < 0,5$), мальтазы до 1340 ± 820 ($p < 0,5$), сахаразы 120 ± 67 ($p < 0,5$), а лактазы – до 25 ± 15 ($p < 0,5$).

На рисунке 1 показано, что через четыре недели от начала приема ребамипида активность глюкоамилазы увеличилась в 2,4 раза, мальтазы – в 1,6; сахаразы – в 1,8; лактазы – в 1,4 раза. Через восемь недель у 20 пациентов, продолживших лечение ребамипидом, отмечено дальнейшее возрастание активности ферментов. Активность глюкоамилазы увеличилась в 5,2 раза, мальтазы – в 2,4, сахаразы – в 2,7 и лактазы – в 2,3 раза. На рисунке 2 представлены данные о переносимости и клинической эффективности ребамипида.

Переносимость ребамипида была хорошей у 24 (67%) пациентов. У 12 (33%) в первые дни лечения появлялись эпизоды тошноты, обострения болей в животе и/или диареи, которые прекратились в процессе лечения.

Со стороны клинических симптомов у 18 (60%) пациентов отметилась тенденция к нормализации стула, у 20 (66%) купировались жалобы на вздутие и урчание в животе, а 10 (33%) пациентов отметили исчезновение болевого синдрома (см. табл. 1).

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили стимулирующий эффект цитопротектора ребамипида на активность мембранных ферментов СОТК у больных ЭНМП.

Тем не менее почти у половины (44%) пациентов продолжали сохраняться клинические



Рис. 2. Переносимость ребамипида и динамика клинической симптоматики на сроке лечения восемь недель

симптомы, свойственные нарушению функции кишечника и непереносимости пищевых продуктов, содержащих FODMAP. Это послужило основанием для продолжения терапии ребамипидом. После восьми недель лечения наблюдалось дальнейшее повышение эффективности препарата. У 80% пациентов была отмечена хорошая переносимость углеводовсодержащих продуктов, таких как свежие овощи и фрукты. Также 80% пациентов отметили уменьшение метеоризма, а 85% уменьшение болевого синдрома, частота стула не превышала двух раз в сутки, а консистенция стала оформленной.

Заключение

Применение ребамипида в комплексной терапии ЭНМП способствует повышению активности карбогидраз ТК и уменьшению симптомов, связанных с непереносимостью короткоцепочечных углеводов FODMAP.

Стойкий положительный эффект ребамипида наблюдался постепенно на протяжении восьми недель у пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг/день. При данной схеме лечения у пациентов наблюдается улучшение переносимости пищевых углеводовсодержащих продуктов, уменьшение метеоризма, болевого синдрома, а также нормализация стула. ●



Литература

1. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука, 1972.
2. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 2. С. 129–137.
3. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 8. С. 49–57.
4. Макарова А.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И. и др. Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 8. С. 969–974.
5. Amiri M., Naim H.Y. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 10. E1106.
6. Treem W.R. Clinical aspects an treatment of congenital sucrase-isomaltase deifency // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 55. Suppl. 2. P. 7–13.
7. Graham D.Y., Orekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A. Visible small intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 3. № 1. P. 55–59.
8. Tarnawski A., Arakawa T., Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. Suppl. 9. P. 90–98.
9. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49. № 2. P. 202–209.
10. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 4. С. 101–109.
11. Makiyama K., Takeshima F., Kawasaki H., Zea-Iriarte W.L. Anti-inflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: a novel therapeutic alternative // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. № 7. P. 1838–1839.
12. Urashima H., Okamoto T., Takeji Y. et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model // Cornea. 2004. Vol. 23. № 6. P. 613–619.
13. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 25–31.
14. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М., Буторова Л.И. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (2016 г.): что нового? // Клиническая медицина 2017. Т. 95. № 11. С. 987–993.
15. Белостоцкий Н.И., Новиков А.А., Парфенов А.И. Модификация метода исследования активности карбогидраз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки // Справочник заведующего КДЛ. 2021. № 3. С. 72–79.
16. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases // Analytical biochemistry. 1964. Vol. 7. P. 18–25.

The Effect of the Cytoprotector Rebamipid on the Activity of Disaccharidases in Patients with Enteropathy with Impaired Membrane Digestion

E.V. Baulo¹, N.I. Belostotsky, PhD¹, O.V. Akhmadullina, PhD¹, S.V. Bykova, PhD^{1,2}, E.A. Sabelnikova, PhD¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

Contact person: Asfold I. Parfenov, asfold@mail.ru

ENMP (enteropathy with impaired membrane digestion) is a new nosological form of pathology of the small intestine, which is based on a decrease in the activity of small intestine carbohydras. The clinical picture of ENMA is very similar to irritable bowel syndrome, but it differs in the etiotropic relationship of symptoms with intolerance to products containing a lot of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols. The basis of the treatment of this pathology is the FODMAP diet, but this therapy only allows you to reduce the load on the enzymatic transport complexes, and not restore them. A new direction in the treatment of patients with EMF is our proposed system for restoring the activity of enzymes of the small intestine mucosa under the influence of the cytoprotector rebamipid. The use of rebamipid in the complex therapy of INMP contributes to an increase in the activity of small intestine carbohydras and a decrease in symptoms associated with intolerance to short-chain carbohydrates FODMAP. The persistent positive effect of the drug is observed gradually over 8 weeks in patients who received the drug at a dose of 300 mg/day. With this treatment regimen, patients have an improvement in the tolerability of carbohydrate-containing foods, a decrease in flatulence, pain syndrome, and a tendency to normalize the stool has also been noted.

Key words: rebamipid, enteropathy with impaired membrane digestion, carbohydras, disaccharidase deficiency, FODMAP-diet

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1,2,3,4



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста:
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ujma K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test. Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1507.
 2. Suzuki T. et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution». J Pharmacol Sci. 2008 Mar;106(3):469–77
 3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats» Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
 4. Tamayoshi AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action?». Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9
- 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@promedics.ru



¹ Ростовская областная
клиническая больница

² Ростовский
государственный
медицинский
университет

³ Ставропольский
государственный
медицинский
университет

Неселективные β -блокаторы при циррозе печени: эффект «терапевтического окна» и выживаемость пациентов

В.Л. Коробка, д.м.н.², В.Д. Пасечников, д.м.н., проф.^{1,3}, Р.В. Коробка, к.м.н.¹, А.М. Шаповалов, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Виктор Дмитриевич Пасечников, passetchnikov@mail.ru

Для цитирования: Коробка В.Л., Пасечников В.Д., Коробка Р.В., Шаповалов А.М. Неселективные β -блокаторы при циррозе печени: эффект «терапевтического окна» и выживаемость пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-16-22

Цели исследования: провести анализ выживаемости пациентов, получавших и не получавших различные препараты класса неселективных β -блокаторов (НСББ) при ожидании трансплантации печени (ТП) в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП) в зависимости от наличия или отсутствия «терапевтического окна» для назначения НСББ; определить факторы риска развития смерти при назначении различных представителей класса НСББ у больных с рефрактерным асцитом (РА).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». В группу «случай» были включены 278 взрослых пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенных в ЛОТП, которым во время ожидания ТП проводили терапию НСББ. Группу «контроль» составили 72 пациента с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенные в ЛОТП, которые во время ожидания ТП не получали терапию НСББ. Для последующего анализа группа пациентов, получавших НСББ ($n = 278$), была разделена на две подгруппы: с наличием «терапевтического окна» ($n = 175$), и без него ($n = 103$). Выживаемость пациентов определяли методом Каплана – Майера. Предикторы смертности пациентов, получавших НСББ при отсутствии «терапевтического окна» для НСББ, определяли с помощью модели пропорциональных рисков Кокса в группах пациентов с РА ($n = 103$) и без РА ($n = 175$).

Результаты. Выживаемость пациентов, получавших НСББ при наличии «терапевтического окна», для НСББ значимо выше, чем в группе больных, получавших НСББ в ЛОТП, при ожидании ТП в отсутствие «терапевтического окна» для НСББ (логарифмический ранг $< 0,0001$). Риск развития смерти у больных с РА, получавших НСББ, был значимо выше, чем у больных без РА (отношение риска смерти, HR = 2,285; доверительный интервал 1,237–4,220; $p = 0,008$). Риск развития смерти для больных, получавших пропранолол, оказался значимо отличным от карведилола (HR = 2,152 и HR = 0,765; $p = 0,042$ соответственно).

Заключение. Результаты исследования подтвердили гипотезу о существовании «терапевтического окна» для НСББ при их назначении больным с декомпенсированным циррозом печени и включенным в ЛОТП. Использование НСББ способствует увеличению смертности пациентов с РА независимо от вида препарата в случае, когда развивается фаза «закрытого терапевтического окна». В целях снижения смертности пациентов, ожидающих ТП в течение нескольких лет вследствие острого дефицита органов, врачи, ведущие пациентов в ЛОТП, должны оценивать риск и пользу от применения НСББ.

Ключевые слова: неселективные β -блокаторы, терапевтическое окно, выживаемость пациентов, резистентный асцит



Введение

Около сорока лет назад D. Lebrec и соавт. [1] сообщили о способности пропранолола предупреждать рецидивирующие кровотечения из варикозных узлов у больных циррозом печени (ЦП). Это исследование дало старт использованию неселективных β -блокаторов (НСББ) при ЦП и, в частности, при наличии портальной гипертензии (ПГ). В последующие годы в нескольких рандомизированных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность НСББ для предупреждения развития первичных и вторичных кровотечений из пищеводно-желудочных варикозных узлов [2–6] и портальной гипертензивной гастропатии [7]. Было установлено, что в результате снижения сердечного выброса и индукции висцеральной вазоконстрикции, опосредованных блокадой β_1 - и β_2 -адренергических рецепторов, соответственно, НСББ снижают внутрипеченочное венозное портальное давление [2]. В дополнение к этому эффекту за счет снижения градиента печеночного венозного давления НСББ способствуют уменьшению риска развития рефрактерного асцита и гепаторенального синдрома [8, 9]. Независимо от гемодинамического ответа НСББ снижают кишечную проницаемость и бактериальную транслокацию, предупреждая развитие спонтанного бактериального перитонита (СБП) – распространенной фатальной инфекции у пациентов с декомпенсированным ЦП [10, 11], увеличивая выживаемость пациентов, не связанную с развитием кровотечений [12]. Предполагается, что НСББ снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [13].

Несмотря на важную роль НСББ в первичной и вторичной профилактике кровотечений из варикозных узлов, появились доказательства их нежелательного использования у части пациентов с декомпенсированным ЦП. Так, практически одновременно с публикацией, предопределившей начало использования этой группы препаратов при ЦП [1], было опубликовано письмо R.P. Wilkinson [14] в журнале *Lancet*, в котором обращалось внимание читателей на потенциально сильную гипотензию, вызываемую пропранололом у больных с асцитом, связанную с его влиянием на ренин-ангиотензиновую систему. T. Sersté и соавт. [15] сообщили об увеличении смертности пациентов с ЦП и рефрактерным асцитом (РА), получавших НСББ. Это сообщение породило дискуссию о безопасности данных препаратов у пациентов с асцитом, инфекционными осложнениями, а также о риске развития острого поражения почек у больных с СБП [16]. В последующем на основе множества преимущественно наблюдательных сообщений была сформулирована гипотеза «терапевтического окна», которая породила дискуссию о целесообразности использования НСББ у больных на ранних стадиях развития ЦП, не имеющих варикозных узлов среднего или большого размеров [17, 18]. Авторы этой гипотезы и их последователи рекомендовали избегать использования НСББ у пациентов с терминальной стадией ЦП и РА.

Таким образом, наличие открытого «терапевтического окна» (первичная и вторичная профилактика кровотечений из варикозных узлов среднего и большого диаметра) предусматривает активное использование НСББ у больных с компенсированным и декомпенсированным ЦП [18]. В связи с естественной прогрессией ЦП наступает

фаза «закрытия терапевтического окна» (при наличии РА, СБП, гепаторенального синдрома), что обуславливает ухудшение исходов вследствие негативного влияния НСББ на сердечный выброс в условиях снижения сердечного компенсаторного резерва [17].

В настоящее время появились исследования, которые не столь категоричны в оценке влияния НСББ на безопасность, особенно после внедрения нового представителя этого класса – карведилола. Карведилол оказывает больший эффект на снижение портального давления, чем традиционные НСББ, и имеет расширенные показания для использования у больных компенсированным ЦП [19]. Тем не менее в литературе отсутствуют исследования со сравнительным анализом переносимости карведилола по сравнению с другими НСББ, что требует дальнейшего изучения его свойств.

Баланс между риском и пользой от применения НСББ в качестве патогенетической терапии является предметом продолжающихся исследований у больных с декомпенсированным ЦП. До сих пор четко не определено, продолжать или прекращать терапию у пациентов с терминальными заболеваниями печени, включенными в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП).

Цели исследования: провести анализ выживаемости пациентов, получавших и не получавших различные препараты класса НСББ при ожидании трансплантации печени (ТП) в ЛОТП в зависимости от наличия или отсутствия «терапевтического окна» для назначения НСББ; определить факторы риска развития смерти при назначении различных представителей класса НСББ у больных с РА.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 350 пациентов с декомпенсированным ЦП различной этиологии, включенных в ЛОТП Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы в период с 2015 по 2019 г. Проведение анализа одобрено этическим комитетом при Ростовской областной клинической больнице.

Критерии включения больных с декомпенсированным ЦП в ЛОТП:

- безуспешность или отсутствие предшествующей терапии;
- развитие отечно-асцитического синдрома и/или печеночного гидроторакса;
- указание на наличие в прошлом СБП, купированного назначением антибиотиков;
- наличие гепаторенального синдрома;
- наличие печеночной энцефалопатии (ПЭ);
- наличие варикозных кровотечений из ЖКТ.

Дополнительные критерии при включении в лист ожидания печени:

- показатели индекса MELD ≥ 16 ;
- показатели индекса Чайлда – Пью (Child-Turcotte-Pugh) ≥ 7 .

Критерии исключения пациентов из исследования:

- гепатоцеллюлярная карцинома;
- острая печеночная недостаточность;
- поликистоз печени;
- амилоидоз;



- распространенный тромбоз воротной вены и ее магистральных притоков;
- синдром Бадда – Киари;
- синдром синусоидальной обструкции.

Дополнительные критерии исключения:

- выраженная легочно-сердечная патология;
- продолжающийся прием алкоголя;
- рецидивирующий холангит при первичном склерозирующем холангите;
- планируемая повторная ТП или предшествующие включения в ЛОТП трансплантации других органов.

Больным обеих групп при включении в ЛОТП проводили эластографию печени, биопсию печени и анализ асцитической жидкости. Скрининг и диагностику HBV и HCV-инфекции проводили с использованием ПЦР-диагностики и иммуноферментного анализа. При включении в ЛОТП, а также в динамике терапии проводили клинические исследования крови и мочи, биохимические исследования, исследования параметров гемостаза, рассчитывали индекс: MELD-Na [20], ПЭ (The West Haven criteria) [21], Child-Turcotte-Pugh (CPT) [22].

Далее проведено исследование по типу «случай-контроль». В группу «случай» были включены 278 взрослых пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, состоящих в ЛОТП, которым во время ожидания ТП проводили терапию НСББ. Группу «контроль» составили 72 пациента с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенные в ЛОТП, которым во время ожидания ТП не проводили терапию НСББ. В случае HCV-ассоциированного ЦП пациенты обеих групп получали терапию препаратами прямого противовирусного действия (комбинация софосбувира, даклатасвира и рибавирина) в течение 12 недель. При наличии противопоказания для приема рибавирина продолжительность терапии софосбувир/даклатасвир составляла 24 недели. Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) свидетельствовало об элиминации вируса. В случае HBV-ассоциированного ЦП терапия пациентов обеих групп включала назначение нуклеозидных аналогов (энтекавира, тенофовира). Критерием вирусологического ответа (ВО) на терапию являлось отсутствие ДНК HBV в крови, определяемое с помощью высокочувствительной ПЦР-диагностики. Пациенты обеих групп с аутоиммунными заболеваниями печени в качестве патогенетической терапии получали урсодезоксихолевую кислоту, или иммуносупрессанты (азатиоприн), или глюкокортикостероиды (метилпреднизолон).

У части больных обеих групп проводили патогенетическую терапию НСББ (пропранолол, карведилол, окспренолол, надолол) и мочегонными средствами. Для купирования проявлений явной печеночной энцефалопатии (ЯПЭ) применяли комбинацию рифаксимина, лактулозы (перорально) в сочетании с внутривенными введениями L-орнитин-L-аспартата. У части пациентов использовали методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмасорбцию и продленную вено-венозную гемодиализацию. В целях профилактики вторичных кровотечений из пищевода-желудочных варикозных узлов части пациентов провели оперативное лечение, включающее наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного

шунтирования (ТИПС) и азигопортальное разобщение (АПР, патент РФ № 2412657) по оригинальной методике [22]. Все результаты для последующего статистического анализа, включающие демографические, клинические и лабораторные показатели, были получены из электронной базы данных Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы, непрерывно обновляющейся и пополняющейся.

Для статистического анализа полученных данных использовали программу IBM SPSS Statistics, версия 21 (StatSoft Inc., США). В целях проверки нормальности распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Выборки с нормальным распределением данных характеризовались средними арифметическими величинами (M) и стандартного отклонением (SD, standard deviation) с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ). В случае нормального распределения статистическую значимость различий между сравниваемыми параметрами определяли по t-критерию Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных использовались непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, для сравнения независимых переменных – критерий Манна – Уитни (U-критерий) и Хи-квадрат Пирсона. В выборках с распределением, отличным от нормального, количественные показатели представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м процентилем). Качественные данные анализировали с помощью определения частот и долей (%). Различия между сравниваемыми параметрами при условии вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$) считали статистически значимыми.

Результаты

При использовании критерия Колмогорова – Смирнова нормальному распределению соответствовали такие показатели, как возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), количество лейкоцитов и тромбоцитов, концентрация альбумина и Na, значения индексов MELD-Na (на момент включения в ЛОТП), которые анализировали с помощью методов параметрической статистики.

Показатели пола, степени ПЭ, креатинина и билирубина, МНО, индекса СТР на момент включения в ЛОТП не соответствовали нормальному распределению, и для их последующего анализа использовали непараметрические методы статистики (критерий Манна – Уитни – U-критерий, Хи-квадрат). В таблицах 1 и 2 представлены показатели демографических, клинических, лабораторных исследований, ИМТ, MELD-Na, СТР в группе больных, не получавших НСББ при ожидании ТП ($n = 72$) и получавших НСББ при ожидании ТП ($n = 278$).

Таким образом, сравниваемые группы не имели значимых различий по индексам MELD-Na, СТР, показателям альбумина, билирубина, Na и МНО, а также по возрасту и полу. В группе больных, не получавших НСББ, показатели ИМТ, количества тромбоцитов были значимо выше, а концентрации билирубина – значимо ниже, чем в группе пациентов, получавших НСББ в период ожидания ТП в ЛОТП. Выживаемость пациентов в сравниваемых группах (получавших и не получавших НСББ при ожидании ТП в ЛОТП) определяли методом Каплана – Майера, пока-



затели выживаемости сравнивали с учетом логарифмического критерия Log-Rank (Mantel-Cox) (рис. 1). Как показано на рис. 1, выживаемость пациентов, не получавших НСББ, значимо выше, чем в группе больных, получавших НСББ при ожидании ТП (Log-Rank < 0,0001).

Для последующего анализа мы разделили группу пациентов, получавших НСББ (n = 278), на две подгруппы: с наличием «терапевтического окна» (n = 175) и без него (n = 103). Выживаемость пациентов в сравниваемых подгруппах (получавших НСББ при ожидании ТП в ЛОТП при наличии или отсутствии «терапевтического окна» для назначения НСББ) определена методом Каплана – Майера, показатели выживаемости сравнивали с учетом логарифмического критерия Log-Rank (Mantel-Cox) (рис. 2). Как показано на рис. 2, выживаемость пациентов, получавших НСББ при наличии «терапевтического окна» для НСББ, значимо выше, чем в группе больных, получавших НСББ при ожидании ТП в ЛОТП в отсутствие «терапевтического окна» для НСББ (Log-Rank < 0,0001).

Предикторы смертности пациентов, получавших НСББ при отсутствии «терапевтического окна» для НСББ, определяли с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением отношения риска смерти (HR) в группах пациентов с РА (n = 103) и без РА (n = 175) (рис. 3). Как показано на рис. 3, риск развития смерти у больных с РА был значимо выше, чем у больных без РА (HR = 2,285; ДИ 1,237 - 4,220; p = 0,008). Предикторы смертности пациентов, получавших различные препараты класса НСББ при отсутствии «терапевтического окна» для НСББ, определяли с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением HR в группе пациентов с РА (n = 103) пациентов (рис. 4). Как показано на рис. 4, риск развития смерти для больных, получавших пропранолол, значимо отличался от такового с терапией карведилолом (HR = 2,152 и HR = 0,765; p = 0,042 соответственно).

Обсуждение

Основным показанием для применения НСББ, эндоскопического лигирования варикозных узлов, а также выполнения операций по АПР и ТИПС в нашем исследовании была профилактика первичных и вторичных кровотечений как осложнений ПГ у больных с декомпенсированным ЦП. В качестве скрининга пациентов с угрозой развития первичных и вторичных кровотечений мы использовали данные эзофагогастродуоденоскопии. Скринирующая эзофагогастродуоденоскопия позволяет идентифицировать варикозные узлы с высоким риском развития кровотечения, получившие в зарубежной литературе название «узлы с необходимостью проведения терапии» (varices needing treatment – VNT) [24]. VNT являются узлами большого (> 5 мм в диаметре) или среднего размера (2–3 мм в диаметре) и представляют опасность развития кровотечения [24]. Современные руководства рекомендуют для предупреждения первичного кровотечения использовать НСББ или эндоскопическое лигирование у пациентов со средними или большими размерами варикозных узлов и не рекомендуют эти методы в случае, если размеры узлов небольшие [25]. НСББ являются важной составной частью терапии ПГ у пациентов с декомпенсированным ЦП, находящихся

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей пациентов исследуемых групп (при нормальном распределении выборки данных)

Показатели на момент включения в ЛОТП	Первая группа (n = 72) M ± SD	Вторая группа (n = 278) M ± SD
Возраст, лет	50,25 ± 9,87	49,90 ± 10,88
ИМТ, кг/м ²	27,48 ± 4,26*	25,83 ± 4,39
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	3,59 ± 0,72*	3,12 ± 0,74
Альбумин плазмы, г/л	33,17 ± 6,83	32,26 ± 7,21
MELD-Na (баллы)	20,13 ± 4,91	21,72 ± 6,45
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	85,50 ± 38,42*	70,13 ± 36,55
Na, ммоль/л	138,40 ± 2,02	137,85 ± 2,26

* p < 0,05 при сравнении первой и второй групп.

Примечание. Пациенты первой группы не получали НСББ, второй группы - получали НСББ.

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей пациентов исследуемых групп (при отсутствии нормального распределения выборки данных)

Показатели на момент включения в ЛОТП	Первая группа (n = 72) Медиана (IQR) или %	Вторая группа (n = 278) Медиана (IQR) или %
Мужской пол, %	63,9	52,5
Креатинин, мкмоль/л	100,00 (77,0–121,0)*	119,00 (98,00–143,00)
Билирубин, мкмоль/л	82,50 (62,00–108,25)	75,50 (52,75–106,00)
МНО	1,70 (1,425–2,00)	1,70 (1,40–2,00)
СТР (баллы)	13,00 (12,00–14,00)	14,00 (13,00–14,00)

* p < 0,05 при сравнении первой и второй групп.

Примечание. Пациенты первой группы не получали НСББ; второй группы - получали НСББ.

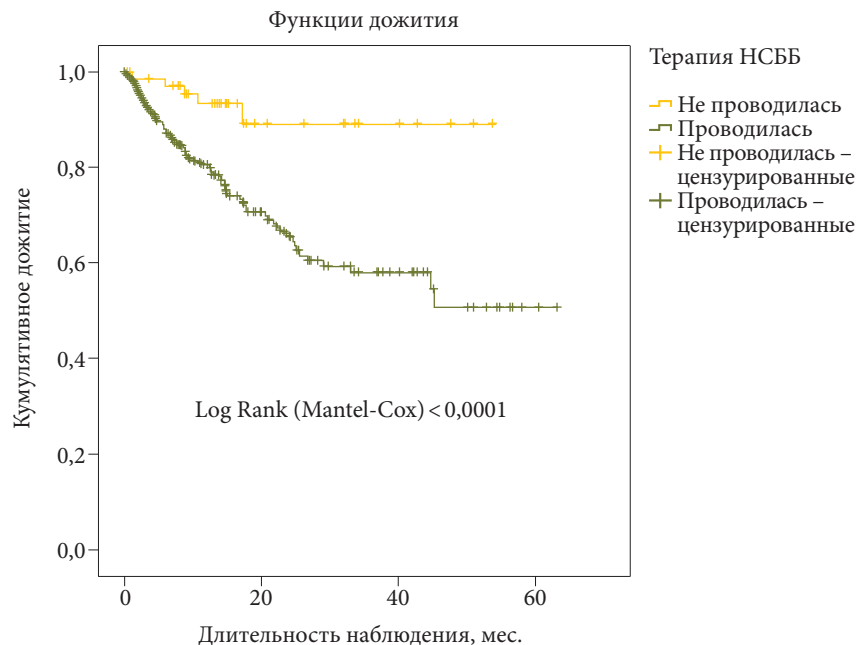


Рис. 1. Выживаемость пациентов, получавших и не получавших НСББ во время ожидания ТП в ЛОТП. Метод Каплана – Майера с Log-Rank (Mantel-Cox) критерием

в ЛОТП и ожидающих ТП неопределенно долгое время, в частности для профилактики первичных и повторных кровотечений из варикозно-расширенных узлов пищевода и желудка [26, 27]. Позитивный эффект НСББ на профилактику кровотечений характеризуется снижением абсолютного риска до 16% [25].

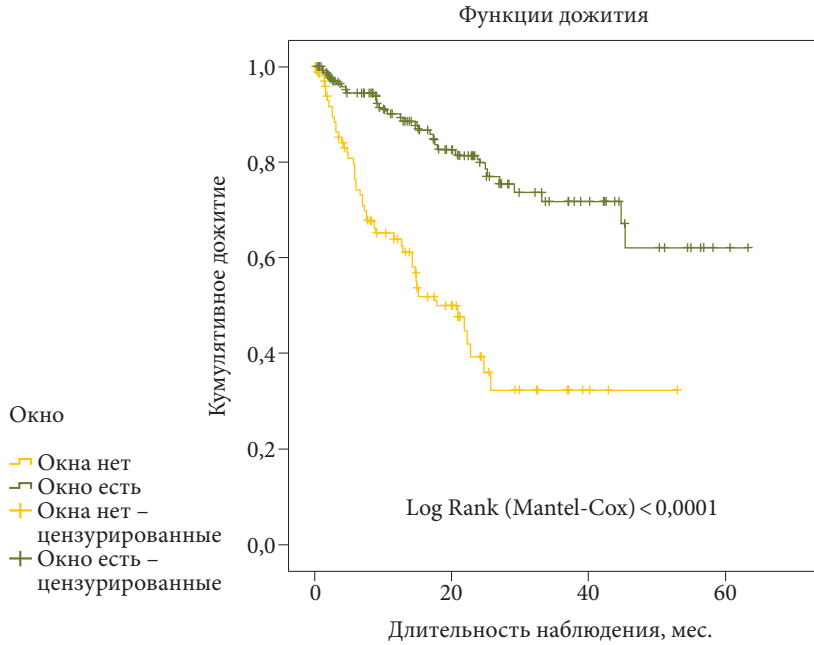


Рис. 2. Выживаемость пациентов, получавших НСББ во время ожидания ТП в ЛОТП при наличии или отсутствии «терапевтического окна» для НСББ. Метод Каплана – Майера с Log-Rank (Mantel-Cox) критерием

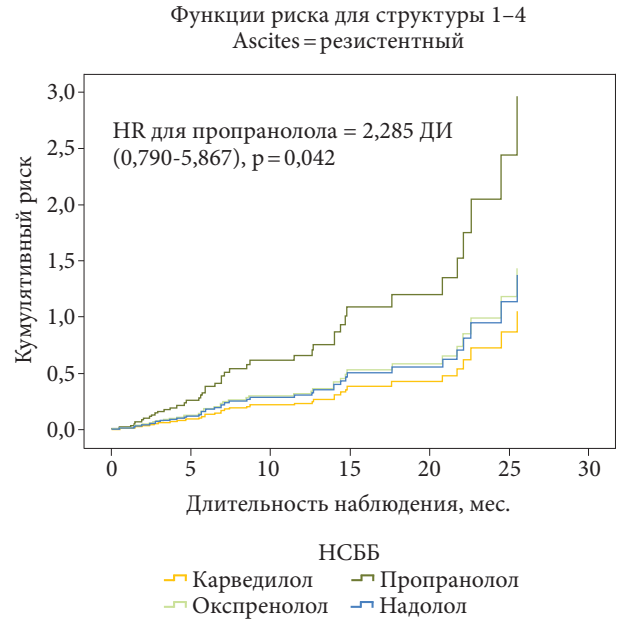


Рис. 4. Риск смерти у пациентов, получавших различные препараты класса НСББ во время ожидания ТП в ЛОТП при отсутствии «терапевтического окна» для НСББ (при наличии РА). Модель пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением отношения риска смерти – HR

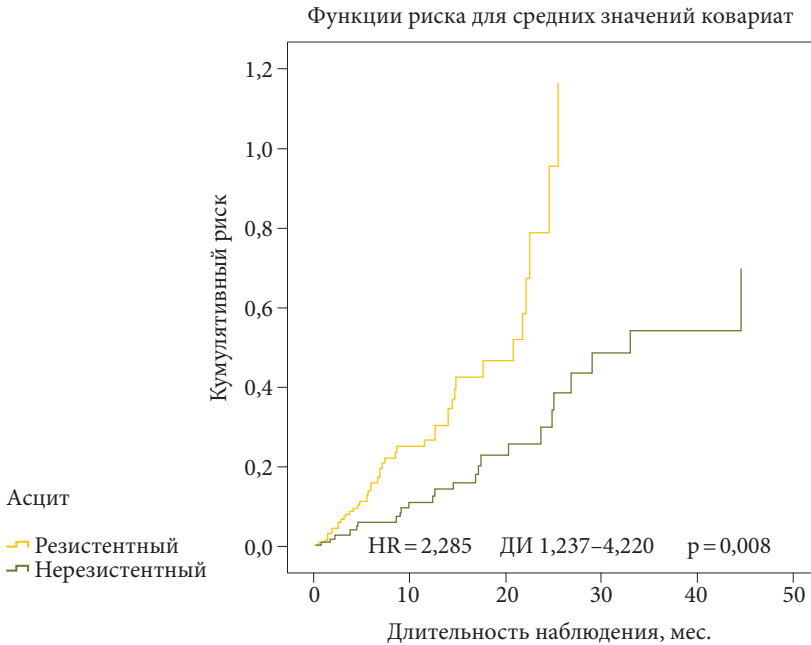


Рис. 3. Риск смерти у пациентов, получавших НСББ во время ожидания ТП в ЛОТП при отсутствии «терапевтического окна» для НСББ (наличие или отсутствие РА). Модель пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением отношения риска смерти – HR

Результаты нашего исследования подтвердили данные зарубежных авторов, установивших негативное влияние НСББ у пациентов с РА на фоне декомпенсации ЦП [15, 16, 28]. Так же как и в цитируемых исследованиях [28, 29], мы показали высокую смертность у больных с РА, ожидающих ТП в ЛОТП.

Наше исследование подтвердило выводы А. Краг и соавт. [17, 18], впервые сформулировавших гипотезу «открытого или закрытого терапевтического окна» для НСББ в случае их использования у больных с декомпенсированным ЦП и РА.

В соответствии с установленными эффектами НСББ на больных с терминальной фазой ЦП (выраженная вазодилатация, активация адренергических механизмов, падение сердечного выброса, а также снижение почечной перфузии) ряд исследований породил непрерывающуюся до сих пор дискуссию о безопасности использования НСББ у пациентов с декомпенсированным ЦП [15, 16, 28–31]. Следует отметить, что в ряде исследований не установлено негативное влияние НСББ на смертность больных с декомпенсированным ЦП. Так, T. Ngwa и соавт. [32] провели исследование 65 пациентов, получавших НСББ в течение нескольких месяцев ожидания ТП. Авторами исследования установлено, что использование НСББ обусловило снижение 90-дневной смертности пациентов, ожидающих ТП. Тем не менее авторы приводят данные, свидетельствующие об увеличении частоты развития эпизодов острого повреждения почек (ОПП) у лиц, получавших НСББ в сравнении с лицами, не получавшими эти препараты (22 и 11% соответственно). Как правило, эти нарушения являются первой стадией ОПП, разрешившихся после прекращения приема препаратов. Тем не менее у части пациентов (27%), принимавших НСББ более чем 90 дней, развилась гипотензия и ОПП второй и третьей степеней, обусловившие увеличение показателя MELD и смертности. Результаты нашего исследования показали, что риск развития летального исхода у больных с РА, ожида-



ющих ТП в течение длительного периода, наиболее высок при применении пропранолола, в меньшей степени для окспренолола, надолола и карведилола. Это соответствует рекомендациям зарубежных исследователей, не рекомендующих использование высоких доз пропранолола (> 160 мг/день) в связи с плохими исходами у пациентов [25, 33]. Поскольку количество исследований, рекомендующих использование карведилола вместо пропранолола у пациентов с асцитом и/или нарушениями функции почек, весьма ограничено [25, 34], в целях безопасности карведилол не рекомендуется к назначению больным с тяжелыми формами асцита [25, 27].

Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило гипотезу о существовании «терапевтического окна» для НСББ при их применении у больных с декомпенсированным ЦП, включенными в ЛОТП. Использование НСББ увеличивает смертность пациентов с РА независимо от вида препарата в случае, когда развивается фаза «закрытого терапевтического окна». В целях снижения смертности пациентов, ожидающих ТП в течение нескольких лет вследствие острого дефицита органов, врачи, ведущие пациентов в ЛОТП, должны оценивать риск и пользу от применения НСББ. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lebrech D., Nouel O., Corbic M., Benhamou J.P. Propranolol—a medical treatment for portal hypertension? // *Lancet*. 1980. Vol. 2. № 8187. P. 180–182.
2. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 9. P. 823–832.
3. Lebrech D., Poynard T., Hillon P., Benhamou J.P. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study // *N. Engl. J. Med.* 1981. Vol. 305. № 23. P. 1371–1374.
4. Tsochatzis E.A., Bosch J., Burroughs A.K. Liver cirrhosis // *Lancet*. 2014. Vol. 383. № 9930. P. 1749–1761.
5. Pagliaro L., D'Amico G., Sörensen T.I. et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment // *Ann. Intern. Med.* 1992. Vol. 117. № 1. P. 59–70.
6. Ge P.S., Runyon B.A. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 3. P. 643–653.
7. Perez-Ayuso R.M., Pique J.M., Bosch J. et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis // *Lancet*. 1991. Vol. 337. № 8755. P. 1431–1434.
8. Abraldes J.G., Tarantino I., Turnes J. et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. № 4. P. 902–908.
9. Hernández-Gea V., Aracil C., Colomo A. et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. № 3. P. 418–427.
10. Reiberger T., Ferlitsch A., Payer B.A. et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. № 5. P. 911–921.
11. Senzolo M., Cholongitas E., Burra P. et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis // *Liver Int.* 2009. Vol. 29. № 8. P. 1189–1193.
12. Lo G.H., Chen W.C., Lin C.K. et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 2. P. 580–587.
13. Thiele M., Krag A., Rohde U., Gluud L.L. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 10. P. 1155–1165.
14. Wilkinson R.P. Propranolol and portal hypertension in cirrhosis // *Lancet*. 1980. Vol. 2. № 8191. P. 429.
15. Sersté T., Melot C., Francoz C. et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites // *Hepatology*. 2010. Vol. 52. № 3. P. 1017–1022.
16. Mandorfer M., Bota S., Schwabl P. et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. № 7. P. 1680–1690.
17. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H., Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites // *Gut*. 2010. Vol. 59. № 1. P. 105–110.
18. Krag A., Wiest R., Albillos A., Gluud L.L. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease // *Gut*. 2012. Vol. 61. № 7. P. 967–969.
19. Villanueva C., Albillos A., Genesca J. et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet*. 2019. Vol. 393. № 10181. P. 1597–1608.
20. Leise M.D., Kim W.R., Kremers W.K. et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. № 7. P. 1952–1960.
21. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // *Hepatology*. 2014. Vol. 60. № 2. P. 715–735.
22. Коробка В.Л., Шаповалов А.М., Данильчук О.Я., Коробка П.В. Способ хирургического лечения и профилактики рецидива кровотечений при варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка. Патент РФ № 2412657. <http://www.freepatent.ru/images/patents/48/2412657/patent-2412657.pdf>



23. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // Br. J. Surg. 1973. Vol. 60. № 8. P. 646–649.
24. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 3. P. 743–752.
25. Pfisterer N., Unger L.W., Reiberger T. Clinical algorithms for the prevention of variceal bleeding and rebleeding in patients with liver cirrhosis // World J. Hepatol. 2021. Vol. 13. № 7. P. 731–746.
26. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Riskstratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases // Hepatology. 2017. Vol. 65. № 1. P. 310–335.
27. Reiberger T., Püspök A., Schoder M. et al. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III) // Wien. Klin. Wochenschr. 2017. Vol. 129. Suppl. 3. P. 135–158.
28. Sersté T., Francoz C., Durand F. et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study // J. Hepatol. 2011. Vol. 55. № 4. P. 794–799.
29. Alvarado-Tapias A., Ardevol A., Garcia-Guix M. et al. Short-term hemodynamic effects of β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis // J. Hepatol. 2020. Vol. 73. № 4. P. 829–841.
30. Kalambokis G.N., Baltayiannis G., Christou L., Christodoulou D. Red signs and not severity of cirrhosis should determine non-selective β -blocker treatment in Child-Pugh C cirrhosis with small varices: increased risk of hepatorenal syndrome and death beyond 6 months of propranolol use // Gut. 2016. Vol. 65. № 7. P. 1228–1230.
31. Téllez L., Ibáñez-Samaniego L., Pérez Del Villar C. et al. Nonselective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites // J. Hepatol. 2020. Vol. 73. № 6. P. 1404–1414.
32. Ngwa T., Orman E., Gomez E.V. et al. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation // BMC Gastroenterol. 2020. Vol. 20. № 1. P. 4.
33. Madsen B.S., Nielsen K.F., Fialla A.D., Krag A. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: Dose of beta blockers matters // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 6. P. 1455–1456.
34. Reiberger T., Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. № 4. P. 849–859.

Non-Selective Beta-Blockers in Liver Cirrhosis: the Effect of the "Therapeutic Window" and Patient Survival

V.L. Korobka, PhD^{1,2}, V.D. Pasechnikov, PhD, Prof.^{1,3}, R.V. Korobka, PhD¹, A.M. Shapovalov, PhD¹

¹ Rostov Regional Clinical Hospital

² Rostov State Medical University

³ Stavropol State Medical University

Contact person: Victor D. Pasechnikov, pasetchnikov@mail.ru

Objectives of the study: to analyze the survival rate of patients who received and did not receive various drugs of the class of non-selective beta-blockers (NSBB) while waiting for liver transplantation (LT) on the waiting list for liver transplantation (WLLT), depending on the presence or absence of a "therapeutic window" for the appointment of NSBB; to determine risk factors for death when prescribing various representatives of the NSBB class in patients with refractory ascites (RA).

Material and methods. The retrospective case-control study was conducted. The "case" group included 278 adult patients with decompensated liver diseases of various etiologies included in the WLLT, who were treated with NSBB while waiting for LT. The "control" group consisted of 72 patients with decompensated liver diseases of various etiologies included in the WLLT, who did not receive NSBB therapy during the waiting period for LT. For the subsequent analysis, the group of patients receiving NSBB ($n = 278$) was divided into two subgroups: with the presence of a "therapeutic window" ($n = 175$), and without it ($n = 103$). The survival rate of patients was determined by the Kaplan - Mayer method.

Predictors of mortality of patients receiving NSBB in the absence of a "therapeutic window" for NSBB were determined using the Cox proportional hazards model in the groups of patients with RA ($n = 103$) and non-RA ($n = 175$).

Results. The survival rate of patients receiving NSBB in the presence of a "therapeutic window" for NSBB is significantly higher than in the group of patients receiving NSBB in WLLP while waiting for LT in the absence of a "therapeutic window" for NSBB (Log-Rank < 0.0001). The risk of death in patients with RA treated with NSBB was significantly higher than in patients with non-RA (HR = 2.285; CI 1.237 4.220; $p = 0.008$). The risk of death for patients treated with propranolol was significantly different from carvedilol (HR = 2,152 and HR = 0.765; $p = 0.042$, respectively).

Conclusion. The results of the study confirmed the hypothesis that there is a "therapeutic window" for NSBB when they are prescribed to patients with decompensated cirrhosis of the liver and included in the WLLP. The use of NSBB contributes to an increase in the mortality of patients with RA, regardless of the type of drug, in the case when the "closed therapeutic window" phase develops. In order to reduce the mortality of patients waiting for LT for several years due to acute organ deficiency, doctors who lead patients to WLLT should assess the risk and benefit of using NSBB.

Key words: non-selective beta-blockers, therapeutic window, patient survival, resistant ascites



ДВАДЦАТЬ СЕДЬМАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе Двадцать седьмой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели

Неделя состоится с **18 по 20 октября 2021 года в онлайн-формате**. Научные симпозиумы на Гастронеделе будут проходить в четырех виртуальных залах (онлайн-каналах). Планируется **постерная сессия**. В рамках Гастронедели будет проводиться виртуальная выставка.

Регистрация участников мероприятия, просмотр научных заседаний и стендовых докладов (постеров), а также посещение виртуальных стендов на выставке будет производиться по адресу: **2021.gastro.ru**. Регистрация участников мероприятия начнется в сентябре.

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели запланировано проведение научных симпозиумов. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Актуальная информация о Двадцать седьмой Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе размещается на сайте www.gastro.ru

**Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»
Телефоны для справок: +7 926 213-25-52
Электронная почта: week@gastro.ru**



Смоленский
государственный
медицинский
университет

Клиническая
больница № 1, Смоленск
Центр ЭКО, Смоленск

Лекарственные поражения печени как осложнение терапии гестагенами при невынашивании беременности

И.А. Аргунова, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Аркадьевна Аргунова, argunova.irina@mail.ru

Для цитирования: Аргунова И.А. Лекарственные поражения печени как осложнение терапии гестагенами при невынашивании беременности // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-24-28

Повышение показателей функции печени может быть обусловлено редко диагностируемыми лекарственными поражениями печени. Их частота у беременных возрастает на фоне терапии невынашивания гестагенами, обладающими потенциальной гепатотоксичностью. Проведен анализ клинического случая с развитием острого гепатита, вызванного применением дидрогестерона и микронизированного прогестерона, согласно критериям European Association for the Study of the Liver и шкале RUCAM с учетом физиологического роста активности щелочной фосфатазы при гестации. Определены вероятность лекарственного поражения печени, факторы риска, тип, степень тяжести. Показаны типичные ошибки в диагностике и лечении, даны рекомендации по применению гепатопротекторов у женщин с данной патологией. Высказано мнение о генетическом родстве гестаген-индуцированного повреждения печени и внутрипеченочного холестаза при беременности и необходимости создания клинических рекомендаций по ведению беременных с лекарственными поражениями печени.

Ключевые слова: беременность, лекарственные поражения печени, гестагены, дидрогестерон, микронизированный прогестерон, гепатопротекторы

Введение

Отклонения печеночных проб регистрируются у 3–5% беременных женщин [1]. Одни практические врачи, редко контактирующие с беременными, считают это физиологическими вариациями при нормальной беременности, другие – проявлениями дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП). Ряд клиницистов относят увеличение активности трансаминаз к бессимптомному проявлению внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ) или неалкогольной жировой болезни печени [2]. Однако при росте показателей функции печени редко учитывается гепатотоксический эффект лекарственных средств (ЛС). Между тем повышение уровня трансаминаз часто является признаком гепатоцеллюлярного повреждения печени [3].

Наш клинический опыт показывает, что в настоящее время лекарственные поражения печени (ЛПП) следуют по частоте за ВХБ как причина кожного зуда и ухудшения печеночных проб. Многие ЛС, рутинно применяемые у беременных, могут вызвать ЛПП, начиная с редкого подъема активности трансаминаз и заканчивая тяжелым аутоиммунным процессом с летальным исходом. Это, например, метилдопа, метопролол, амоксициллина клавуланат, джозамицин, нитро-

фурантоин, гестагены, гепарины, ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен, антимиотики, противоэпилептические и антиретровирусные препараты. Беременность является фактором риска развития ЛПП, так как метаболизм ЛС в печени при гестации изменяется. Потенциально гепатотоксичные препараты применяются в акушерстве согласно оценке «польза/риск». Полипрагматизация способствует росту лекарственно-индуцированных гепатитов, но их диагностируют неоправданно мало [3, 4]. Не разработаны клинические рекомендации по ведению беременных с ЛПП. Накоплению данных по ЛПП препятствует их редкая регистрация в разделе «Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов» сайта Росздравнадзора. При развитии осложнений фармакотерапии необходимо заполнить «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» и отправить онлайн на сайт [pr.roszdravnadzor.ru](http://roszdravnadzor.ru). Рост ЛПП во многом связан с массовым применением гестагенов при невынашивании и использованием вспомогательных репродуктивных технологий [5, 6]. Их потенциальная гепатотоксичность маркирована в официальных инструкциях, а применение прогестерона при беременности рекомендуется



Биохимические анализы крови в динамике при госпитализациях

Показатели	Референсный интервал	24.06.2019 7–8 недель	14.07.2019 10–11 недель	12.11.2019 27–28 недель	21.11.2019 28–29 недель
Белок общий, г/л	66,0–85,0	63	68,1	65,0	60,7
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,1	4,1	3,9	3,7	3,8
Железо, мкмоль/л	12,5–32,2	–	25,4	24,7	23,8
Билирубин общий, мкмоль/л	5,0–21,0	13,2	10,3	41,9 ↑	13,4
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,25–5,1	–	–	34,3 ↑	9,9
АЛТ, МЕ/л	0–35	27	143 ↑	954 ↑	360 ↑
АСТ, МЕ/л	0–35	34	65,5 ↑	556 ↑	118 ↑
ГТП, МЕ/л	< 32	–	–	63 ↑	61 ↑
ЩФ, МЕ/л	64–300	101	397 ↑	546 ↑	408 ↑
Холестерин, ммоль/л	0–5,5	3,3	8,3 ↑	9,2 ↑	–
СРБ, мг/дл	0–6	–	–	5,18	–
Креатинин, мкмоль/л	44,0–115,0	69	78	58	63

только при установленной недостаточности гормонов желтого тела [7]. Тем не менее гестагены часто назначают при неопределенных болях в животе, воспринимаемых некоторыми акушерами-гинекологами *a priori* как угроза выкидыша.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 29 лет, поступила в Перинатальный центр ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска 11.11.2019 с диагнозом: «беременность 27–28 недель. Угрожающие преждевременные роды. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез (привычное невынашивание: две замершие беременности, два самопроизвольных выкидыша). Осложненный соматический анамнез (ДЖВП)». Предъявляла жалобы на умеренный зуд кожи ладоней, живота, нижних конечностей в течение месяца, горечь во рту, периодические тупые боли в эпигастрии после еды, снижение аппетита, утомляемость.

Анамнез

В связи с невынашиванием женщина прошла иммунологическое и генетическое тестирование, в заключении от 17.10.2017 указано: «Исключены тромбофилия, первичный и вторичный АФС, с вероятностью 80% – аутоиммунные поражения печени, первичный билиарный холангит». При госпитализации в 7–8 недель по поводу угрозы выкидыша назначен дидрогестерон по 20 мг/сут *per os*. При второй госпитализации в 10–11 недель с тем же диагнозом зафиксирован подъем АЛТ и АСТ (таблица). УЗИ органов брюшной полости от 11.07.2019: желчный пузырь с тенденцией к увеличению – 94 × 28 мм, в полости билиарный сладж. Заключение: косвенные признаки ДЖВП по гипотоническому типу. Терапевт диагностировала ДЖВП и назначила экстракт артишока. С 13.10.2019 дидрогестерон заменен на микронизированный прогестерон 400 мг/сут интравагинально.

Результаты обследования

В общеклиническом анализе крови от 11.11.2019 выявлено снижение количества эритроцитов – 2,89 × 10¹²/л, гемоглобина – 100 г/л и двукратный рост СОЭ с 31 до

62 мм/ч по сравнению с уровнем в 10–11 недель, что не исключало его патологического происхождения. Повышение СОЭ достоверно в третьем триместре только при значении 70 мм/ч и более, так как относительно увеличивается концентрация глобулинов в крови [1]. Как видно из таблицы, через три недели после начала приема дидрогестерона выросли печеночные пробы, а после перевода на прогестерон произошел резкий скачок активности трансаминаз, трехкратное повышение уровня холестерина и умеренное – щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина за счет конъюгированного. Зафиксирована также высокая активность ГТП.

Повышение активности ЩФ характерно для беременности, она увеличивается до двух раз, достигая максимума в третьем триместре, за счет продукции плацентарной фракции [1, 2]. Гиперхолестеринемия постепенно развивается в гестационном периоде в связи с интенсификацией липидного обмена и утилизацией холестерина и необходима для синтеза стероидных гормонов и кальцитриола [1]. Однако их быстрый рост, соизмеримый с подъемом АЛТ и АСТ, свидетельствовал о наличии изменений со стороны печени, так как произошел в течение трех недель первого триместра, что невозможно в физиологических условиях. В общем анализе мочи обнаружен билирубин (1 мг/дл). Маркеры вирусных гепатитов были отрицательны, показатель МНО был в пределах нормы: 0,94–1,0 (норма 0,84–1,26). Уровень желчных кислот в крови был повышен – 22,6 мкмоль/л (норма менее 10). Таким образом, у пациентки имелись признаки острого, прогрессирующего поражения печени.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь увеличен – длинник 98 мм, поперечник 29 мм, в полости подвижные сгустки повышенной эхогенности – замазкообразная желчь. Заключение: признаки ДЖВП по гипотоническому типу. Желчный сладж. Скрининговое УЗИ: беременность 27–28 недель, головное предлежание. Кровоток не нарушен. Предполагаемая масса плода – 1080 г. Шейка матки – 40 мм, зев закрыт.

При госпитализации назначены дексаметазон 8 мг № 3 в/м в течение суток, магнезиальная терапия, продолжала получать микронизированный прогестерон 400 мг/сут.



В результате осмотра терапевта поставлен диагноз: «дискинезия желчевыводящих путей. Внутривенный холестаз беременных (?). Анемия I степени. Хронический гастрит, ремиссия». Назначены экстракт артишока, железа сульфат.

Еще на амбулаторном этапе терапевтом была допущена типичная ошибка – установлен ложный диагноз ДЖВП, основанный на низкопрофессиональном уровне абдоминальной сонографии, неквалифицированной интерпретации УЗИ и отклонений печеночных проб [8, 9], который был продублирован при последующих госпитализациях. Мы присоединяемся к существующей точке зрения о том, что врач ультразвуковой диагностики не должен указывать заболевание в заключении, навязывая клиницисту свое мнение. Наличие желчного сладжа и повышение уровня АЛТ и АСТ, напротив, исключает диагноз функциональной ДЖВП [8, 9]. Увеличение размеров желчного пузыря, выявляемое у большей части беременных, – физиологическая норма. Желчный сладж у беременных нестойк и чаще всего исчезает после родов. Его формированию способствуют гипотонус желчного пузыря и изменение химизма желчи при гестации. В описанном случае желчный сладж был также следствием холестаза, гиперхолестеринемии и мог привести к раннему развитию желчнокаменной болезни (ЖКБ). Экстракт артишока – желчегонное ЛС, которое не эффективно и даже противопоказано при острых поражениях печени [7]. Он не относится к препаратам доказательной медицины, отсутствует в клинических протоколах по заболеваниям печени. Как показывает наш опыт, экстракт артишока часто неправомерно назначается беременным при физиологической гипотонии желчного пузыря, подъеме трансаминаз и даже клинически выраженном синдроме холестаза с кожным зудом.

В результате консультации доцента объективно: склеры иктеричны. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в эпигастрии. Заключение: острый лекарственный гепатит, индуцированный гестагенами, средней тяжести. Диагноз поставлен на основании наличия факторов риска ЛПП (женский пол, беременность, потенциальная гепатотоксичность гестагенов), анамнеза (повышение уровня трансаминаз через три недели от начала приема дидрогестерона, появление кожного зуда, диспепсического и астенического синдромов с отрицательной лабораторной динамикой на фоне терапии прогестероном). Рекомендовано: диета, уменьшение лекарственной нагрузки на печень – отменить микронизированный прогестерон, экстракт артишока, поливитамины. Назначить урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) 1500 мг/сут.

Пренатальный консилиум отменил прогестерон с учетом развития ЛПП, срока 27–28 недель, данных скринингового УЗИ. Через 7–9 дней у больной улучшился аппетит, исчезла горечь во рту, купировался кожный зуд. Выписана 22.11.2019 с положительной лабораторной динамикой. Рекомендовано: наблюдение терапевта, диета, прием УДХК с постепенным снижением дозы под контролем печеночных проб. УДХК отменена в 32–33 недели при нормализации печеночных проб. Далее беременность и роды протекали без особенностей.

Анализ ЛПП по шкале RUCAM, 2016 и критериям EASL, 2019. Причинно-следственные связи, подтверждающие достоверность ЛПП, оценивали у пациентки согласно диагностическому алгоритму RUCAM, 2016 г. [10]. Вероятность ЛПП по шкале RUCAM составила семь баллов (вероятно, при шести-восьми). Гепатоцеллюлярный тип повреждения определен у нее по кратностям максимальных уровней АЛТ и ЩФ к верхним пределам их норм (см. в таблице верхние пределы референсных интервалов): АЛТ/ВПН = 27,2 (954/35) – более пяти норм; ЩФ/ВПН = 1,82 (546/300) – менее двух норм. ЛПП расценено как острое, так как срок его развития был менее чем через три месяца от начала приема дидрогестерона. Вычислен показатель R – соотношение активности ферментов, то есть кратностей АЛТ/ВПН к ЩФ/ВПН, который составил 14,9 (27,2/1,82). Показатель R был значительно выше пяти, что подтверждало гепатоцеллюлярный тип поражения печени даже при умеренном росте ЩФ за счет плацентарной фракции [3, 4]. По нашему мнению, для определения типа ЛПП у беременных более корректно опираться на отношение АЛТ/ВПН и значение R, нежели на кратность ЩФ/ВПН, так как последний показатель не совсем достоверен с учетом физиологического увеличения активности ЩФ при гестации [1]. Умеренная степень тяжести обоснована появлением у пациентки симптоматики, превышением уровней АЛТ и билирубина в два и более раз от верхних пределов норм [3, 4].

Обсуждение

В гестационном периоде различают две группы поражений печени. Первая – связанные с беременностью и генетической предрасположенностью: при неукротимой рвоте беременной, ВХБ, HELLP-синдроме, острой жировой дистрофии печени (ОЖДП) [11, 12]. Вторая – не связанные с беременностью заболевания различного генеза: вирусные гепатиты, алкогольный и неалкогольный стеатогепатит и цирроз, аутоиммунные (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит), билиарная обструкция и прочие болезни, редкие при гестации [4, 11–13]. Поражение, развившееся во второй половине беременности, предварительно трактуется как обусловленное ею. Дифференциальный диагноз ЛПП проводится с ВХБ и иными болезнями, протекающими с синдромом холестаза. При HELLP-синдроме и ОЖДП он отсутствует. Отличиями ЛПП от ВХБ в данном случае являются лекарственный анамнез, раннее повышение активности трансаминаз, развитие у пациентки диспепсического и астенического синдромов, отсутствие рецидива после отмены УДХК. Возможно спонтанное купирование легкого поражения при отмене гепатотоксического ЛС. Для ВХБ типично низкое качество жизни за счет мучительного зуда при удовлетворительном состоянии, исчезновение клинико-лабораторных признаков после родов в течение трех-четырех недель без лечения [11–13]. Помимо проведенных у больной исследований для дифференциальной диагностики могут быть необходимы также анализ белковых фракций, развернутая коагулограмма. МРТ без введения контраста и ФГДС назначают со второго триместра при спорных результатах абдоминального УЗИ, тяжелом холестазе и прогрессирующей желтухе, которые



могут скрывать за собой редкие у беременных заболевания: опухоли печени и поджелудочной железы, печеночные метастазы, холангиокарцинома, цирроз и саркоидоз печени, псевдотуморозный панкреатит, синдром Бадда – Киари [13]. В неясных случаях возможна низкодозовая КТ [13], в послеродовом периоде – поиск генетических мутаций для исключения наследственных поражений печени [14, 15].

С современных позиций, основанных на изучении генома человека, предполагается, что значительная часть случаев ЛПП и ВХБ относится к внутрпеченочному семейному холестазу (ВСХ). ВСХ – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным наследованием, приводящих к гиперпродукции желчных кислот. Установлено три генетических типа ВСХ: I, II, III, вызванных, соответственно, мутациями в генах АТР8В1, АВСВ11, АВСВ4. Тяжелые формы ВСХ приводят к формированию цирроза печени в раннем детстве, создают высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Мутация гена АВСВ4 в хромосоме 7, кодирующего белок MDR3, ведет к дефектам транспортных белков печени, синтеза билиарных фосфолипидов, метаболизма прогестерона и гиперпродукции желчных кислот. В результате развивается синдром гепатоцеллюлярного холестаза или наследственная ЖКБ с ранним дебютом. ВХБ и лекарственный холестаз являются поздними вариантами ВСХ III типа [13–15]. Мы полагаем, что гестаген-индуцированное ЛПП представляет собой самую мягкую разновидность ВСХ III типа – вторичный, спровоцированный ВХБ, проявляющийся только при воздействии гепатотоксичного ЛС.

Факторами риска развития острого ЛПП у пациентки явились женский пол, беременность, невынашивание, гепатотоксичный потенциал гестагенов и, вероятно, генетические особенности печеночного метаболизма [3, 4, 13]. Повышенная активность ГТП косвенно свидетельствовала о ВСХ III с мутацией гена АВСВ4 [13, 14]. К сожалению, возможности и запаса времени на поиск мутации АВСВ4 не было. Виновником реализации вероятного генетического дефекта явился дидрогестерон, на что указывает короткий латентный период от его назначения до подъема уровня трансаминаз. Дидрогестерон (категория действия на плод В по FDA) редко вызывает холестатический гепатит. Назначение прогестерона (категория D по Food and Drug Administration, FDA), обладающего прогнозируемой гепатотоксичностью [7], ускорило прогрессирование ЛПП и привело к появлению кожного зуда. На начальном этапе заболевания в ведении больной были допущены лечебно-диагностические ошибки. В результате отмены прогестерона и терапии УДХК были быстро купированы симптомы ЛПП.

Тактика ведения беременных с лекарственно-индуцированным гепатитом заключается, прежде всего, в отмене подозреваемого агента. При легком течении рекомендуется снижение дозы гестагена, если невозможно прекратить прием. В более тяжелых случаях следует рассмотреть вопрос о применении немедикаментозных методов лечения невынашивания.

Лечение

Терапия ЛПП опирается на патогенетическое обоснование в связи с отсутствием серьезной доказательной

базы по применению гепатопротекторов при гестации. Типичными ошибками в лечении при жалобах на зуд у беременных являются назначение эссенциальных фосфолипидов, экстракта артишока, антигистаминных препаратов, наружных дерматологических средств. Они неэффективны при холестазах и создают дополнительную лекарственную нагрузку на печень и плод [16]. К гепатопротекторам, регламентированным к применению у беременных клиническими протоколами, относятся УДХК, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, разрешенные со второго триместра в стандартных дозах. УДХК (категория В по классификации FDA) – препарат выбора при синдроме холестаза с множественными лечебными эффектами [17] и наибольшей доказательной базой по эффективности и безопасности [3, 4, 12, 13]. Препаратом резерва является адеметионин (категория А по FDA). Он снижает интенсивность зуда, но меньше влияет на печеночные пробы, применяется при непереносимости УДХК и в комбинации с ней [3, 4, 12, 13]. Адеметионин вначале вводится инфузионно с переходом на прием *per os*. Эссенциальные фосфолипиды патогенетически обоснованы только при ЛПП с синдромом цитолиза [4]. N-ацетилцистеин (категория В по FDA) имеет доказательную базу при поражении, вызванном ацетаминофеном, и применяется при отдельных типах ЛПП [3, 4, 11, 13]. Для ослабления мучительного зуда кратковременно используется симптоматическая терапия. К ее препаратам с доказанной эффективностью относится колестирамин [3, 4, 7, 16]. В его отсутствие и при проявлениях интоксикации могут назначаться полиметилсилоксана полигидрат [18] и активированный уголь (категория А по FDA) [7, 16]. Энтерсорбенты связывают желчные кислоты в тонкой кишке, но выводят жирорастворимые витамины. При их приеме свыше двух недель и гипопротромбинемии необходимо введение витамина К [7, 16].

Заключение

Гестагениндуцированное ЛПП представляет собой наиболее мягкий вариант ВСХ III типа, который проявляется только при воздействии ЛС и имеет генетическое родство с ВХБ. С учетом возрастающей частоты применения гестагенов данный вариант поражения целесообразно ввести в классификацию болезней печени, связанных с беременностью, как вторичный вариант ВХБ. Характеристики ЛПП необходимо анализировать по критериям EASL и шкале RUCAM, принимая во внимание физиологический рост активности ЩФ при гестации. Из-за потенциальной гепатотоксичности следует назначать беременным гестагены строго по показаниям. При повышении активности трансаминаз нужно рассмотреть вопрос о применении альтернативных методов лечения невынашивания. В связи с ростом частоты лекарственно индуцированных гепатитов при гестации, представляющих собой междисциплинарную проблему, назрела необходимость создания клинических рекомендаций по ЛПП у беременных. ●

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансовой поддержке. Исследование не имело финансовой поддержки.



Литература

1. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей. Гродно: ГрГМУ, 2010.
2. Успенская Ю.Б., Шентулин А.А., Кузнецова И.В. и др. Бессимптомный внутрипеченочный холестаза беременных: особенности течения, диагностики и лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 2. С. 56–64.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // J. Hepatol. 2019. Vol. 70. № 6. P. 1222–1261.
4. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России, 2019.
5. Заключение Экспертного совета по итогам 2-го Всемирного конгресса медицины матери, плода и новорожденного «Микронизированный прогестерон в лечении невынашивания» // Проблемы репродукции. 2019. Т. 25. № 2. С. 46–50.
6. Симоновская Х.Ю., Алеев И.А. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности. Информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского. М. 2015. 24 с.
7. Лекарственный справочник ГЭОТАР // <http://www.lsgeotar.ru/>.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 3. С. 63–80.
9. Непрофессиональная сонография. <http://sonomir.files.wordpress.com/2015/01/bad-sonography.pdf>.
10. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17. № 1. P. 14.
11. Tram T.T., Ahn J., Reau N.S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 111. № 2. P. 176–194.
12. Kirsten J.S. Liver Disease and Pregnancy. Medscape. Updated: Mar 19, 2018.
13. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Внутрипеченочный холестаза при беременности. 2020.
14. Ипатова М.Г., Понкратенко Л.В., Чубарова А.И. и др. Сложный случай диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа // Педиатрия. 2017. Т. 96. № 6. С. 76–80.
15. Reichert M.C., Lammert F. ABCB4 gene aberrations in human liver disease: an evolving spectrum // Semin. Liver Dis. 2018. Vol. 38. № 4. P. 299–307.
16. Аргунова И.А. Желчная напасть. Внутрипеченочный холестаза беременных: типичные ошибки при дифференциальной диагностике и лечении // Non posere. Новый терапевтический журнал. 2019. № 8. С. 46–49.
17. Минушкин О.Н., Фролова А.А., Шиндина Т.С. и др. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 1 (1). С. 18–22.
18. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Версия 4 (05.07.2021).

Drug-Induced Liver Injuries as a Complication of Therapy Gestagens for Miscarriage

I.A. Argunova, PhD

Smolensk State Medical University
Perinatal Center of the Clinical Hospital № 1, Smolensk
Center of IVF, Smolensk

Contact person: Irina A. Argunova, argunova.irina@mail.ru

An increase of liver function scores may be related to rarely diagnosed drug-induced liver injuries. Their frequency of pregnant women is increasing against the background of therapy of miscarriage with gestagens, which have potential hepatotoxicity. The clinical case with the progression of acute hepatitis caused by the use of dydrogesterone and micronized progesterone was analyzed according to the criteria of the European Association for the Study of the Liver and the RUCAM scale, taking into account the physiological growth of alkaline phosphatase activity during gestation. The probability of drug damage to the liver, risk factors, variant, severity were determined. Typical mistakes in diagnosis and treatment are shown, recommendations are given on the use of hepatoprotectors in women with this pathology. An opinion about the genetic relationship of gestagen-induced liver damage and intrahepatic cholestasis of pregnancy and the need to create clinical guidelines for the management of pregnant women with drug-induced liver injuries was expressed.

Key words: pregnancy, drug-induced liver injuries, gestagens, dydrogesterone, micronized progesterone, hepatoprotectors

09-11 НОЯБРЯ
РОССИЯ, МОСКВА
ГК «КОСМОС»

X ЮБИЛЕЙНАЯ
МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



2021



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ:

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природноочаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве



¹ Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского

² Пензенский
государственный
университет

Подходы к коррекции кишечных нарушений при неалкогольном стеатогепатите

И.В. Козлова, д.м.н., проф.¹, Е.А. Лаптева, к.м.н.², А.П. Быкова, к.м.н.¹,
А.Л. Пахомова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Елена Алексеевна Лаптева, e.al.lapteva@mail.ru

Для цитирования: Козлова И.В., Лаптева Е.А., Быкова А.П., Пахомова А.Л. Подходы к коррекции кишечных нарушений при неалкогольном стеатогепатите // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 30–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-30-35

Цель – оценка эффективности комплексной терапии с включением препарата *Saccharomyces boulardii* у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и кишечной дисфункцией.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное исследование эффективности комплексной терапии кишечной дисфункции у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

В исследование были включены две группы из 36 пациентов с НАСГ с симптомами кишечной дисфункции, установленным кишечным дисбиозом, структурными изменениями слизистой оболочки толстой кишки.

Результаты и обсуждение. Установлено, что комплексная терапия кишечной дисфункции с включением препарата *Saccharomyces boulardii* на фоне НАСГ уменьшает частоту абдоминальной боли, связанной с кишечником, нормализует стул, уменьшает степень дисбиоза, способствует эпителизации микроэрозий, снижает частоту нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности комплексной терапии с добавлением препарата *Saccharomyces boulardii* у пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, кишечная дисфункция, микробиота, *Saccharomyces boulardii*

Введение

В структуре гастроэнтерологической патологии в мире распространённость неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) стремительно растёт и достигает 27% в российской популяции [1, 2]. Представления о механизмах развития и прогрессии НАЖБП постепенно меняются [3, 4]. В патологический процесс при НАЖБП вовлекаются разные органы и системы, в том числе кишечник [5]. Внимание клиницистов-исследователей в основном уделено роли изменений кишечной микробиоты при НАЖБП [6, 7]. В качестве значимого механизма развития и ее прогрессии указывают на нарушения проницаемости кишечного барьера, транслокацию в печень бактерий, вирусов с дальнейшим развитием в ее паренхиме и строме низкоактивного воспаления [8]. Из всех клинических форм НАЖБП именно неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) чаще сопровождается кишечной дисфункцией, снижающей качество жизни пациентов и требующей соот-

ветствующей терапии [9, 10]. В этой связи одним из направлений в терапии НАЖБП стала коррекция изменений микробиоты [11].

Установлено, что назначение препарата *Saccharomyces boulardii* способствовало снижению уровня глюкозы, нормализации липидного спектра, нарушенных функций печени, уменьшению стеатоза [12, 13]. При этом объектом анализа были не только биохимические показатели функций печени, но и маркеры синдрома избыточного бактериального роста, ассоциированного с тонкой кишкой [14, 15]. Исследования эффективности *Saccharomyces boulardii* в отношении микробиологического и морфологического состояния толстой кишки при НАСГ проводились в эксперименте [15].

В реальной клинической практике представляется очевидной необходимость анализа эффективности комплексной терапии с включением *Saccharomyces boulardii* и изучением эволюции кишечных симптомов, абдоминальной боли, связанной с кишечником,



структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) на фоне НАСГ.

Цель – оценка эффективности комплексной терапии с включением препарата *Saccharomyces boulardii* при НАСГ с кишечной дисфункцией на основе анализа эволюции кишечных симптомов, показателей дисбиоза и структуры СОТК.

Материал и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование, в которое были включены 36 пациентов (13 мужчин и 23 женщины) с НАСГ и кишечной дисфункцией. Возраст пациентов составлял $56 \pm 11,65$ года. В ходе целенаправленного опроса и комплексного обследования пациентов были выявлены симптомы кишечной дисфункции и абдоминальной боли, связанной с кишечником. Критерии, по которым пациенты не были включены в исследование: болезни печени вирусной, аутоиммунной, алкогольной, лекарственной этиологии, болезни накопления, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит), опухоли любой локализации, хронические соматические заболевания в фазе декомпенсации, патология эндокринной системы (кроме сахарного диабета второго типа), беременность, период лактации, отказ пациента от обследования.

Обследование и лечение пациентов с НАЖБП проводили в гастроэнтерологических отделениях стационара и поликлинике Саратовской городской клинической больницы № 5, дневного стационара Городской поликлиники г. Пензы в период 2016–2018 гг. Протокол исследования утвержден комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол № 6 от 2016 г.). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

НАСГ верифицировали по критериям Российской гастроэнтерологической ассоциации (с учетом повышения уровня трансаминаз, изменений липидного спектра сыворотки крови, маркеров фиброза при эластометрии), Европейской ассоциации по изучению печени [16, 17]. Определяли маркеры цитолиза – аланиновую и аспарагиновую аминотрансферазы (АЛТ, АСТ), холестаза (щелочную фосфатазу (ЩФ) и гамма-глутамил-транспептидазу (ГГТП)), а также содержание билирубина, показатели липидного спектра (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП), низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды), содержание глюкозы натощак. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с оценкой ультразвуковой степени стеатоза по L. Needleman [18] выполняли на аппаратах Hitachi (Япония). Наличие и стадию фиброза печени у пациентов с НАСГ определяли методом транзиентной эластометрии на аппарате Fibroscan (EchoSens, Франция). По результатам эластометрии у включенных

в исследование пациентов с НАСГ определены следующие стадии фиброза: F_0 – у 47%, F_1 – у 29%, F_2 – у 22%, F_3 – у 2%, что служило дополнительным критерием верификации НАСГ.

В связи с наличием кишечной дисфункции и абдоминальной боли, связанной с кишечником, в алгоритм обследования были включены эндоскопические, морфологические, бактериологические исследования. Эндоскопия выполнена с помощью эндоскопа Olympus (Япония), морфологическое исследование колонобиоптатов проводилось с применением окрашивания колонобиоптатов по Романовскому – Гимзе. Исследование биоптатов проведено с помощью светового микроскопа с увеличением 400. Диагностика кишечного дисбактериоза выполнена бактериологическим методом при посеве кала согласно «Протоколу ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержденный приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003) [19]. Оценка степени кишечного дисбиоза основывалась на рекомендациях И.Б. Куваевой и соавт. [20], М.Д. Ардатской и соавт. [21].

Пациенты с НАСГ, кишечной дисфункцией и верифицированным дисбиозом были разделены на две группы. Первую группу составили 20 пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией, которые получали урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 10 мг/кг/сут и тримебутин в дозе 400 мг/сут для купирования симптомов кишечной дисфункции с назначением в режиме «по требованию» [22]. Во вторую группу вошли 16 пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией, которые в комплексе с перечисленными выше препаратами получали препарат *Saccharomyces boulardii* по 250 мг два раза в сутки в течение 10 дней. По окончании лечения препаратом *Saccharomyces boulardii* пациенты продолжали прием УДХК в прежней дозировке, тримебутин – в режиме «по требованию».

Клинико-эндоскопические, морфологические, биохимические и микробиологические показатели изучали в динамике: на старте исследования и через 12 недель.

У 25 (69,4%) пациентов в динамике изучали эндоскопические и структурные изменения СОТК при повторной колоноскопии.

Результаты исследования обработаны статистически с помощью Microsoft Office Excel 2016 и R-Studio Version 1.1.383. Определяли нормальность распределения данных с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Описательная статистика нормально распределенных данных представлена в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (sd). Данные, имевшие распределение, отличное от нормального, представлены как медиана (m), минимальное (min) и максимальное (max) значения.

Группы независимых непрерывных данных сравнивали по характеру распределения с помощью параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (Уилкоксона) критериев.



Таблица 1. Динамика симптомов кишечной дисфункции при НАСГ на фоне разных вариантов терапии, абс. (%)

Симптом	Первая группа, n = 20		Вторая группа, n = 16	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Абдоминальная боль, связанная с кишечником	19 (95,0)	12 (60,0)*	16 (100)	4 (25,0)*, #
Метеоризм	13 (65,0)	8 (40,0)	14 (87,5)	2 (12,5)*, #
Чувство неполного опорожнения после акта дефекации	2 (10,0)	1 (5,0)	4 (25,0)	0
Нарушения стула:				
▪ запоры (частота стула реже одного раза за 72 часа)	5 (25,0)	3 (15,0)	4 (25,0)	1 (6,3)
▪ диарея (частота стула более пяти раз за 24 часа)	9 (45,0)	7 (35,0)	10 (62,5)	2 (12,5)*, #
▪ чередование запоров и диареи	4 (20,0)	3 (15,0)	4 (25,0)	1 (6,3)

* Статистически значимые различия показателей в каждой группе ($p < 0,05$).

Статистически значимые различия соответствующих показателей в разных группах ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика маркеров цитолиза, холестаза, липидного спектра и гликемии натощак при НАСГ на фоне разных вариантов терапии, $M \pm sd$

Лабораторный показатель	Первая группа, n = 20		Вторая группа, n = 16	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	15,8 ± 3,9	15,6 ± 3,6	16,2 ± 4,8	15,8 ± 4,4
АЛТ, Ед/л	150,0 ± 51,6	34,7 ± 12,1*	156 ± 58,9	28,6 ± 9,3*
АСТ, Ед/л	76,2 ± 25,2	30,3 ± 11,8*	71,9 ± 22,4	12,1 ± 9,4*, #
ЩФ, ед/л	103,9 ± 40,3	72,4 ± 16,9*	99,3 ± 35,4	68,2 ± 14,3*
ГГТП, МЕ/л	66,1 ± 22,3	37,5 ± 12,4*	62,3 ± 24,2	38,9 ± 14,2*
Общий ХС, ммоль/л	6,2 ± 0,7	5,9 ± 0,9	6,3 ± 0,9	5,7 ± 0,8
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,9 ± 0,7	1,1 ± 0,7	0,8 ± 0,5	1,3 ± 0,7
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,5 ± 0,06	2,3 ± 0,07	3,7 ± 0,09	1,9 ± 0,08*, #
Триглицериды, ммоль/л	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,2
Глюкоза, ммоль/л	6,7 ± 1,4	5,6 ± 0,4*	6,9 ± 0,9	5,5 ± 0,1*

* Статистически значимые различия показателей в динамике исследования в каждой группе.

Статистически значимые различия показателей между группами ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Динамика симптомов кишечной дисфункции при НАСГ на фоне разных вариантов терапии представлена в табл. 1.

В результате лечения у пациентов обеих групп отмечены регрессия абдоминальной боли, связанной с кишечником, уменьшение метеоризма и диареи. В группе пациентов, получавших лечение, дополненное препаратом *Saccharomyces boulardii*, снижение частоты указанных симптомов было статистически значимым по сравнению с соответствующими показателями в первой группе.

У двух пациентов на старте на фоне терапии с УДХК и тримебутином возникли метеоризм и диарея, описанные как нежелательные явления на фоне приема УДХК, которые купировались самостоятельно и не потребовали коррекции терапии [23].

Динамика маркеров цитолиза, холестаза, липидного спектра и гликемии натощак при НАСГ с кишечной дисфункцией на фоне разных вариантов терапии представлена в табл. 2.

Тенденция к нормализации исследуемых лабораторных маркеров состояния печени, липидного спектра, глюкозы крови натощак наблюдалась в обеих исследуемых группах. В то же время у пациентов, получавших терапию, дополненную препаратом

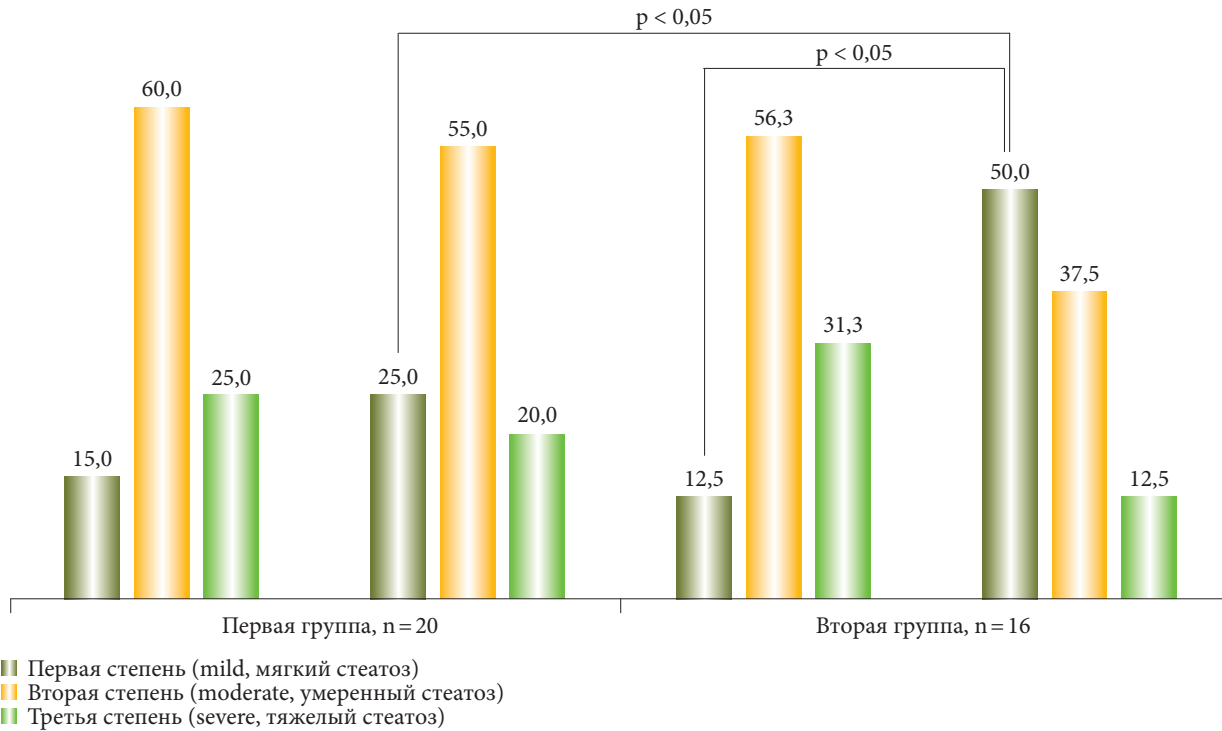
Saccharomyces boulardii, снижение ряда анализируемых показателей было статистически значимым по сравнению с аналогичными показателями первой группы.

Динамика степеней стеатоза, по данным трансабдоминального УЗИ, при НАСГ с кишечной дисфункцией представлена на рисунке.

У пациентов первой группы УЗ-динамики стеатоза не выявлено. У пациентов второй группы отмечено снижение степеней стеатоза. Полученные нами результаты во многом согласуются с описанными в литературе [12, 13]. При НАСГ снижение АСТ, ЛПНП, степени стеатоза на фоне комплексной терапии с назначением препарата *Saccharomyces boulardii* может быть ассоциировано с его опосредованным через микробиоту модулирующим влиянием на гиперхолестеринемия [25].

Эволюция степени кишечного дисбиоза представлена в табл. 3.

В группе пациентов, которым была назначена УДХК в сочетании с нормокинетином, степень дисбиоза не изменилась. У 72,2% пациентов, получавших комплексную терапию с препаратом *Saccharomyces boulardii*, показатели биоценоза нормализовались, степень выраженности дисбиоза снизилась. Описанные изменения при НАСГ ассоциированы с модули-



Динамика стеатоза печени при НАСГ на фоне разных вариантов терапии

Таблица 3. Степень кишечного дисбиоза у пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией в динамике терапии, абс. (%)

Степень кишечного дисбиоза	Первая группа, n = 20		Вторая группа, n = 16	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нормальный микробиоценоз	2 (11,1)	5 (27,8)	2 (11,1)	13 (72,2)*, #
Дисбиоз первой степени	12 (66,7)	11 (61,1)	11 (61,1)	5 (27,8)*, #
Дисбиоз второй степени	4 (22,2)	2 (11,1)	4 (22,2)	0
Дисбиоз третьей степени	0	0	1 (5,6)	0

* Статистически значимые различия показателей в каждой группе.
 # Статистически значимые различия показателей между группами (p < 0,05).

Таблица 4. Динамика эндоскопических изменений СОТК при НАСГ на фоне разных вариантов терапии, абс. (%)

Эндоскопические признаки	Первая группа, n = 12		Вторая группа, n = 13	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гиперемия	11 (91,7)	6 (50,0)	12 (92,3)	2 (15,4)*
Отек	12 (100)	6 (50,0)*	13 (100)	2 (15,4)*, #
Очаги атрофии	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (30,8)	3 (23,1)
Эрозии	4 (33,3)	2 (16,7)	5 (38,5)	0
Неизменная СОТК	0	6 (50,0)*	0	10 (76,9)*, #

* Статистически значимые различия показателей в каждой группе.
 # Статистически значимые различия показателей между группами (p < 0,05).

рующим эффектом препарата *Saccharomyces boulardii* на состав кишечной микробиоты [12].

Через 12 недель от начала лечения повторная колоноскопия с морфологическим исследованием колонобиоптатов выполнена 25 пациентам: 12 пациентам первой группы и 13 пациентам второй группы. Результаты динамического эндоскопического и морфологического исследований представлены в табл. 4 и 5.

В динамике наблюдения у 6 (50%) пациентов первой группы и 10 (76,9%) пациентов второй группы уменьшились неспецифические воспаления СОТК. У 50% пациентов первой группы эрозии СОТК, выявленные на старте исследования, эпителизировались. После комплексного лечения с добавлением препарата *Saccharomyces boulardii* эрозии СОТК не были обнаружены ни в одном случае, при этом зна-



Таблица 5. Динамика морфологических изменений СОТК при НАСГ на фоне разных вариантов терапии, абс. (%)

Микроструктурные особенности СОТК	Первая группа, n = 12		Вторая группа, n = 13	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Фиброз	10 (83,3)	8 (66,7)	8 (61,5)	7 (53,8)
Атрофия ворсин	8 (66,7)	7 (58,3)	8 (61,5)	4 (30,8)
Нейтрофильная инфильтрация	11 (94)	8 (66,7)	12 (92,3)	3 (30,8)*, #
Лимфоцитарная инфильтрация	10 (58)	8 (66,7)	11 (84,6)	3 (30,8)*, #
Отсутствие изменений	0	2 (16,7)	0	5 (38,7)*, #

* Статистически значимые различия показателей в каждой группе.

Статистически значимые различия показателей между группами (p < 0,05).

чимо увеличилось число пациентов с эндоскопически неизменной СОТК.

При динамическом морфологическом исследовании у пациентов, получавших лечение с добавлением препарата *Saccharomyces boulardii*, значимо уменьшилась частота нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Частота атрофических изменений СОТК при различных вариантах терапии не менялась.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности комплексной терапии с добавлением препарата *Saccharomyces boulardii* у пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией. В эксперименте получены данные о том, что препарат,

изменяя микробный пейзаж толстой кишки, может улучшать трофику слизистой оболочки, возможно, за счет снижения проницаемости кишечного барьера и подавления гиперпродукции провоспалительных цитокинов [25–27].

Заключение

Таким образом, у пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией добавление к терапии препарата *Saccharomyces boulardii* способствует уменьшению симптомов, связанных с кишечником, снижению степени дисбиоза, уменьшению признаков хронического низкоактивного воспаления СОТК. ☉

Литература

- Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 16.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
- Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158. № 7. P. 1999–2014.
- Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 24. С. 54–63.
- Лантева Е.А., Козлова И.В. Молекулярно-генетические предпосылки коморбидности жировой болезни печени и патологии толстой кишки // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017. Т. 13. № 1. С. 29–34.
- Compare D., Coccoli P., Rocco A. et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non-alcoholic fatty liver disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012. Vol. 22. № 6. P. 471–476.
- Dai X., Wang B. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015. № 3. P. 1–6.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021. № 185 (1). С. 4–52.
- Scalera A., Minno M., Tarantino G. What does irritable bowel syndrome share with non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 33. P. 5402–5420.
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019. № 161 (1). С. 106–116.
- Philips C.A., Augustine P., Yerol P.K. et al. Modulating the intestinal microbiota: therapeutic opportunities in liver disease // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8. № 1. P. 87–99.
- Everard A., Geurts L., Metamoras S. et al. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice // *mBio.* 2014. Vol. 5. № 3. P. 1–9.



13. Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко Л.Б. и др. Saccharomyces boulardii модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 150. № 2. С. 4–18.
14. Kapil S., Duseja A., Sharma B.K. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 31. № 1. P. 213–221.
15. Soyuturk M., Saygili S.M., Sagol H.B.O. et al. Effectiveness of Saccharomyces boulardii in a rat model of colitis // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. № 44. P. 6452–6460.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 2. С. 24–40.
17. 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.
18. Needleman L., Kurtz A.B., Rifkin M.D. et al. Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading // AJR Am. J. Roentgenol. 1986. Vol. 146. № 5. P. 1011–1015.
19. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91500.11.0004-2003 (утв. приказом Минздрава России от 9 июня 2003 г. № 231).
20. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991. 240 с.
21. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5 (117). С. 13–50.
22. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 76–93.
23. Kotb M.A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. № 7. P. 8882–8914.
24. Girard P., Pansart Y., Verleye M. Anti-hypercholesterolemic effect of Saccharomyces boulardii in the hamster // Pharmacology. 2014. Vol. 94. № 5–6. P. 239–244.
25. Liu Y.T., Li Y.Q., Wang Y.Z. Protective effect of Saccharomyces boulardii against intestinal mucosal barrier injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2016. Vol. 24. № 12. P. 921–926.
26. Sougioultzis S., Simeonidis S., Bhaskar K.R. et al. Saccharomyces boulardii produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB-mediated IL-8 gene expression // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol. 343. № 1. P. 69–76.
27. More M.I., Vandeplass Y. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 improves intestinal enzyme function: a trophic effects review // Clin. Med. Insights Gastroenterol. 2018. Vol. 11. P. 1–14.

Some Approaches to the Therapy of Changes in Intestinal Microbiocenosis in Non-Alcoholic Steatohepatitis

I.V. Kozlova, PhD, Prof.¹, E.A. Lapteva, PhD², A.P. Bykova, PhD¹, A.L. Pakhomova, PhD¹

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

² Penza State University

Contact person: Elena A. Lapteva, e.al.lapteva@mail.ru

The aim is to evaluate the effectiveness of complex therapy with the inclusion of the drug *Saccharomyces boulardii* in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and intestinal dysfunction.

Material and methods. An open prospective comparative study of the effectiveness of complex therapy of intestinal dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis was carried out. The study included two groups of 36 patients with NASH with symptoms of intestinal dysfunction, established intestinal dysbiosis, structural changes in the mucous membrane of the colon.

Results and discussion. It was found that the complex therapy of intestinal dysfunction with the inclusion of the drug *Saccharomyces boulardii* against the background of NASH reduces the frequency of abdominal pain associated with the intestines, normalizes stool, reduces the degree of dysbiosis, promotes epithelialization of microerosions, and reduces the frequency of neutrophilic infiltration of the colon mucosa.

Conclusion. The results of the study indicate the effectiveness of complex therapy with the addition of *Saccharomyces boulardii* in patients with NASH and intestinal dysfunction.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, colon dysfunction, microbiota, *Saccharomyces boulardii*

Гиполипидемическая терапия у пациентов с хроническими заболеваниями печени: что нужно знать гастроэнтерологу

Ю.Г. Сандлер к.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, sandlerjulia2012@gmail.com

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хроническими заболеваниями печени: что нужно знать гастроэнтерологу // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 36–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-36-45

Дислипидемия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются ведущей причиной смертности в мире. Контроль уровня липидов – наиболее эффективная стратегия профилактики ССЗ и их осложнений (ССО). Статины относятся к препаратам первой линии гиполипидемической терапии. Дислипидемия часто встречается у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). С клинической точки зрения ряд ХЗП ассоциируется с повышенным риском ССЗ. Вследствие недостаточной осведомленности врачей о применении статиновой и нестатиновой гиполипидемической терапии у больных ХЗП зачастую возможность лечения ССЗ и снижения риска ССО у лиц данной категории оказывается упущенной.

Цель обзора – изучить современные подходы к гиполипидемической терапии (статиновой и нестатиновой) у пациентов с ХЗП различной этиологии, в том числе на стадии цирроза печени (ЦП).

Заключение. ХЗП не следует рассматривать как противопоказание к назначению статинов и других гиполипидемических препаратов. Плейотропные эффекты статинов, помимо гиполипидемического действия, создают новые перспективы их применения у больных ХЗП. Гиполипидемическая терапия рекомендуется пациентам с ХЗП (в том числе на стадии компенсированного ЦП), при наличии у них дислипидемии и повышенного риска ССО. Назначая пациентам с ХЗП статины, важно сопоставлять пользу и риск.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK-9, хронические заболевания печени

У ряда пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) имеют место нарушения липидного профиля и риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В клинической практике врачи нередко испытывают опасения по поводу назначения гиполипидемической терапии пациентам с ХЗП. Представляется важным оценить показания, противопоказания и группы препаратов, которые можно назначать данной категории пациентов.

Дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности и инвалидности в мире [1, 2]. Коррекция дислипидемии является важным направлением в лечении ССЗ и профилактике их осложнений [2–4].

Контроль уровня липидов – одна из эффективных стратегий профилактики ССЗ. Для оценки концен-

Таблица 1. Факторы риска и целевой уровень липидов при лечении/профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (приводится по [6])

ЛПНП	<ul style="list-style-type: none"> ■ Первичная или вторичная профилактика ■ <i>Очень высокий риск:</i> необходим терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного уровня и целевой уровень ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) ■ <i>Высокий риск:</i> терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного уровня и целевой уровень ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) ■ <i>Умеренный риск:</i> целевой уровень $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) ■ <i>Низкий риск:</i> целевой уровень $< 3,0$ ммоль / л (< 116 мг/дл)
ЛПнеВП	Вторичные значения составляют $< 2,2$; $2,6$ и $3,4$ ммоль/л (< 85 , 100 и 130 мг/дл) для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно
АпоВ	Вторичные целевые уровни составляют < 65 , 80 и 100 мг/дл для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно
Триглицериды	Нет целевого уровня, но $< 1,7$ ммоль/л (< 150 мг/дл) указывает на более низкий риск, а более высокие уровни – на необходимость поиска других факторов риска
Курение	Исключение в любой форме
Диета	Здоровая диета с низким содержанием насыщенных жиров с упором на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу
Физическая активность	3,5–7 часов умеренной физической активности в неделю или 30–60 минут в день
Вес тела	Индекс массы тела $20\text{--}25$ кг/м ² , окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)
Артериальное давление	$< 140/90$ мм рт. ст.
Сахарный диабет	HbA1c $< 7\%$ (< 53 ммоль/моль). Глюкоза натощак $> 6,1$ и $7,0$ ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)

трации циркулирующих липопротеинов крайне важно определять уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые признаны фактором риска ССЗ, играют центральную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза. Чем больше абсолютное снижение уровня ЛПНП, тем ниже риск ССЗ и осложнений, связанных с ними [5, 6].

Частота ишемической болезни сердца значительно повышена у лиц с уровнем ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) в сравнении с теми, у кого данный показатель не превышает указанного значения (скорректированное отношение рисков $1,64$) [1].

Однако цели и задачи лечения и профилактики ССЗ и их осложнений гораздо шире. Они направлены на коррекцию таких факторов, как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), а также учитывают весь липидный профиль: общий холестерин (ХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины не высокой плотности (ЛПнеВП), аполипопротеин В (апоВ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды. Так, при метаболическом синдроме и СД2 апоВ и ЛПнеВП являются важными дополнительными маркерами и становятся целью гиполипидемической терапии [7].

В последние годы были пересмотрены целевые уровни (ЦУ) ЛПНП. Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (2019) [6], клинические рекомендации Американской ассоциации кардиологов (2019) [8], рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) (2020) [3] предусматривают ЦУ

ЛПНП гораздо ниже тех, которые использовались ранее (табл. 1).

В европейских странах сердечно-сосудистые риски оценивают по шкале систематической оценки коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation, SCORE), которая рассчитывает абсолютный риск смертности от ССЗ в течение ближайших десяти лет. Согласно SCORE, выделяют четыре основные категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий [6].

Показатели, определяемые с помощью SCORE, могут отличаться в разных популяциях в зависимости от распространенности факторов риска и смертности от ССЗ. Версии могут калиброваться для каждой конкретной страны. Десятилетний риск оценки смертельных исходов ССЗ основан на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и холестерина. Пациенты с уже имеющимися ССЗ, СД2, хронической болезнью почек (ХБП), как правило, имеют очень высокий или высокий риск ССО.

Очевидно, что только здорового образа жизни не всегда достаточно для достижения ЦУ ЛПНП, а значит, люди даже с низким и умеренным риском ССО могут в конечном итоге столкнуться с перспективой пожизненной гиполипидемической терапии.

Гиполипидемическая терапия

К основным препаратам, используемым для коррекции дислипидемии, относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Другие препараты (фибрата, препараты,

Таблица 2. Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий (приводится по [3, 6])

Рекомендации	Класс / уровень доказательности
Терапия статинами в максимально переносимых дозах	Класс I. Уровень доказательности A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ЛПНП не достигнут, добавить эзетимиб	Класс I. Уровень доказательности B
Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9	Класс IIb. Уровень доказательности C
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9	Класс I. Уровень доказательности A
При непереносимости базовой терапии статинами в любой дозе рекомендуется рассмотреть назначение эзетимиба	Класс IIa. Уровень доказательности C
При непереносимости базовой терапии статинами в любой дозе рекомендуется рассмотреть присоединение к эзетимибу ингибитора PCSK9	Класс IIb. Уровень доказательности C

содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота замедленного высвобождения) в большей степени влияют на уровень триглицеридов.

Статины

Статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы способствуют снижению уровня липидов за счет ингибирования биосинтеза ХС и увеличения выведения ЛПНП из кровотока. В настоящее время среди всех гиполипидемических средств статины являются наиболее часто рекомендуемыми препаратами благодаря эффективности и безопасности, что подтверждено многочисленными исследованиями [8–10].

В среднем статины при максимальных дозах снижают уровень ЛПНП на 55–60%, существенно уменьшают частоту ССЗ, включая инсульт [11].

По данным исследователей [12], аторвастатин 40 мг/сут снижает ЛПНП более чем на 50% (на 2 ммоль/л) у лиц с уровнем ЛПНП ≥ 4 ммоль/л. Снижение уровня ЛПНП на 2 ммоль/л с помощью эффективной схемы приема статинов в течение пяти лет у 10 000 пациентов обычно предотвращает серьезные сосудистые события примерно у 1000 (10%) пациентов с высоким риском ССО и 500 (5%) пациентов с низким риском [12]. Рекомендации по применению статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений основаны на результатах систематических обзоров и метаанализов [13].

Относительное снижение риска при первичной профилактике сопоставимо с таковым при вторичной профилактике. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит не от типа статина, а от степени снижения ЛПНП [3, 6].

Однако некоторые пациенты с высоким/очень высоким риском ССЗ не могут достичь своих ЦУ с помощью максимальных рекомендуемых доз статинов или не переносят терапию статинами. В настоящее время подходы к ведению данной категории паци-

ентов пересмотрены: смена парадигмы предполагает переход от высокоинтенсивной терапии статинами к концепции высокоинтенсивной терапии, снижающей уровень ЛПНП [14, 15].

Рекомендуются следующие комбинации статинов и нестатиновых липид-модифицирующих препаратов с самой низкой эффективной дозой статинов [3, 6, 15]:

- ✓ статины в средней дозе + эзетимиб (безопасность низкодозовой комбинации);
- ✓ статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9 (тройная терапия);
- ✓ комбинация нестатиновых липид-модифицирующих препаратов при непереносимости статинов (табл. 2).

Эзетимиб

Эзетимиб является селективным ингибитором абсорбции ХС, ингибирующий эффект обеспечивается за счет блокирования белка типа Ниманна – Пика – переносчика экзогенного ХС на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Эзетимиб при добавлении к статинам снижает уровень ЛПНП в среднем на 23–24%, приводит к постепенному снижению уровня ЛПНП и улучшению сердечно-сосудистых исходов [16, 17].

В исследовании IMPROVE-IT (n = 18 144) пациенты, госпитализированные по поводу острого коронарного синдрома с относительно невысоким уровнем ХС ЛПНП (1,3–3,2 ммоль/л), в течение семи лет получали монотерапию симвастатином или комбинацию «симвастатин + эзетимиб». Через год наблюдения средний уровень ЛПНП в группе симвастатина и эзетимиба составил 1,4 ммоль/л, в группе симвастатина – 1,8 ммоль/л. В группе симвастатина и эзетимиба отмечалось значимое снижение количества смертельных исходов от ССЗ, инфаркта миокарда и госпитализаций на 6,4% (относительный риск 0,936; 95%-ный доверительный интервал 0,89–0,99; p = 0,016), абсолютного риска – на 2,0% [18].

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9)

Для лиц с гиперхолестеринемией, у которых адекватное снижение ЛПНП не может быть достигнуто на фоне применения статинов или статинов и эзетимиба, или при непереносимости статинов рекомендуется применять ингибиторы PCSK9 [19].

Ингибиторы PCSK9 – моноклональные антитела, блокирующие фермент пропротеинконвертазу субтилизин-кексин типа 9.

Ингибиторы PCSK9 блокируют связывание фермента PCSK9 с рецепторами ЛПНП. В результате увеличиваются количество рецепторов и выведение ЛПНП из кровотока. Ингибиторы PCSK9 показали дозозависимое снижение ЛПНП (44–65%), апоВ (48–59%) и липопротеина А (27–50%) без серьезных побочных эффектов у различных пациентов из группы высокого риска, в том числе с непереносимостью статинов [20–22].

В Российской Федерации одобрены к применению инъекционные препараты эволокумаб (140 мг) и алирокумаб (75 и 150 мг) в шприце-ручке. Препараты вводятся подкожно два раза в месяц.

Ингибиторы PCSK9 при добавлении к терапии статинами снижают уровень ЛПНП на 54–74% в сравнении с плацебо и 26–46% в сравнении с эзетимибом [23].

Крупный метаанализ девяти рандомизированных контролируемых исследований с использованием Medline, Embase показал, что терапия ингибиторами PCSK9 на фоне лечения статинами может снизить риск общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с исходным уровнем ЛПНП ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) [19]. Эти результаты подтверждают рекомендацию по применению ингибиторов PCSK9 в качестве резервного препарата для пациентов из группы высокого риска с остаточным высоким уровнем ЛПНП.

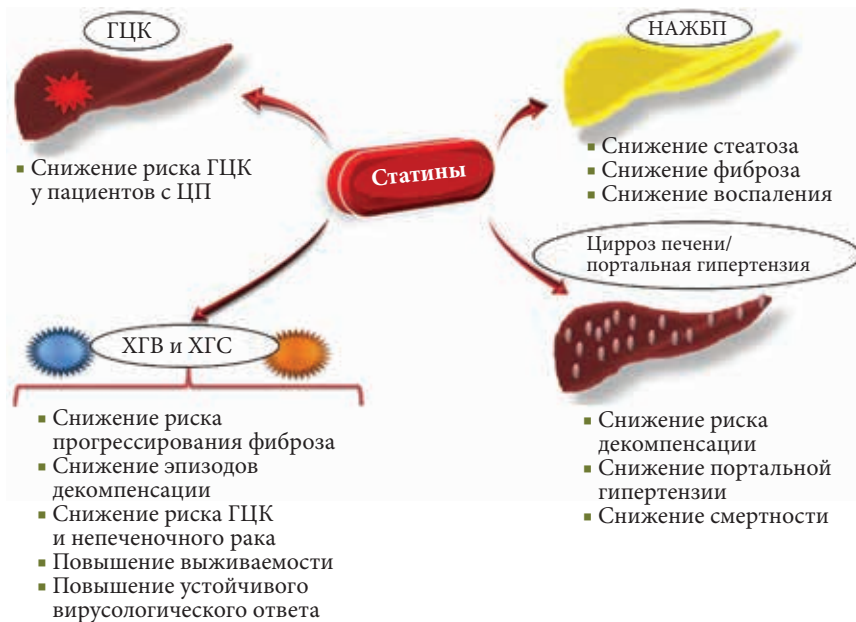
Частота нежелательных явлений была сходной для ингибиторов PCSK9 по сравнению с плацебо или эзетимибом [24].

По данным метаанализа восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ), среди пациентов, не получавших статинов, использование ингибиторов PCSK9 ассоциировалось с более низкими уровнями ЛПНП по сравнению с терапией эзетимибом [25].

Таким образом, ингибиторы PCSK9 доказали эффективность и безопасность и рекомендованы к применению у пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ, лиц с субоптимальным ответом на статины, непереносимостью статинов и семейной гиперхолестеринемией.

Статины и гепатотоксичность

Данные о том, связана ли терапия статинами (и в какой степени) с повышенным риском гепатотоксичности, остаются предметом споров. Механизмы гепатотоксичности статинов не до конца ясны. Предполагается, что они вызывают активацию кас-



Преимущества использования статинов при хронических заболеваниях печени за счет плейотропных свойств (приводится по [71])

паз, запускают апоптоз культивируемых гепатоцитов человека; снижают уровень CoQ10 и вызывают индукцию окислительного стресса в печени [26, 27]. Предполагается также, что дисбаланс окислительного стресса и нарушение метаболизма статинов являются частичными механизмами токсичности, индуцированной статинами [28].

Повышение уровня аминотрансфераз до трех верхних границ нормы (ВГН) возникает у 3% пациентов, более чем в три раза – у 1% пациентов, получавших лечение, но клинически выраженное идиосинкразическое лекарственное повреждение печени (ИЛПП) встречается крайне редко [12, 29], риск серьезной гепатотоксичности составляет $\approx 0,001\%$ [9].

В одном из последних крупных обзоров по ИЛПП, вызванному различными препаратами, анализировали взаимосвязь между ИЛПП и печеночными путями метаболизма лекарственных препаратов (ЛП). Оказалось, что большинство ЛП (61,1%), участвующих в возникновении ИЛПП, метаболизируются через ферментную систему цитохрома P450 (CYP450), при этом 49,6% ЛП метаболизируются через CYP3A4/5; 24,6% – CYP2C9, 13,2% – CYP2E1, 7,3% – CYP2C19, 3,5% – CYP1A2 и 1,8% – CYP2D6. Исследователи пришли к выводу, что препараты, индуцирующие ИЛПП, метаболизируются конкретными изоформами CYP450 [30].

Большая часть статинов метаболизируется через CYP450; аторвастатин, симвастатин, ловастатин – через изофермент CYP3A4, розувастатин – через CYP2C9, а метаболизм правастатина не зависит от пути CYP450. CYP3A4 участвует в метаболизме большого количества ЛП, метаболизм многих из которых связан с ферментом сильнее, чем метаболизм

статинов. Препарат, сродство которого к СУРЗА4 больше, чем у статина, блокирует связывание статина и ингибирует его метаболизм. Соответственно одновременное применение ЛП, которые также связываются с этим ферментом, и СУРЗА4-зависимого статина может привести к снижению метаболизма статина и увеличению риска токсичности, связанной со статинами.

Систематический обзор и результаты метаанализа (поиск в Pubmed Central, Scopus, Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований, ClinicalTrials.gov и в материалах крупных конгрессов до 10 апреля 2017 г.) показывают взаимосвязь между использованием статинов и возникновением гипертрансаминаземии и являются наиболее полным обзором безопасности всех статинов для печени с 1990 г. [31]:

- 1) независимо от клинической значимости при лечении статинами наблюдается повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови по сравнению с плацебо;
- 2) высокие дозы аторвастатина, розувастатина и ловастатина связаны со значительным увеличением вероятности развития гипертрансаминаземии по сравнению с плацебо;
- 3) все проанализированные статины при использовании в низких дозах показали аналогичный и незначительный риск по сравнению с плацебо.

Результаты данного метаанализа продемонстрировали, что повышение уровня печеночных ферментов не является однородным феноменом классового эффекта, а зависит от типа и дозы статина: различные типы и дозы статинов обладают неодинаковой способностью вызывать повышение трансаминаз. Клинический фенотип поражения печени также широко варьировал, но в целом его можно разделить на гепатоцеллюлярный и холестатический.

Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) проанализировали постмаркетинговые данные по оценке риска клинически серьезной гепатотоксичности, связанной со статинами. Количество сообщений о серьезных повреждениях печени в базе данных системы нежелательных явлений оказалось чрезвычайно низким (частота сообщений ≤ 2 на 1 млн пациенто-лет). Серьезные повреждения печени редки и непредсказуемы, то есть носят идиосинкразический характер. Самая важная особенность ИЛПП – непредсказуемость. Среди десяти ведущих ЛП, вызывающих ИЛПП, аторвастатин и симвастин занимают третье и шестое место [32].

Из-за непредсказуемости ИЛПП регулярный и постоянный мониторинг аланинаминотрансферазы (АЛТ), по-видимому, не позволяет выявить серьезное лекарственное повреждение печени. Эксперты FDA рекомендуют проводить тесты на трансаминазы перед началом терапии статинами, далее – по клиническим показаниям. Повышение уровня транс-

миназ (от легкого до умеренного) не увеличивает риск гепатотоксичности, обусловленной статинами, а следовательно, не считается противопоказанием для терапии до тех пор, пока не появятся дополнительные серьезные признаки повреждения печени: повышение уровня билирубина, удлинение протромбинового времени, снижение альбумина и т.д. [33].

Экспертная группа в области гепатологии Национальной липидной ассоциации США (NLA) в 2014 г. опубликовала свои выводы по определенным вопросам. Необратимое повреждение печени, вызванное статинами, является исключительно редким и, вероятно, идиосинкразическим по своей природе. Бессимптомное повышение уровня трансаминаз не является показанием для прекращения терапии статинами. Прежде всего рекомендуется исключить другие причины поражения печени, такие как вирусный гепатит, применение других ЛП, употребление алкоголя. Рутинный мониторинг ферментов печени не подтверждается имеющимися доказательствами, поэтому проводить его не следует [34].

Согласно рекомендациям европейских специалистов по лекарственному повреждению печени и FDA, основанием к отмене ЛП является [35, 36]:

- ✓ АЛТ/аспартатаминотрансфераза (АСТ) более восьми ВГН хотя бы в одном анализе;
- ✓ АЛТ/АСТ более пяти ВГН на протяжении более двух недель;
- ✓ АЛТ/АСТ более трех ВГН в сочетании с общим билирубином более двух ВГН или международным нормализованным отношением (МНО) более полутора;
- ✓ АЛТ/АСТ более трех ВГН в сочетании с клиническими признаками поражения печени (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, желтуха, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия $> 5\%$).

При холестатическом типе ЛПП:

- увеличение билирубина более трех ВГН;
- удлинение протромбинового времени и МНО более полутора ВГН.

В клинических российских рекомендациях по мониторингу печеночных ферментов [3] указано, что контроль ферментов печени (АЛТ) следует проводить с определенной периодичностью:

- до лечения;
- через 8–12 недель после начала терапии или увеличения дозы препарата;
- рутинный контроль АЛТ не рекомендуется во время лечения статинами, за исключением случаев наличия ХЗП.

При повышении АЛТ применяются следующие рекомендации:

- если АЛТ менее трех ВГН, необходимо продолжать терапию, с повторным контролем АЛТ через 4–6 недель;
- если АЛТ более трех ВГН, необходимо прекратить терапию или уменьшить дозу; повторить анализ в течение 4–6 недель. В случае нормали-

зации ферментов с осторожностью повторно начать терапию;

- если АЛТ остается повышенной, терапию не продолжат, необходимо выявить другие причины.

Плейотропные свойства статинов

Помимо холестерин-снижающих свойств статины обладают холестерин-независимыми плейотропными эффектами, которые не опосредуются ингибированием HMG-CoA-редуктазы: улучшение эндотелиальной дисфункции, повышение биодоступности оксида азота, уменьшение окислительного стресса и воспаления, повышение стабильности атеросклеротических бляшек, снижение активности тромбоцитов, ингибирование тромбоза, иммуномодулирующие эффекты, а также возможные противоопухолевые свойства [37–42]. Однако клиническая значимость установлена не для всех эффектов. Так, большинство доклинических и наблюдательных исследований поддерживают использование статинов для профилактики рака, но результаты рандомизированных и фармакоэпидемиологических исследований с использованием целевого дизайна исследования менее убедительны для большинства типов опухолей [37].

Наблюдательные исследования показывают, что статины оказывают антифибротическое действие, возможно, за счет предотвращения синусоидального микротромбоза в печени, снижения частоты инфекций и риска гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при циррозе печени (ЦП), особенно у пациентов с хроническим гепатитом В и С. Данные рандомизированных контролируемых исследований подтвердили, что статины снижают градиент давления в воротной вене, предотвращают повторное кровотечение и улучшают выживаемость пациентов после кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [43].

Величина и предикторы этих эффектов остаются неясными. Метаанализ 25 исследований демонстрирует положительный химиопрофилактический эффект статинов: снижение частоты ГЦК на 27% [44]. Этот эффект зависит от дозы и более выражен у липофильных статинов.

Есть данные, что статины цитотоксичны по отношению к клеткам холангиокарциномы (ХКЦ): подавляют деление клеток и вызывают апоптоз. В исследовании по типу «случай – контроль» (n = 394) статины снижали риск внепеченочной ХКЦ и улучшали выживаемость пациентов с дистальной ХКЦ [45].

Нестатиновые препараты и гепатотоксичность

Эзетимиб не метаболизируется ферментной системой CYP450 и не взаимодействует с ингибиторами CYP3A4. После абсорбции происходит глюкуронидация эзетимиба с образованием активного метаболита, который подвергается энтерогепатической рециркуляции. Коррекция дозы не требуется при нарушении функции почек, но препарат не реко-

мендуется пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени.

Данные клинических исследований показывают, что частота бессимптомных повышенных уровней трансаминаз (ВГН ≥ 3) составляет 0,7% [46].

Из-за редкости развития ЛПП конкретных рекомендаций по мониторингу функции печени при терапии эзетимибом нет. Уровни трансаминаз могут немного повышаться при использовании комбинации «эзетимиб + симвастатин» в сравнении с монотерапией симвастатином [47].

Систематический обзор и метаанализ РКИ, сравнивающих алирокумаб или эволокумаб с плацебо, показал, что применение ингибиторов PCSK9 не связано с риском повышения ферментов печени (p = 0,34) по сравнению с контрольной группой [48].

Дислипидемия и хронические заболевания печени

Поскольку печень играет главную роль в метаболизме липидов, заболевания печени могут влиять на синтез липопротеинов и липогенез в печени. Дислипидемия нередко встречается у пациентов с ХЗП и значительно варьируется в зависимости от этиологии, которая может быть основным фактором, определяющим характер и распространенность дислипидемии у данной категории больных [49, 50].

Статины из-за наличия широкого спектра плейотропных эффектов становятся потенциально привлекательным вариантом лечения пациентов с ХЗП. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается печеночным проявлением МС. Значительное увеличение подкожного и висцерального жира наряду с дислипидемией у большинства пациентов тесно связано с избыточным накоплением жира в печени – стеатозом. У некоторых больных стеатоз и ряд других факторов запускают воспалительную реакцию и приводят к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ), который в свою очередь может прогрессировать до ЦП. Помимо заболеваемости и смертности, связанных с НАЖБП, наличие таковой является значимым и независимым фактором риска ССО [51]. Пациентам с НАЖБП показаны статины, которые снижают биохимическую и гистологическую активность и уменьшают степень стеатоза [52–54].

В многоцентровом когортном исследовании (n = 1201) оценивали взаимосвязь между использованием статинов, генетическими факторами и повреждением печени. Применение статинов ассоциировалось с защитой от стеатоза, НАСГ и фиброза печени. Протективный эффект был более выраженным у лиц, не несущих аллель I148M PNPLA3 [55].

В настоящее время пациентам с НАСГ статины рекомендуются для снижения ССЗ, ССО и связанной с ними смертности [6, 56].

Хронический гепатит С (ХГС) может быть предиктором атеросклероза и теоретически показанием для терапии статинами. Для проникновения в гепатоциты вируса гепатита С (ВГС) нуждается в рецепторах

ЛПНП, ЛПОНП [57]. То есть стеатоз ассоциирован с ВГС не случайно. Стеатоз при ХГС возникает на фоне множественных метаболических нарушений (гиперурикемия, обратимая гипохолестеринемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, увеличение висцеральной жировой ткани), совокупно именуемых дисметаболическим синдромом, связанным с гепатитом С, который может влиять на естественное течение ХГС [58]. Пациенты с ХГС часто имеют гипохолестеринемия, которая обратно пропорциональна степени стеатоза, полностью обратима после эрадикации вируса [58, 59]. Крупные ретроспективные обсервационные исследования продемонстрировали снижение риска прогрессирования фиброза печени, декомпенсации, ГЦК и смертности у пациентов с ХГС, принимающих статины [60].

Вирус гепатита В не влияет на риск сердечно-сосудистых осложнений [61] и не ассоциируется с МС, подобно ВГС. Однако применение статинов у пациентов с хроническим гепатитом В при наличии показаний связано со снижением не только риска ГЦК, но и риска некоторых других видов непеченочного рака [62, 63]. Многочисленных данных, которые подтверждали бы, что дислипидемии представляют собой дополнительный фактор риска ССЗ при алкогольной болезни печени (АБП), не получено [64]. Наличие ССЗ при АБП, по-видимому, в значительной степени зависит от фактического количества употребляемого алкоголя.

Заболевания печени с вторичной гиперлипидемией

Вторичная гиперхолестеринемия типична для холестатических болезней печени, прежде всего для первичного билиарного холангита (ПБХ). Обычная вторичная гиперхолестеринемия не повышает риск ССО и не требует лечения, если сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска отсутствуют. Эти данные объясняются повышенным уровнем липопротеина X, который нельзя отличить от ЛПНП с помощью стандартных лабораторных тестов, но они не вызывают риска развития атеросклероза и ССО [65].

В ряде случаев гиперхолестеринемия может быть клинически значима: по данным некоторых исследователей, около 12% больных ПБХ умирают от ССО, что делает проблему коррекции актуальной [66].

При гиперхолестеринемии у пациентов с ПБХ и метаболическим синдромом (высокий уровень ХС, низкий – ЛПВП, высокий – ЛПНП) рекомендуется рассмотреть возможность снижения уровня ХС в каждом конкретном случае. При наличии факторов риска прогрессирования ССО гиполипидемическая терапия (в том числе статинотерапия) не противопоказана пациентам на стадии компенсации заболевания [67].

Прогрессирование заболевания печени до цирроза изменяет липидный профиль, хотя этиологические особенности остаются [68].

Как показывает ряд исследований, уровни ХС и ЛПНП у пациентов с ХЗП на стадии ЦП обычно значительно ниже по сравнению с пациентами без цирроза (при любой этиологии). При этом у данной категории больных сопутствующие ССЗ более распространены: артериальная гипертензия присутствовала у 26,6% пациентов без ХЗП и 55,4% с ХЗП ($p < 0,001$); СД2 – у 8,1% без ХЗП и 25,6% с ХЗП ($p < 0,001$) [69].

У пациентов с ХЗП на стадии ЦП при «улучшении» дислипидемии необходима систематическая оценка ССО.

При использовании статинов у пациентов на стадии компенсации ЦП необходимо проводить динамический контроль не только АЛТ и АСТ, но и креатинфосфокиназы (КФК), так как известно, что статины повышают риск рабдомиолиза [70].

При остром гепатите и декомпенсированном ЦП прием статинов не показан или его следует прекратить. Для подтверждения пользы статинов у пациентов с ХЗП необходимы дальнейшие проспективные и рандомизированные клинические исследования.

С учетом установленного влияния статинов на снижение рисков ССО и увеличения частоты назначения комбинированных схем пациентам с ХЗП крайне важно оценивать потенциальные риски для печени. Это в конечном итоге позволит врачам правильно подбирать схемы лечения.

Выводы

1. Коррекция дислипидемии является важным направлением в лечении ССЗ и профилактике осложнений.
2. Статины остаются краеугольным камнем в терапии дислипидемии.
3. Истинная гепатотоксичность и ИЛППВ встречаются редко и непредсказуемы.
4. Регулярный мониторинг функции печени во время терапии статинами в отсутствие ХЗП не проводится.
5. Пациенты с ХЗП могут иметь нарушения липидного статуса и риски развития ССЗ и их осложнений.
6. ХЗП не следует рассматривать как противопоказание к терапии статинами при наличии факторов риска развития ССО.
7. Пациентам с НАЖБП, ХГС, ПБХ на стадии компенсации, при наличии ССЗ и их осложнений рекомендуется рассмотреть гиполипидемическую терапию и в отсутствие противопоказаний назначить препараты.
8. Пациентам с компенсированным ЦП статины не противопоказаны, их рекомендуется назначать с осторожностью: в низких дозах, с частым контролем уровня трансаминаз, билирубина, КФК для своевременного выявления нежелательных явлений.
9. Для каждого пациента с ХЗП решение о назначении статинов и других видов гиполипидемической терапии должно основываться на индивидуальной оценке рисков и преимуществ. ●

Литература

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2021. Vol. 143. № 8. P. 254–743.
2. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel // *Eur. Heart J*. 2017. Vol. 38. № 32. P. 2459–2472.
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) // *Евразийский кардиологический журнал*. 2020. № 2. С. 6–29.
4. Tomkin G.H., Owens D. LDL as a cause of atherosclerosis // *Open Atheroscler. Thromb. J*. 2012. Vol. 5. P. 13–21.
5. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2016. Vol. 316. № 12. P. 1289–1297.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J*. 2020. Vol. 41. № 1. P. 111–188.
7. Carr S.S., Hooper A.J., Sullivan D.R., Burnett J.R. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment // *Pathology*. 2019. Vol. 51. № 2. P. 148–154.
8. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019. Vol. 74. № 10. P. 1376–1414.
9. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2019. Vol. 39. № 2. P. 38–81.
10. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.
11. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.
12. Collins R., Reith C., Emberson J. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy // *Lancet*. 2016. Vol. 388. № 10059. P. 2532–2561.
13. Yebo H.G., Aschmann H.E., Kaufmann M., Puhon M.A. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants // *Am. Heart. J*. 2019. Vol. 210. P. 18–28.
14. Masana L., Pedro-Botet J., Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240. № 1. P. 161–162.
15. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019. Vol. 73. № 24. P. 3168–3209.
16. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 223. № 2. P. 251–261.
17. Zhan S., Tang M., Liu F. et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018. Vol. 11. № 11.
18. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. IMPROVE-IT investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. № 25. P. 2387–2397.
19. Khan S.U., Riaz H., Rahman H. et al. Association of baseline LDL-C with total and cardiovascular mortality in patients using proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Lipidol*. 2019. Vol. 13. № 4. P. 538–549.
20. Bergeron N., Phan B.A., Ding Y. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk // *Circulation*. 2015. Vol. 132. № 17. P. 1648–1666.
21. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.-G. et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10106. P. 1962–1971.
22. Cegla J., Neely R.D.G., France M. et al. HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): a call to action // *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 291. P. 62–70.
23. Murphy S.A., Pedersen T.R., Gaciong Z.A. et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial // *JAMA Cardiol*. 2019. Vol. 4. № 7. P. 613–619.

24. Toth P.P., Worthy G., Gandra S.R. *et al.* Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. № 10. e005367.
25. Benhuri B., Ueyama H., Takagi H. *et al.* PCSK9 inhibitors and ezetimibe monotherapy in patients not receiving statins: a meta-analysis of randomized trials // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021. Vol. 19. № 4. P. 390–397.
26. Beltowski J., Wójcicka G., Jamroz-Wiśniewska A. *et al.* Adverse effects of statins – mechanisms and consequences // *Curr. Drug Saf.* 2009. Vol. 4. № 3. P. 209–228.
27. Allen R.M., Marquart T.J., Albert C.J. *et al.* miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity // *EMBO Mol. Med.* 2012. Vol. 4. № 9. P. 882–895.
28. Liu A., Wu Q., Guo J. *et al.* Statins: adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions // *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 195. P. 54–84.
29. Russo M.W., Hoofnagle J.H., Gu J. *et al.* Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network // *Hepatology.* 2014. Vol. 6. № 2. P. 445–771.
30. Teschke R., Danan G. Idiosyncratic drug induced liver injury, cytochrome P450, metabolic risk factors and lipophilicity: highlights and controversies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. № 7. P. 3441.
31. Villani R., Navarese E.P., Cavallone F. *et al.* Risk of statin-induced hypertransaminasemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2019. Vol. 3. № 2. P. 131–140.
32. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel uclaf causality assessment method // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018. Vol. 14. № 11. P. 1169–1187.
33. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs // <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>.
34. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A. An assessment by the statin liver safety task force: 2014 update // *J. Clin. Lipidol.* 2014. Vol. 8. № 3. P. 47–57.
35. Marrone G., Vaccaro F.G., Biolato M. *et al.* Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. № 1. P. 122–134.
36. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 2009. Drug Safety. <https://www.fda.gov/media/116737/download>
37. Joharatnam-Hogan N., Alexandre L., Yarmolinsky J. *et al.* Statins as potential chemoprevention or therapeutic agents in cancer: a model for evaluating repurposed drugs // *Curr. Oncol. Rep.* 2021. Vol. 23. № 3. P. 29.
38. Liu P.Y., Liu Y.W., Lin L.J. *et al.* Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation // *Circulation.* 2009. Vol. 119. № 1. P. 131–138.
39. Montecucco F., Burger F., Pelli G. *et al.* Statins inhibit C-reactive protein-induced chemokine secretion, ICAM-1 upregulation and chemotaxis in adherent human monocytes // *Rheumatology.* 2009. Vol. 48. № 3. P. 233–242.
40. Chow S.C. Immunomodulation by statins: mechanisms and potential impact on autoimmune diseases // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2009. Vol. 57. P. 243–251.
41. Antoniadou C., Channon K.M. Statins: pleiotropic regulators of cardiovascular redox state // *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Vol. 20. № 8. P. 1195–1197.
42. Jasińska M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects // *Pharmacol. Rep.* 2007. Vol. 59. № 5. P. 483–499.
43. Janicko M., Drazilova S., Pella D. *et al.* Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. № 27. P. 6201–6213.
44. Facciorusso A., Abd El Aziz M.A., Singh S. *et al.* Statin use decreases the incidence of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12. № 4. P. 874.
45. Lavu S., Terneau T.M., Harmsen W.S. *et al.* Effect of statins on the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma // *Hepatology.* 2020. Vol. 72. № 4. P. 1298–1309.
46. Ouchi Y., Sasaki J., Arai H. *et al.* Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial // *Circulation.* 2019. Vol. 140. № 12. P. 992–1003.
47. Hou R., Goldberg A.C. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2009. Vol. 38. № 1. P. 79–97.
48. Guedeney P., Gustino G., Sorrentino S. *et al.* Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Heart J.* 2019. ehz430.
49. Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P. *et al.* Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 126. № 2. P. 586–597.
50. Wu T., Zheng X., Yang M. *et al.* Serum lipid alterations identified in chronic hepatitis B, hepatitis B virus-associated cirrhosis and carcinoma patients // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 42710.
51. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 236. № 1. P. 7–17.
52. Athyros V.G., Boutari C., Stavropoulos K. *et al.* Statins: an under-appreciated asset for the prevention and the treatment of NAFLD or NASH and the related cardiovascular risk // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018. Vol. 16. № 3. P. 246–253.

53. Foster T., Budoff M.J., Saab S. et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 1. P. 71–77.
54. de Keyser C.E., Koehler E.M., Schouten J.N. et al. Statin therapy is associated with a reduced risk of non-alcoholic fatty liver in overweight individuals // Dig. Liver Dis. 2014. Vol. 46. № 8. P. 720–725.
55. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V. et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 3. P. 705–712.
56. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 1. P. 328–357.
57. Yamamoto S., Fukuhara T., Ono C. et al. Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus // PLoS Pathog. 2016. Vol. 12. № 5. e1005610.
58. Lonardo A., Adinolfi L.E., Restivo L. et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 23. P. 7089–7103.
59. Fernández-Rodríguez C.M., López-Serrano P., Alonso S. et al. Long-term reversal of hypocholesterolaemia in patients with chronic hepatitis C is related to sustained viral response and viral genotype // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 24. № 3. P. 507–512.
60. Mohanty A., Tate J.P., Garcia-Tsao G. Statins are associated with a decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis C-related compensated cirrhosis // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 2. P. 430–440.
61. Wang C.H., Chen C.J., Lee M.H. et al. Chronic hepatitis B infection and risk of atherosclerosis-related mortality: a 17-year follow-up study based on 22,472 residents in Taiwan // Atherosclerosis. 2010. Vol. 211. № 2. P. 624–629.
62. Huang Y.W., Hsieh A.C., Yang S.S. Statins and the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 111. № 11. P. 1655–1656.
63. Chen C.I., Kuan C.F., Fang Y.A. et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. № 6. e462.
64. Brinton E.A. Effects of ethanol intake on lipoproteins and atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. 2010. Vol. 21. № 4. P. 346–351.
65. González Yovera J.G., Concepción-Zavaleta M.J., Moreno Marreros D.M., Armas Flórez C.D. Statins in liver cirrhosis in a developing country: benefits outweigh the risk? // Expert Opin. Drug Saf. 2020. Vol. 19. № 12. P. 1651–1652.
66. Sorokin A., Brown J.L., Thompson P.D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review // Atherosclerosis. 2007. Vol. 194. № 2. P. 293–299.
67. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // J. Hepatol. 2017. Vol. 67. № 1. P. 145–172.
68. Loria P., Marchesini G., Nascimbeni F. et al. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology // Atherosclerosis. 2014. Vol. 232. № 1. P. 99–109.
69. Unger L.W., Forstner B., Schneglberger S. et al. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease // Wien. Klin. Wochenschr. 2019. Vol. 131. № 17–18. P. 395–403.
70. Weersink R.A., Drenth J.P., Borgsteede S.D. Altered pharmacokinetics of statins explain increased risk of rhabdomyolysis in advanced cirrhosis // Gastroenterology. 2016. Vol. 151. № 5. P. 1036.
71. Kasia C., Scaglione S.J. Patients With Chronic Liver Disease/Cirrhosis Should Not Take Statin Medications // Clin Liver Dis (Hoboken). 2019. Vol. 13. № 4. P. 106–110.

Hypolipidemic Therapy in Patients with Chronic Liver Diseases: What Should a Gastroenterologist Know

Yu.G. Sandler PhD, E.V. Vinnitskaya PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Yuliya G. Sandler, sandlerjulia2012@gmail.com

Dyslipidemia is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases (CVD), which remain the leading cause of death worldwide. Lipid level control is the most effective strategy for the prevention of CVD and its complications (CVC). Statins are the first-line drugs of hypolipidemic therapy. Dyslipidemia is often found in patients with chronic liver diseases (CLD). From a clinical point of view, a number of CLD have an increased risk of CVD. Due to insufficient awareness of doctors about the possibilities of using statin and non-statin lipid-lowering therapy in patients with CLD, the possibility of treating CVD and reducing the risk of CVC in this category of patients is often missed.

The purpose of the review is to study modern approaches to lipid-lowering therapy (statin and non-statin) in patients with CVD of various etiologies, including at the stage of liver cirrhosis (LC).

Conclusion. CLD should not be considered as a contraindication to the use of statins and other lipid-lowering drugs. Pleiotropic effects of statins, in addition to hypolipidemic action, create new prospects for their use in patients with CLD. Hypolipidemic therapy is recommended for patients with CLD (including at the stage of compensated LC), if they have dyslipidemia and an increased risk of CVD. It is important to compare the benefits and risks of prescribing statins in patients with CLD.

Key words: dyslipidemia, statins, ezetimibe, PCSK-9 inhibitors, chronic liver diseases

Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника на фоне антибактериальной терапии

М.Д. Ардатская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Мария Дмитриевна Ардатская, ma@uni-med.ru

Для цитирования: Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника на фоне антибактериальной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 46–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-46-52

Антибиотик-ассоциированные нарушения микробиоценоза кишечника развиваются в среднем у каждого третьего пациента как в виде легких нарушений, так и тяжелых, угрожающих жизни, состояний. Негативное воздействие антибактериальных средств на кишечную микробиоту вызывает снижение количества и видового разнообразия микроорганизмов, продуцирующих масляную кислоту. Низкие концентрации масляной кислоты часто сопровождаются воспалительными и атрофическими процессами слизистой оболочки кишечника, нарушением регуляции водно-электролитного баланса и, как следствие, нарушением моторики кишечника и его функций. Длительно сохраняющиеся нарушения микробиоценоза кишечника могут вызывать развитие заболевания и в дальнейшем становиться факторами его прогрессирования, запуская целый каскад новых патологических процессов.

В статье проанализированы клинические данные, опубликованные в авторитетных международных изданиях за период с 1990 по 2020 г., свидетельствующие об эффективности применения пищевых волокон (ПВ) для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника, вызванного применением антибактериальных препаратов.

Частично гидролизованные ПВ циамопсиса, зарегистрированные в нашей стране под торговым наименованием «ОптиФайбер», благодаря таким своим эффектам, как регуляция работы кишечника, снижение выраженности абдоминальной боли, уменьшение газообразования, вздутия живота, повышение количества и метаболической активности резидентной микрофлоры кишечника, способствуют восстановлению и поддержанию кишечного зубиоза.

Заключение. *В целях повышения эффективности антибиотикотерапии при различных инфекционных заболеваниях, а также для коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника, ассоциированных с приемом антибактериальных препаратов, целесообразно назначение частично гидролизованных ПВ циамопсиса в составе препарата «ОптиФайбер».*

Ключевые слова: *микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиоценоз кишечника, пищевые волокна, циамопсис*

Микробиоценоз кишечника: современные представления

Термин «микробиоценоз» характеризует гармоничное биологическое равновесие между человеческим организмом и микробиотой, сложившееся в результате эволюции [1, 2]. Состояние микробиоценоза является ключевым индикатором состояния макроорганизма, отражающим наличие разнообразных внутренних патологических процессов и последст-

вия агрессивного воздействия окружающей среды. Фундаментальное изучение микробиоты – одно из наиболее динамично развивающихся направлений современной медицинской науки, основанное на использовании так называемых омиксных технологий, созданных на стыке генетики и информатики [3]. Во многих странах мира проводятся национальные программы по изучению влияния микробиоты человека на его здоровье и развитие различных заболеваний.

В России осуществлением специальных программ по исследованию микробиоты занимается, в частности, Межрегиональная общественная организация «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека». Крупнейшими международными проектами в данной области являются MetaHIT (Metagenome of Human Intestinal Tract) в Европе и HMP (Human Microbiome Project) в США. В результате проведенных исследований установлено, что общая численность микроорганизмов, населяющих различные биотопы человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , превышая в десять раз количество собственных клеток взрослого человека. Состав микробиоты уникален для каждого человека и развивается на протяжении всей жизни.

Максимальная концентрация микроорганизмов обнаружена в кишечнике. И именно микробиоценоз кишечника играет ключевую роль в поддержании гомеостаза макроорганизма, функционируя как единая экосистема, так называемый «метаболический орган».

По результатам метагеномных исследований определены основные типы (филулы) кишечных микроорганизмов: *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Collinsella*), *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.). Доминирующие группы – фирмикуты, бактероиды отвечают за состав примерно 80-99% кишечной микробиоты здорового человека [4, 5].

Видовое разнообразие, стабильность и функциональная избыточность – важнейшие взаимосвязанные характеристики кишечной микробиоты [6, 7]. Несмотря на то что количество микробов, идентифицированных как важные для человека, существенно меньше общего количества микроорганизмов, сосредоточенных в кишечнике, нельзя считать другие виды ненужными или даже вредоносными, поскольку именно биологическое разнообразие обеспечивает нормальное состояние микробиоценоза кишечника, его устойчивость к воздействию внешних и внутренних экологических факторов, включая антропогенные.

Стабильность микробиоты, в свою очередь, определяет ее способность к саморегуляции, то есть восстановлению и поддержанию видового и функционального разнообразия.

Функциональная избыточность – свойство микробиоты, обеспечивающее возможность замещения одних видов микроорганизмов другими без потери метаболической функции, в случае отказа звена, которому эта функция свойственна, и, соответственно, также направленное на поддержание нормального состояния всей кишечной экосистемы в целом.

Функционирование кишечной микробиоты осуществляется посредством продукции разнообразных низкомолекулярных метаболитов, регулирующих скорость и интенсивность множества физиологических, мета-

болических процессов в макроорганизме, в первую очередь короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). КЖК участвуют в энергообеспечении организма, регуляции моторной активности кишечника, регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия, поддерживают ионный обмен, обеспечивают антибактериальную защиту, поставку субстратов глюконеогенеза и липогенеза, субстратов для синтеза ко-ферментов, усиливают местный иммунитет и препятствуют адгезии патогенов к эпителию. При этом уровень и соотношение КЖК стабильны и поддерживаются в заданном диапазоне (ацетат : пропионат : бутират = 60 : 20 : 18), вне зависимости от индивидуальных вариаций, являясь уникальными показателями состояния кишечного микробиоценоза и жесткой константой его регуляции [8, 9].

Механизм развития дисбиоза на фоне антибактериальной терапии

Нормальный состав кишечной микробиоты может быть только при нормальном физиологическом состоянии макроорганизма. Факторами агрессии, приводящими к нарушению микробиоценоза, являются ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, применение цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства), факторы питания, стрессы, острые инфекционные заболевания, снижение иммунного статуса, ксенобиотики, нарушение биоритмов (например, при совершении дальних путешествий), заболевания внутренних органов, функциональные нарушения моторики кишечника [10].

Неслучайно первым среди губительных действий на кишечную микробиоту названо применение антибиотиков. Чувствительность микрофлоры к антибиотикам не избирательна. Даже современные препараты, обладающие антибактериальной активностью, не способны воздействовать только на отдельные патогенные микроорганизмы. Ведь частота развития антибиотик-ассоциированного дисбиоза составляет, по разным данным, от 5 до 39% [11–14]. Выраженность комплекса патологических изменений микробиоценоза кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развивающегося на фоне антибиотикотерапии (АБТ), варьирует от незначительного преходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита.

Как правило, на первом этапе развития дисбиоза снижается численность нормальных симбионтов (коли-, бифидо-, лактобактерий) с возможным появлением одного–двух видов условно патогенной микрофлоры (УПМ). Количественное изменение бифидофлоры сопровождается снижением лизоцимной активности и выработки секреторных иммуноглобулинов, что приводит к контаминации тонкой кишки УПМ (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР)), сопровождающейся выраженными метаболическими нарушениями, усиленной продукцией муцина, повреждением клеточных элементов кишечной стенки и развитием воспа-

лительного процесса. Изменяется количественный и качественный состав УПМ в различных участках кишечника, с появлением их в не свойственных для пребывания местах, зачастую с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам и приобретением патогенных свойств.

Чаще всего применение антибиотиков вызывает развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) (35%). Примерно в 80-90% случаев диарея на фоне АБТ имеет неинфекционную природу, так называемая идиопатическая ААД, а в 15-20% случаев ААД обусловлена колонизацией кишечника такими УПМ, как: *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. и *Salmonella*.

При этом практически все антибактериальные препараты могут спровоцировать ААД. Так, в работе L. McFarland показано, что ААД встречается в 5-10% случаев при применении ампициллина, в 10-25% – цефалоспоринов второго поколения и в 2-5% случаев – при использовании таких антибактериальных препаратов, как тетрациклин, макролиды (эритромицин), нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин) [15]. При этом на частоту развития ААД не влияет способ введения препарата. Длительность антибактериальной терапии, проведение повторных курсов, применение комбинаций антибактериальных препаратов, а также использование антибиотиков, выводящихся с желчью, существенно повышают риск развития ААД. Риск развития ААД особенно высок при проведении антибактериальной терапии у детей (24%) и у лиц пожилого возраста (35%).

Идиопатическая ААД возникает на фоне снижения количества анаэробных бактерий, продуцирующих КЖК, особенно масляную кислоту, которая обеспечивает 70% потребности колоноцитов в энергии и участвует в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике, в частности, контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, способствует росту полезной микрофлоры. Как показано в ряде исследований, при АБТ именно бутират-продуценты гибнут первыми. А снижение концентрации масляной кислоты часто сопровождается воспалительными и атрофическими процессами слизистой оболочки кишечника, нарушением регуляции водно-электролитного баланса и, как следствие, нарушением моторики кишечника и его функций [16, 17].

И хотя дисбиоз, в частности возникающий на фоне АБТ, рассматривается современной наукой не как самостоятельная патология, а как синдромокомплекс, сопровождающий основное заболевание, важно учитывать, что нарушения микробиоценоза кишечника сами по себе могут вызывать развитие заболевания и в дальнейшем становиться факторами его развития, запуская тем самым целый каскад новых патологических процессов.

В настоящее время нет единого мнения научного сообщества о длительности сохранения нарушений микробиоты после применения антибиотиков. Недавно проведенные исследования показали, что последствия применения ряда антибиотиков имеют долгосрочный характер для микробиоты кишечника [18-21]. Так, например, в результате применения клиндамицина отмечались снижение разнообразия *Bacteroides* в образцах фекалий, рост числа антибиотикоустойчивых клонов *Bacteroides* (*B. Thetaiotaomicron*) и возможность их горизонтальной передачи другим бактериям, персистенция гена *erm* (В) (эритромицинрезистентной метилазы), сохраняющаяся на протяжении двух лет. Изменения состава качества и количества микробиоты кишечника после применения ципрофлоксацина регистрировались на протяжении более шести месяцев.

Длительно сохраняющийся количественный и качественный дефицит микробиоты и нарушение ее метаболической функции способствуют развитию различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета, атопии, ревматоидного артрита, злокачественных новообразований.

Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника

Алгоритм лечебной коррекции дисбиотических нарушений и восстановления эубиоза включает следующие мероприятия:

- 1) патогенетическое лечение основного заболевания;
- 2) селективную деконтаминацию УПМ (при необходимости) с применением кишечных «антисептиков» широкого спектра действия;
- 3) восстановление аутохтонной микрофлоры;
- 4) коррекцию диеты;
- 5) поддерживающую терапию основного заболевания и профилактику дисбиоза (в период ремиссии).

Для восстановления и сохранения микробиоценоза кишечника применяется широкий спектр микробиологических средств: пробиотики, комбиотики, симбиотики, пребиотики, синбиотики, вириобиотики, метабиотики, а также все активнее внедряется в практику трансплантация микробиоты [22-26].

Пробиотики – наиболее изученные и широко применяемые препараты на основе живых микроорганизмов, влияющие на микробиоту. Они решают достаточно широкий круг задач и предназначены для курсового применения при определенных заболеваниях с учетом штаммоспецифичности эффектов. Безопасность и эффективность применения пробиотиков при лечении и профилактике острых инфекционных диарей у детей, профилактике первичного приступа поушита и предотвращении его рецидивов, купировании симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК) доказана в ряде опубликованных метаанализов [27-29]. Но по-прежнему ряд вопросов использования пробиотиков требует уточнения: определение оптимальной дозы и наполнителя для доставки бактерий, выработка надежных критериев эффективности, регламентирование и верифика-

ция стабильности продуктов, обоснование выбора штамма в зависимости от индивидуального состояния кишечной микробиоты, уточнение микробных, иммунологических и функциональных особенностей отдельных штаммов, а также изучение их действия у различных категорий пациентов и др.

Естественным продолжением концепции пробиотиков является класс современных препаратов – метабиотиков – на основе структурных компонентов пробиотических микроорганизмов, их метаболитов, сигнальных молекул с определенной химической структурой, которые нацелены на оптимизацию специфичных для макроорганизма физиологических функций, метаболических, эпигенетических, информационных, регуляторных, транспортных и поведенческих реакций, связанных с деятельностью аутохтонной микробиоты. Существует мнение, что действие метабиотиков начинается быстрее по сравнению с пробиотиками, что обусловлено наличием готовых активных метаболитов симбиотической микрофлоры. Однако следует учитывать, что при приеме внутрь метаболиты не достигают толстой кишки, всасываясь в верхних отделах ЖКТ, то есть ключевое значение имеет способ доставки препарата. В одном из сравнительных исследований Л.И. Буторовой и соавт. (2020) оценена эффективность про- и метабиотиков, в результате чего выявлено более выраженное повышение абсолютного содержания КЖК и достоверное повышение концентрации масляной кислоты именно на фоне применения метабиотика с непосредственной доставкой активного вещества в толстую кишку [30].

Пребиотики - вещества немикробного происхождения, способные оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности представителей нормальной микрофлоры.

Требования, предъявляемые к пребиотикам:

- 1) не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека;
- 2) не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта;
- 3) должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резистентных для толстой кишки.

Эту группу препаратов представляют: олиго- и полисахариды натурального происхождения (пищевые волокна (ПВ) злаковых, овощей, фруктов и трав), дисахариды искусственного происхождения, парааминобензойная кислота, лизоцим, кальция пантотенат.

Нормальное функционирование индигенной микрофлоры принципиально зависит от ее питания, от поступления к ней непереваренных углеводов для энергетических целей, а также белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов, жиров, витаминов и минералов – для пластического обмена. Таким образом, рациональное питание макроорганизма и нормальное пищеварение являются залогом поступления к микрофлоре столь необходимых нутриентов (пребиотиков). Однако в современных условиях наблюда-

ется дефицит пребиотиков в диете всех возрастных категорий. Если в норме взрослый человек должен получать примерно 20-35 г ПВ в сутки, то в реальности потребляется не более 13 г в сутки. Причиной тому служат растущая урбанизация, изменение характера питания с преобладанием жиров, интенсивное производство генетически модифицированных культур со сниженной долей ПВ.

В результате расщепления ПВ в толстой кишке индигенной анаэробной микрофлорой образуются естественные метаболиты кишечной микрофлоры – КЖК, благодаря чему восполняется дефицит бутирата, который обеспечивает восстановление защитных свойств кишечного эпителия, и поддерживается адекватный суммарный метаболический потенциал кишечной микробиоты в условиях длительного применения антибиотиков. Таким образом, за счет коррекции состояния микробиоценоза кишечника разрушается «порочный круг» патологических явлений, возникающих при применении антибактериальных препаратов.

Кроме того, ПВ обладают высокой адсорбционной способностью и удерживают воду, что способствует повышению осмотического давления в кишке, нормализации транзита химуса по ЖКТ, частоты и объема стула. Также ПВ благотворно влияют на углеводный и липидный обмен, оказывают антиканцерогенное и антиоксидантное действие, а также ингибирующий эффект на прикрепление патогенов [31, 32].

С учетом современных реалий особого внимания заслуживает механизм опосредованного воздействия ПВ на иммунную систему человека путем стимуляции пролиферации и повышения метаболической активности облигатной микрофлоры. Доказано, что низкомолекулярные метаболиты, и в первую очередь КЖК, стимулируют локальный иммунитет, ингибируя рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов, связывая и выводя вирусы, обладающие соответствующими лигандами. Системная стимуляция иммунитета реализуется при внутриклеточных взаимодействиях, когда микробиота приобретает рецепторы и антигены, присущие макроорганизму.

В связи с вышеизложенным представляется крайне целесообразным обогащать диеты ПВ в течение длительных сроков.

Эффективность частично гидролизованных пищевых волокон циамопсиса при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника

В период с 1990-х гг. по настоящее время проводили многочисленные, включая рандомизированные, двойные плацебоконтролируемые исследования физиологических эффектов частично гидролизованных пищевых волокон (ЧГПВ) циамопсиса, растворимого ПВ, вырабатываемого путем частичного гидролиза (на российском рынке представлен под торговым наименованием ОптиФайбер) [33, 44]. Главным преимуществом данного полисахарида является химическая структура, обеспечивающая его более медленное брожение в кишечнике по сравнению с другими

ПВ, благодаря чему исключаются такие побочные эффекты, как повышенное газообразование и вздутие живота. Другое важное преимущество – низкая молекулярная масса и вязкость ЧГПВ циамопсиса, в связи с чем при растворении данного соединения в воде не образуется гель, его легче использовать в пищевых продуктах, напитках и особенно в продуктах для энтерального питания. Кроме того, препарат не вызывает привыкания и безопасен в применении, действуя мягко и физиологично.

Применение ЧГПВ циамопсиса изучено на животных моделях и в различных возрастных группах пациентов с такими нарушениями, как запор, диарея, СРК, СИБР. Примечательно, что в ряде исследований оценивали влияние данного ПВ на количество и профиль КЖК.

Например, в работе японских ученых Т. Okubo с соавт. (1994) при применении ЧГПВ циамопсиса у здоровых добровольцев в течение шести недель зафиксировано увеличение количества бифидо- и лактобактерий в два раза (с 14,5 до 24,8%). При этом соотношение и профиль КЖК оставались неизменными [45]. Достоверное увеличение содержания лактобактерий в кале на фоне ежедневного приема ЧГПВ циамопсиса показано в исследовании, проведенном Н. Takahashi с соавт. (с 33 до 67%) [43]. Carlson с соавт. обнаружили рост количества парабактероидов (с 3,48 до 10,62%) и бактериоидов (с 27 до 33%) под воздействием ЧГПВ циамопсиса [46]. Полученные результаты тем более интересны, что наряду с увеличением количества облигатной микрофлоры регистрировали значимое уменьшение количества УПМ (*Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*). В 2000 г. в исследовании, проведенном М. Velazques с соавт., продемонстрировано девятикратное увеличение продукции КЖК у пациентов с хроническим запором и нормализация их процентного содержания (ацетат : пропионат : бутират - 68,4 : 19,8 : 20,7%) на фоне применения ЧГПВ, из которых на 100% состоит ОптиФайбер [47]. В связи с этим можно сделать вывод о том, что ЧГПВ циамопсиса являются оптимальным субстратом для питания индигенной микрофлоры кишечника.

Furnari с соавт. в своем клиническом исследовании изучили возможности применения ЧГПВ в области модуляции патологической кишечной микрофлоры при СИБР в связи с проведением АБТ. Авторами показана существенно большая эффективность комбинации ЧГПВ циамопсиса с рифаксиминем в отношении купирования СИБР (87,1%)

по сравнению с использованием только рифаксимины (62,1%) [48].

Таким образом, получены убедительные доказательства высокой пребиотической активности ЧГПВ циамопсиса в составе препарата «ОптиФайбер»: под его влиянием при микрoэкологических нарушениях в кишечнике, развивающихся, в том числе, на фоне АБТ, происходит восстановление микробиоценоза кишечника, повышается колонизационная резистентность слизистой оболочки кишечника за счет стимуляции активности индигенной микрофлоры.

Заключение

Антибактериальные препараты являются одними из основных средств борьбы с инфекционными заболеваниями бактериальной природы. При этом обилие антибиотиков зачастую сопровождается их бессистемным использованием, что может снижать эффективность применения антимикробных препаратов различных классов, а также приводит к развитию ряда побочных эффектов, наиболее распространенным из которых является дисбиоз кишечника. Даже самые безопасные антибактериальные препараты способны оказывать отрицательное воздействие на организм, разрушая не только патогенные микроорганизмы в естественных биотопах, но и представителей нормофлоры, с формированием нарушений микробиоценоза кишечника различной степени тяжести. При этом дисбиоз, развившийся на фоне АБТ, может приобретать хронический характер, создавая предрасположенность к серьезным метаболическим расстройствам. С учетом повышенной чувствительности микроорганизмов пробиотиков к антибактериальным препаратам все большую актуальность приобретает использование пребиотиков, обладающих устойчивостью к антибиотикам, что допускает их совместное использование. Представленные данные международных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение пребиотиков, в первую очередь ПВ, для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза при проведении АБТ инфекционных заболеваний является перспективным и актуальным направлением. В свою очередь, ЧГПВ циамопсиса в составе препарата «ОптиФайбер» благодаря своей безопасности при применении в различных возрастных группах пациентов, отсутствию существенных побочных действий, многочисленным пребиотическим эффектам способствуют восстановлению и поддержанию микробиоценоза кишечника и повышают устойчивость иммунитета к различным инфекциям. ●

Литература

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 117 (5). С. 13–50.
2. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Васиа М.Н. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. Фундаментальные и прикладные аспекты // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 4. С. 18–25.

3. Шендеров Б.А. «Омик» - технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине // Вестник восстановительной медицины. 2012. № 3 (49). С. 70–78.
4. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника // Альманах клинической медицины. 2015. № 40. С. 12–34.
5. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 161 (1). С. 55–63.
6. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. 2010. № 313.
7. Микробиота / под ред. Е.Л. Никонова, Е.Н. Поповой М.: Медиа Сфера, 2019.
8. Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта: дисс. ...докт. мед. наук. М., 2003.
9. Fuller R., Perrdidigon G. Gut flora, nutrition, Immunity and health. Oxford: Blackwell publishing, 2003.
10. Ардатская М.Д. Роль низкомолекулярных метаболитов кишечной микробиоты в патогенезе, диагностике и профилактике колоректального рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 3 (139). С. 13–21.
11. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция // Русский медицинский журнал. 2018. № 2. С. 96–99.
12. Дудун А.А., Бонарцев А.П., Жаркова И.И., Воинова В.В. Роль кишечной микробиоты в лечении различных заболеваний и антибактериальные препараты нового поколения. М.: Мир науки, 2020.
13. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. и др. Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста: пособие для врачей. М.: Прима Принт. 2020.
14. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Захаренко С.М. Дисбиоз, индуцированный приемом антибиотиков: от теории к клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 50. С. 24–31.
15. McFarland L.V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection // Anaerobe. 2009. Vol. 15. № 6. P. 274–280.
16. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. № 2. P. 104–119.
17. Antharam V.C., Li E.C., Ishmael A. et al. Intestinal dysbiosis and development of butyrogenic bacteria in Clostridium difficile infection and nosocomial diarrhea // Journal of Clinical Microbiology. 2013. Vol. 51. № 9. P. 2884–2892.
18. Palleja A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K. et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure // Nat. Microbiol. 2018. Vol. 3. № 11. P. 1255–1265.
19. Litvak Y., Byndloss M.X., Bäuml A.J. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota // Science. 2018. Vol. 362. № 6418. P. eaat9076.
20. Kronman M.P., Zaoutis T.E., Haynes K. et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study // Pediatrics. 2012. Vol. 130. № 4. P. 794–803.
21. Stark C.M., Susi A., Emerick J., Nylund C.M. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity // Gut. 2019. Vol. 68. № 1. P. 62–69.
22. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 3. С. 83–92.
23. Hemalatha R., Ouwehand A.C., Saarinen M.T. et al. Effect of probiotic supplementation on total lactobacilli, bifidobacteria and short chain fatty acids in 2-5-year-old children // Microb. Ecol. Health Dis. 2017. Vol. 28. № 1. P. 1298–1340.
24. Ушкालова Е.А., Зырянов С.К. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине // Consilium medicum. 2017. № 2. С. 37–42.
25. Хавкин А.И. Влияние пребиотиков на иммунную систему // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2014. № 4. С. 34–38.
26. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 3. С. 233–243.
27. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Корниенко Е.А., Перловская С.Г. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины // Рос. вестн. перинатол и педиат. 2016. Т. 61. № 1. С. 16–26.
28. Евсютина Ю.В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 18–22.
29. Allen S.J., Okoko B., Martinez E. et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. № 11. CD003048.
30. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 4. С. 64–69.
31. Burokas A., Arbolea S., Moloney R.D. et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice // Biol. Psychiatry. 2017. Vol. 82. № 7. P. 472–487.

32. Mihatsch W, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants // *Acta Paediatr.* 2006. Vol. 95. № 7. P. 843–848.
33. Quartarone G. Role of PHGG as a dietary fiber: a review article // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2013. Vol. 59. № 4. P. 329–340.
34. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits // *Nutrients.* 2013. Vol. 5. № 4. P. 1417–1435.
35. Kapoor M.P, Sugita M., Fukuzawa Y., Okubo T. Impact of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on constipation prevention: a systematic review and meta-analysis // *J. Func. Foods.* 2017. № 33. P. 52–66.
36. Rao T.P., Quartarone G. Role of guar fiber in improving digestive health and function // *Nutrition.* 2019. № 59. P. 158–169.
37. Makharia G., Gibson P., Bai J. et al. Diet and the Gut. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2018.
38. Polymeros D., Beintaris I., Gaglia A. et al. Partially hydrolyzed guar gum accelerates colonic transit time and improves symptoms in adults with chronic constipation // *Dig. Dis. Sci.* 2014. Vol. 59. № 9. P. 2207–2214.
39. Niv E., Halak A., Tiommy E. et al. Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome // *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2016. № 13. P. 10.
40. Yasukawa Z., Inoue R., Ozeki M. et al. Effect of repeated consumption of partially hydrolyzed guar gum on fecal characteristics and gut microbiota: a randomized, double-blind, placebo-controlled, and parallel-group clinical trial // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 9. P. 2170.
41. Liu X., Wu C., Han D. et al. Partially hydrolyzed guar gum attenuates d-galactose-induced oxidative stress and restores gut microbiota in rats // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 19. P. 4861.
42. Giaccari S., Grasso G., Tronci S. et al. Partially hydrolyzed guar gum: a fiber as coadjuvant in the irritable colon syndrome // *Clin. Ter.* 2001. Vol. 125. № 1. P. 21–25.
43. Takahashi H., Wako N., Okubo T. et al. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 1994. Vol. 40. № 3. P. 251–259.
44. Belo G., Diniz A., Pereira A. Effect of partially hydrolyzed guar-gum in the treatment of functional constipation among hospitalized patients // *Arquivos de gastroenterologia.* 2008. № 45. № 1. P. 93–95.
45. Okubo T., Ishihara N., Takahashi H. et al. Effects of partially hydrolyzed guar gum intake on human intestinal microflora and its metabolism // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* 1994. Vol. 58. № 8. P. 1364–1369.
46. Carlson J., Gould T., Slavin J. In vitro analysis of partially hydrolyzed guar gum fermentation on identified gut microbiota // *Anaerobe.* 2016. № 42. P. 60–66.
47. Velázquez M., Davies C., Marett R. et al. Effect of oligosaccharides and fibre substitutes on short-chain fatty acid production by human faecal microflora // *Anaerobe.* 2000. Vol. 6. № 2. P. 87–92.
48. Furnari M., Parodi A., Gemignani L. et al. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. № 8. P.1000–1006.

Role of Dietary Fiber in the Correction of Gut Microbiocenosis Disorders Against the Background of Antibacterial Therapy

M.D. Ardatskaya, PhD, Prof.

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Contact person: Maria D. Ardatskaya, ma@uni-med.ru

Antibiotic-associated gut microbiocenosis disorders develop on average in every third patient in the form of both mild disorders and severe life-threatening conditions. The negative impact of antibacterial agents on the gut microbiota causes a decrease in the number and species diversity of microorganisms that produce butyric acid. Low concentrations of butyric acid can often induce inflammatory and atrophic processes of the gut mucosa, the water-electrolyte balance regulation disorders and, as a result, the gut motility and functions disorders. Long-term gut microbiocenosis disorders themselves can cause the development of the disease and in future, they become factors of its progression, thereby launching a whole cascade of new pathological processes.

The article analyzes a representative clinical data published in authoritative international magazines from 1990 to 2020, indicating the effectiveness of the dietary fiber (DF) management for the correction of gut microbiocenosis disorders caused by antibacterial drugs intake.

Partially hydrolyzed guar gum, registered in our country under the trade name “OptiFiber”, due to its effects such as the gut regulation, abdominal pain reduction, flatus and bloating reduction, increase the resident gut microflora amount and its metabolic activity, helps to restore and maintain of the gut eubiosis.

Conclusion. *“OptiFiber” can be administered for a long-term intake in order to increase the effectiveness of antibiotic therapy for various infectious diseases, as well as for the correction and prevention of gut microbiocenosis disorders associated with antibacterial drugs intake.*

Key words: *microbiota, short-chain fatty acids (SCFAs), gut microbiocenosis, dietary fiber, cyamopsis*

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

150

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Реклама

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

³ Федеральное медико-биологическое агентство России

⁴ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Факторы риска и скрининг гепатоцеллюлярного рака после эрадикации вируса гепатита С

А.О. Буеверов, д.м.н., проф.^{1,2}, П.О. Богомолов, к.м.н.², В.Е. Сюткин, д.м.н.^{3,4}

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, bcl72@yandex.ru

Для цитирования: Буеверов А.О., Богомолов П.О., Сюткин В.Е. Факторы риска и скрининг гепатоцеллюлярного рака после эрадикации вируса гепатита С // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 54–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-54-60

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) обычно развивается на фоне хронического заболевания печени. До недавнего времени наиболее частой этиологией ГЦР было инфицирование вирусом гепатита С (HCV). Появление противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) стало большим прорывом в лечении HCV-инфекции. Устойчивый вирусологический ответ теперь может быть достигнут почти у всех пролеченных пациентов, даже у лиц с высоким риском ГЦР, в первую очередь с циррозом печени. Вместе с тем постепенно стали накапливаться сообщения о сохранении риска злокачественной трансформации после успешной терапии ПППД. Одновременно со снижением бремени цирроза, обусловленного HCV, резко возросла этиологическая роль неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Более того, у значительной части пациентов с НАЖБП ГЦР формируется на доцирротической стадии. Эти изменения в этиологии и эпидемиологии ГЦР предполагают ревизию тактики ведения больных.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, вирус гепатита С, факторы риска, противовирусные препараты прямого действия, неалкогольная жировая болезнь печени

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – пятый по распространенности и второй по частоте летальных исходов рак в мире [1]. Основным фактором риска развития опухоли является цирроз печени (ЦП), независимо от его этиологии [2]. Эпидемиология ГЦР характеризуется географической неоднородностью: большинство случаев в Азии и Африке связано с вирусом гепатита В (HBV), в то время как вирус гепатита С (HCV) представляет собой основной фактор риска в западных странах. У пациентов с ЦП и активной инфекцией HCV годовой риск ГЦР достигает 3% [3]. Противовирусные препараты прямого действия (ПППД) произвели революцию в лечении HCV-инфекции благодаря высочайшей эффективности и безопасности и позволяют использовать ее даже у пациентов с декомпенсированным ЦП [4]. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) снижает риск развития ЦП, а в некоторых случаях обуславливает его регресс [5, 6]. У пациентов с декомпенсированным циррозом, достигших УВО, наблюдалось снижение баллов по модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) и градиента печеночного

венозного давления [7]. Более того, достижение УВО снижает как общую смертность, так и смертность от патологии печени [8]. Однако по мере увеличения пула вылеченных пациентов стали накапливаться сообщения о сохранении риска злокачественной трансформации после успешной терапии ПППД [9, 10]. При этом снижение бремени хронической HCV-инфекции выдвинуло на первый план новую проблему: прогрессирующее увеличение распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), занявшей второе место в числе причин включения в лист ожидания трансплантации печени [11].

Факторы риска развития ГЦР у больных HCV-инфекцией

Хроническое воспаление

Персистирующее воспаление повышает уровень активных форм кислорода, повреждающих гепатоциты как на генетическом, так и на клеточном уровне, что в конечном итоге приводит к их гибели. Модифицированный HCV иммунный ответ стимулирует компенсаторную регенерацию печени, что способствует

ет хромосомной нестабильности и соответственно патологическим изменениям генома. Эти изменения в свою очередь стимулируют неопластическую трансформацию гепатоцитов и пролиферацию злокачественных клонов [12].

Гепатит В

Инфекция HBV, наряду с HCV, относится к числу наиболее распространенных этиологических факторов хронических заболеваний печени и ГЦР. Реактивация HBV после или во время клиренса HCV-инфекции на фоне терапииПППД представляет собой отдельную проблему, требующую дополнительных исследований для определения тактики. В качестве метода профилактики реактивации HBV после или во время лечения хронического гепатита С рассматривается возможность применения аналогов нуклеозидов [13, 14]. Важным наблюдением является значительный риск ГЦР у этих больных после достижения устойчивого вирусологического ответа, особенно при наличии выраженного фиброза и других факторов риска (злоупотребление алкоголем, ожирение, сахарный диабет) [14]. Большинство случаев реактивации HBV, проявляющейся значительным повышением активности трансаминаз и уровня HBV ДНК, описаны через 4–12 недель терапииПППД [15].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Распространенность НАЖБП, чаще всего являющейся компонентом метаболического синдрома, достигает 30–40% среди взрослого населения [16]. Частота ГЦР у этих пациентов составляет 0,04–0,3% в год при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) без выраженного фиброза до 2,6% в год при ЦП [17–22]. Подробнее роль НАЖБП в генезе ГЦР будет рассмотрена ниже.

Метилирование ДНК

В печеночных биоптатах больных хронической HCV-инфекцией выявлены множественные метилированные гены-супрессоры. Промоторы метилированных супрессоров чаще обнаруживаются в ткани печени, инфицированной HCV, по сравнению с инфицированием другими гепатотропными вирусами [23]. Кроме того, эти промоторы чаще встречаются при ЦП по сравнению с хроническим гепатитом [24]. Накоплены сведения, что гены метилированных опухолевых супрессоров в инфицированной HCV ткани печени хронологически предшествуют возникновению ГЦР [25].

Оккультная HCV-инфекция

Оккультная HCV-инфекция определяется как присутствие HCV РНК в клетках печени или мононуклеарных клетках периферической крови в отсутствие HCV РНК в сыворотке [26, 27]. Данные об этой форме инфекции противоречивы: с одной стороны, РНК вируса иногда может быть обнаружена в гепатоцитах и мононуклеарах, с другой – остается неясной ее способность к репликации и тем более иммуноопосредованному повреждению клеток. М.М. Youself

и соавт. установили значительную распространенность оккультной инфекции HCV после леченияПППД [27]. При этом, несмотря на успешный клиренс вируса, у отдельных пациентов продолжается прогрессирование заболевания до ГЦР, возможно обусловленное HCV [28, 29]. Несмотря на то чтоПППД более эффективно элиминируют HCV по сравнению с интерферон-содержащими схемами, они, по-видимому, активны против сывороточного, но не всегда против внутриклеточного вируса. Следовательно, репликация потенциально опухолевых клонов продолжается в условиях подавленного воспаления [30]. Соответственно можно предположить, что экзогенный интерферон α обладает защитным эффектом в отношении ГЦР, поскольку он активировал иммунные клетки с проапоптотической и противоопухолевой активностью. E. Serti и соавт. выдвинули гипотезу о том, что после эрадикации HCV с помощьюПППД введение интерферона в схему лечения может реактивировать иммунный ответ против опухолевых клонов [31]. Вместе с тем ГЦР может развиваться и после эрадикации вируса на фоне интерферон-содержащих схем с частотой 2,3–8,8% [32].

ГЦР и препараты прямого противовирусного действия

Проведенные ранее проспективные исследования терапии на основе интерферона α показали, что успешное лечение значимо ассоциировано с подавлением печеночного канцерогенеза [33, 34]. Метаанализ 12 исследований продемонстрировал, что достижение УВО на интерферон-содержащих схемах обуславливало снижение риска ГЦР на 76% [34]. В то же время в ранних работах по оценке пост-эффектаПППД было высказано опасение, что индуцированный ими УВО не снижает частоту возникновения ГЦР и ассоциирован с высоким риском раннего рецидива у леченных по поводу ГЦР больных. Так, под наблюдением F. Conti и соавт. находились 344 пациента с ЦП, получавших лечениеПППД в течение 24 недель; ГЦР выявлен у 9 (3,2%) из 285 пациентов, рецидив ГЦР диагностирован у 17 (28,8%) из 59 ранее получавших лечение пациентов. В качестве независимых факторов риска авторами отмечены класс цирроза по Чайлду – Пью и ГЦР в анамнезе [9].

Напротив, результаты нескольких крупных когортных исследований позволили прийти к заключению, что УВО, индуцированныйПППД, обуславливает снижение риска ГЦР. В частности, в ретроспективное исследование G.N. Ioannou и соавт. было включено более 60 000 ветеранов США с HCV, получавших противовирусную терапию в период с 1999 по 2015 г., включая терапиюПППД, схемы на основе интерферона α и комбинированные схемы [35]. После корректировки исходных характеристик пациентов с УВО, индуцированнымПППД, продемонстрировали снижение риска ГЦР на 71% по сравнению с неэффективным лечением. Кроме того, снижение риска ГЦР у достигших УВО было одинаковым вне зависимости от применяемой схемы, и это позво-

ляет предположить, что печеночный канцерогенез подавляет именно достижение эрадикации HCV. Систематический метаанализ 26 наблюдательных исследований (17 – интерферон α , 9 –ПППД) показал более высокую частоту ГЦР у пациентов с УВО, индуцированным ПППД, по сравнению с индуцированным интерфероном (2,96 из 100 пациенто-лет и 1,14 из 100 пациенто-лет соответственно), но пациенты, получавшие ПППД, были старше и наблюдались менее продолжительное время [36]. Метарегрессионный анализ после корректировки с учетом продолжительности исследования и возраста не выявил связи терапии ПППД с более высокой частотой возникновения ГЦР по сравнению с интерферон-содержащими схемами. Z. Mariño и соавт. сообщили о 3,73%-м на 1000 человеко-лет риске развития ГЦР у 1123 пациентов с ЦП, получавших ПППД, в течение среднего периода наблюдения 19,6 месяца [37]. Риск предсказуемо оказался выше у пациентов без УВО по сравнению с достигшими УВО, а также с более тяжелым заболеванием (класс В или С по Чайлду – Пью, высокая степень жесткости печени, наличие клинически значимой портальной гипертензии). Таким образом, имеющие основания полагать, что наиболее важным фактором, определяющим снижение риска ГЦР, служит эрадикация HCV, независимо от способа, которым последняя была достигнута.

Более спорным до недавнего времени являлся вопрос о повышенном риске рецидива опухоли после ранее проведенной резекции или радиочастотной абляции на фоне достижения УВО. В частности, рецидив ГЦР диагностирован у 16 (27,6%) из 58 пациентов в испанской популяции [38] и у 17 (28,8%) из 59 в итальянском исследовании [9] в течение среднего периода наблюдения шесть месяцев. Однако небольшой размер групп, отсутствие контрольной группы и короткая средняя продолжительность наблюдения служили ограничивающими факторами, не позволяющими сделать окончательные выводы. В двух крупных контролируемых исследованиях, а также в одном анализе с поправкой на предрасположенность не сообщалось об увеличении частоты рецидивов ГЦР у пациентов с адекватно проведенным лечением ПППД по сравнению с нелечеными пациентами [39, 40].

В уже упомянутом метаанализе с метарегрессией 17 исследований рецидивов ГЦР после терапии ПППД и интерфероном α не обнаружено различий в частоте рецидивирования [36]. Аналогично анализ, проведенный в Японии, также не показал существенной разницы в частоте рецидивов ГЦР между пациентами, получавшими разные схемы терапии [41]. Предсказуемо, что кумулятивная частота рецидивов у достигших УВО была значительно ниже, чем в подгруппе без УВО, в обеих группах лечения. Веские доказательства против связи терапии ПППД с рецидивом ГЦР получены в результате взвешенного по шкале предрасположенности анализа 149 кандидатов на трансплантацию печени с HCV-инфек-

цией и ГЦР с первоначальным полным ответом на локорегиональную терапию [42]. Применение ПППД было ассоциировано не с повышенным риском рецидива ГЦР, а скорее со снижением риска исключения из списка ожидания из-за прогрессирования опухоли или смерти [3]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном преобладании пользы от применения ПППД, в том числе в этой особой группе.

Скрининг ГЦР после достижения УВО

Как отмечено выше, успешная противовирусная терапия хронической HCV-инфекции снижает, но не устраняет риск ГЦР. Поэтому после достижения УВО необходимо продолжать наблюдение за пациентами не только с ЦП (F4), но и с выраженным фиброзом (F3) [17, 43]. Несмотря на эти рекомендации, анализ экономической эффективности показал, что скрининг ГЦР вряд ли окажется рентабельным после достижения УВО у пациентов с выраженным фиброзом, тогда как ежегодные либо двухгодичные обследования, безусловно, необходимы больным на цирротической стадии [44]. Остается спорным вопрос, приводит ли регрессия фиброза к снижению риска ГЦР и соответственно можно ли прекратить наблюдение за ними. Так, R. D'Ambrosio и соавт. наблюдали за небольшой группой пациентов с HCV, получавших схемы на основе интерферона α в течение почти восьми лет после УВО, но при этом не смогли доказать отчетливого влияния регрессии фиброза в отношении возникновения ГЦР [45].

В ряде исследований предприняты попытки определить факторы риска ГЦР после терапии ПППД. По-видимому, наиболее сильным предиктором является отсутствие УВО [6, 46, 47]. В трехлетнем продольном когортном исследовании 565 пациентов с ЦП в качестве предрасполагающих факторов развития ГЦР *de novo* были установлены мужской пол, сахарный диабет и плотность печени. При этом только сахарный диабет оказался независимым предиктором рецидива ГЦР после проведенного лечения [47]. Наблюдение в течение одного года за выборкой из почти 2000 пациентов продемонстрировало, что с ГЦР ассоциированы возраст старше 50 лет и наличие варикозно расширенных вен пищевода [48].

Напротив, больные с числом тромбоцитов > 110 тыс/мкл и плотностью печени < 25 кПа имеют очень низкую вероятность развития ГЦР и им не требуются частые визиты к врачу [49]. Многофакторный регрессионный анализ Кокса, основанный на проспективно собранных данных из Италии, показал, что уровень альбумина $< 3,5$ мг/дл и количество тромбоцитов < 120 тыс/мкл, наряду с отсутствием УВО, были независимо связаны с более высоким риском развития ГЦР [50]. Дополнительный важный фактор риска печеночного канцерогенеза – метаболический синдром и тесно ассоциированная с ним НАЖБП, значение которых будет рассмотрено ниже [17, 51, 52]. Таким пациентам

необходимы проведение скрининга ГЦР и оценка скорости прогрессирования заболевания после достижения УВО, о чем они должны быть своевременно информированы.

Таким образом, оценка риска возникновения ГЦР важна для разработки адекватной стратегии скрининга. G.N. Ioannou и соавт. разработали и апробировали модель прогнозирования риска ГЦР с использованием исходных характеристик до начала противовирусного лечения [35, 46]. В выделенных ими четырех подгруппах заболеваемость ГЦР была наиболее высока в подгруппе с ЦП и без УВО и самой низкой у пациентов без цирроза с УВО. Возраст, количество тромбоцитов, соотношение аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы и сывороточный уровень альбумина также имели важное прогностическое значение, в то время как пол, этническая принадлежность, генотип HCV, индекс массы тела, гемоглобин и МНО вносили существенно меньший вклад. Стратегия скрининга, основанная на модели риска, продемонстрировала большую рациональность по сравнению с тотальным скринингом либо отсутствием такового.

Роль НАЖБП в генезе ГЦР

Всемирная эпидемия ожирения в последние десятилетия неуклонно расширяет свою экспансию, что в свою очередь обуславливает повышение заболеваемости НАЖБП, поражающей, по разным данным, от 13 до 33% взрослого населения [16, 19, 53]. НАЖБП сегодня – наиболее часто наблюдающееся хроническое заболевание печени в западных странах [19]. В 2016 г. метаанализ 729 исследований (размер выборки более восьми миллионов субъектов из 22 стран) показал, что глобальная распространенность НАЖБП составляет 25,2% с наиболее высокой на Ближнем Востоке (31,8%) и в Южной Америке (30,5%), а наиболее низкой – в Африке (13,5%). Распространенность подтвержденного биопсией неалкогольного стеатогепатита среди пациентов с НАЖБП варьировалась от 6,7–29,9% при случайных биопсиях до 60,7–69,3% у тех больных, которым биопсия выполнялась при подтвержденном диагнозе НАЖБП [53].

Широкая вариабельность течения НАЖБП служит основанием для поиска факторов риска, определяющих скорость ее прогрессирования и вероятности развития ЦП и ГЦР. Среди них наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома – ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия. Можно с уверенностью утверждать, что НАЖБП, наблюдающаяся в разных странах у 20–40% населения, является мультиорганным заболеванием, тесно сопряженным с сердечно-сосудистой, эндокринной, почечной патологией, а также злокачественными опухолями [16, 19, 20, 49, 53].

Поиск генов, ассоциированных с более агрессивным течением НАЖБП, продолжается на протяжении почти двух десятилетий, но подтвержденные результаты удалось получить лишь для пататиноподобного

фосфолипазного домена 3 (PNPLA3) I148M. Выяснилось, что данный аллель коррелирует не только с тяжестью заболевания, но и с риском развития ГЦР [54, 55]. Вместе с тем позже появились сообщения, что трансмембранный ген 2 суперсемейства 6 (TM6SF2) является еще одним модификатором заболевания, способствуя прогрессированию ЦП и ГЦР [56]. Более того, исследование В.К. Коо и соавт. показало, что варианты риска PNPLA3 и TM6SF2 обладают аддитивным влиянием на прогрессирование фиброза при НАСГ [57].

A.J. Walker и соавт. опубликовали систематический обзор литературы для выявления генетической предрасположенности к ГЦР пациентов, инфицированных HCV. Из 137 генов или их комбинаций для 17 была доказана сильная ассоциация, для 37 – ассоциация средней силы, для 56 – слабая либо с ограниченной доказательной базой; для 27 генов ассоциация установлена не была. Наиболее веские доказательства связи с ГЦР получены для генов интерферона $\lambda 3/4$, фактора некроза опухоли α и белка-3, содержащего домен папатиноподобной фосфорилазы (адипонутрина). Авторы обзора подчеркивают важность расшифровки механизмов, лежащих в основе этих взаимоотношений, и их связь с внешними факторами риска ГЦР, а также ответом на терапию [58].

Вероятность возникновения ГЦР достоверно коррелирует со стадией фиброза [21]. У пациентов с нецирротической НАЖБП частота случаев ГЦР составляла 0,04 на 1000 при низком значении индекса FIB-4 и 0,39 на 1000 при его высоких значениях; при ЦП риск повышался до 4,82–13,55 на 1000 [22]. При этом в исследовании S. Mittal и соавт. около 13% случаев ГЦР обнаруживались в нецирротической печени [59]. Хотя ГЦР при НАЖБП наблюдается реже, чем при хронических гепатитах В или С, высокое абсолютное число таких пациентов во всем мире диктует необходимость поиска решения проблемы. Частота ГЦР, ассоциированного с НАЖБП, увеличивается на 9% ежегодно [53]. В большом ретроспективном когортном исследовании (2004–2009), включавшем около 5000 больных ГЦР и 15 000 пациентов контрольной группы, пациенты с ГЦР на фоне НАЖБП были на момент установления диагноза старше и характеризовались меньшей продолжительностью жизни по сравнению с пациентами с ГЦР на фоне вирусных гепатитов; одногодичная смертность составила для НАЖБП 61,2%, для гепатита С – 51,3%, для гепатита В – 43,7% [18]. Следует учитывать, что у пациентов с НАЖБП выше риск смерти от внепеченочных причин, в первую очередь сердечно-сосудистых.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости представляет собой исследование первой линии для скрининга ГЦР ввиду относительно невысокой стоимости и отсутствия лучевой нагрузки. В популяции больных ЦП чувствительность УЗИ составляет 58–89% при специфичности, превышающей 90% [60]. Однако избыточная подкожно-жировая клетчатка и печеночный стеатоз обуславливают

ослабление ультразвукового сигнала и ухудшают визуализацию глубоких структур печени. Так, в исследовании 941 пациента с ЦП 20% ультразвуковых исследований были сочтены неадекватными для исключения ГЦР. Цирроз, обусловленный НАЖБП, и повышенный индекс массы тела идентифицированы как независимые факторы риска невалидных результатов исследования [61]. Использование других методов лучевой диагностики, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография, ограничено низкой экономической эффективностью ввиду обширности популяции риска.

Стеатоз печени также влияет на выбор метода лечения ГЦР и риск осложнений. Вероятность осложнений резекции печени у пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома без выраженного фиброза аналогична профилю риска у пациентов с ЦП [62]. У этих пациентов обычно имеются сопутствующие заболевания, такие как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, которые способствуют ухудшению прогноза.

Заключение

Высочайшая эффективность терапии HCV-инфекции ПППД в сочетании с отличным профилем безопасности ставит новые вопросы перед врачами. Появление возможности лечения пациентов с некомпенсированным ЦП и сочетанной патологией привело к росту абсолютного числа случаев ГЦР – больные стали доживать до рака, не умирая от осложнений цирроза. Снижение риска канцерогенеза в первую очередь ассоциировано с УВО. На сегодняшний день не получено доказательств различий частоты возникновения или рецидивов ГЦР на фоне лечения ПППД или интерфероном α . При наличии ЦП после достижения УВО рекомендуется пожизненное наблюдение; исключение может быть сделано для больных с доказанным регрессом фиброза. Экономически целесообразно стратифицировать пациентов по факторам риска, хотя эта стратегия требует подтверждения результатами новых исследований. Особое внимание уделяется НАЖБП как важнейшей причине печеночного канцерогенеза в экономически развитых странах, в том числе у больных на доцирротической стадии. ☉

Литература

1. Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M. et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015 // *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3. № 12. P. 1683–1691.
2. West J., Card T.R., Aithal G.P., Fleming K.M. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 45. № 7. P. 983–990.
3. Frazzoni L., Sikandar U., Metelli F. et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. № 8. P. 1694.
4. Baumert T.F., Berg T., Lim J.K., Nelson D.R. Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156. № 2. P. 431–445.
5. Bachofner J.A., Valli P.V., Kröger A. et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index // *Liver Int.* 2017. Vol. 37. № 3. P. 369–376.
6. Rinaldi L., Nevola R., Franci G. et al. Risk of hepatocellular carcinoma after HCV clearance by direct-acting antivirals treatment: predictive factors and role of epigenetics // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12. № 6. E1351.
7. Foster G.R., Irving W.L., Cheung M.C. et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 6. P. 1224–1231.
8. Backus L.I., Belperio P.S., Shahoumian T.A., Mole L.A. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease // *Hepatology.* 2019. Vol. 69. № 2. P. 487–497.
9. Conti F., Buonfiglioli F., Scuteri A. et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 4. P. 727–733.
10. Cardoso H., Vale A.M., Rodrigues S. et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 5. P. 1070–1071.
11. Noureddin M., Vipani A., Bresee C. et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances // *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113. № 11. P. 1649–1659.
12. Hoshida Y., Fuchs B.C., Bardeesy N. et al. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. № 1. P. 79–90.
13. Pisaturo M., Macera M., Alessio L. et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation following pharmacological eradication of hepatitis C virus (HCV) // *Viruses.* 2019. Vol. 11. № 9. P. 850.
14. Huang C.F., Yu M.L. Unmet needs of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy // *Clin. Mol. Hepatol.* 2020. Vol. 26. № 3. P. 251–260.
15. Serper M., Forde K.A., Kaplan D.E. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort // *J. Viral Hepat.* 2018. Vol. 25. № 2. P. 187–197.

16. Дранкина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс, 2019. С. 104.
17. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2018. Vol. 67. № 1. P. 328–357.
18. Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009 // *Hepatology*. 2015. Vol. 62. № 6. P. 1723–1730.
19. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70. № 3. P. 531–544.
20. Patel Y.A., Gifford E.J., Glass L.M. et al. Risk factors for biopsy-proven advanced non-alcoholic fatty liver disease in the Veterans Health Administration // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 47. № 2. P. 268–278.
21. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. № 2. P. 389–397.e10.
22. Kanwal F., Kramer J.R., Mapakshi S. et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155. № 6. P. 1828–1837.e2.
23. Nishida N., Nagasaka T., Nishimura T. et al. Aberrant methylation of multiple tumor suppressor genes in aging liver, chronic hepatitis, and hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2008. Vol. 47. № 3. P. 908–918.
24. Gao D.Y., Zhang X.X., Hou G. et al. Assessment of specific antibodies to F protein in serum samples from Chinese hepatitis C patients treated with interferon plus ribavirin // *J. Clin. Microbiol.* 2008. Vol. 46. № 11. P. 3746–3751.
25. Toraih E.A., Ellawindy A., Fala S.Y. et al. Oncogenic long noncoding RNA MALAT1 and HCV-related hepatocellular carcinoma // *Biomed Pharm.* 2018. Vol. 102. P. 653–669.
26. Austria A., Wu G.Y. Occult hepatitis C virus infection: a review // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2018. Vol. 6. № 2. P. 155–160.
27. Yousif M.M., Elsadek Fakhr A., Morad E.A. et al. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved sustained virologic response to direct-acting antiviral agents // *Infez. Med.* 2018. Vol. 26. № 3. P. 237–243.
28. Manickam C., Reeves R.K. Silent damage? Occult HCV replication and histological disease may occur following apparent HCV clearance // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 47. P. 12–13.
29. Warzyszyńska K., Jonas M., Wasiak D. et al. Accelerated hepatocellular carcinoma recurrence rate after postoperative direct-acting antivirals treatment – preliminary report // *Clin. Exp. Hepatol.* 2017. Vol. 3. № 4. P. 194–197.
30. Hengst J., Strunz B., Deterding K. et al. Nonreversible MAIT cell-dysfunction in chronic hepatitis C virus infection despite successful interferon-free therapy // *Eur. J. Immunol.* 2016. Vol. 46. № 9. P. 2204–2210.
31. Serti E., Park H., Keane M. et al. Rapid decrease in hepatitis C viremia by direct acting antivirals improves the natural killer cell response to IFN α // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 4. P. 724–735.
32. Hiramatsu N., Oze T., Takehara T. Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy // *Hepatol. Res.* 2015. Vol. 45. № 2. P. 152–161.
33. Bruix J., Poynard T., Colombo M. et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. № 7. P. 1990–1999.
34. Morgan R.L., Baack B., Smith B.D. et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 158. № 5. Pt. 1. P. 329–337.
35. Ioannou G.N., Green P.K., Beste L.A. et al. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69. № 5. P. 1088–1098.
36. Waziry R., Hajarizadeh B., Grebely J. et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. № 6. P. 1204–1212.
37. Mariño Z., Darnell A., Lens S. et al. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: relevance of non-characterized nodules // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70. № 5. P. 874–884.
38. Reig M., Mariño Z., Perelló C. et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 4. P. 719–726.
39. Cheung M.C.M., Walker A.J., Hudson B.E. et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 4. P. 741–747.
40. Singal A.G., Rich N.E., Mehta N. et al. Direct-acting antiviral therapy not associated with recurrence of hepatocellular carcinoma in a multicenter North American cohort study // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. № 6. P. 1683–1692.e1.
41. Nagata H., Nakagawa M., Asahina Y. et al. Ochanomizu Liver Conference Study Group. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. № 5. P. 933–939.
42. Huang A.C., Mehta N., Dodge J.L. et al. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout // *Hepatology*. 2018. Vol. 68. № 2. P. 449–461.
43. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S. et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2018. Vol. 67. № 1. P. 358–380.
44. Farhang Zangneh H., Wong W.W.L., Sander B. et al. Cost effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance after a sustained virologic response to therapy in patients with hepatitis C virus infection and advanced fibrosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17. № 9. P. 1840–1849.e16.

45. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M.G. et al. Persistence of hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C patients with a response to IFN and cirrhosis regression // *Liver Int.* 2018. Vol. 38. № 8. P. 1459–1467.
46. Ioannou G.N., Green P.K., Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2017. pii:S0168–8278(17)32273-0.
47. Degasperi E., D'Ambrosio R., Iavarone M. et al. Factors associated with increased risk of de novo or recurrent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis treated with direct-acting antivirals for HCV infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17. № 6. P. 1183–1191.e7.
48. Lleo A., Aglitti A., Aghemo A. et al. Predictors of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients treated with direct acting antivirals // *Dig. Liver Dis.* 2019. Vol. 51. № 2. P. 310–317.
49. Meringer H., Shibolet O., Deutsch L. Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: should we change the paradigm? // *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25. № 29. P. 3929–3940.
50. Calvaruso V., Cabibbo G., Cacciola I. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents // *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155. № 2. P. 411–421.e4.
51. Chen C.L., Yang H.L., Yang W.S. et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. № 2. P. 111–121.
52. Kishta S., Tabll A., Omanovic Kolaric T. et al. Risk factors contributing to the occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus patients treated with direct-acting antivirals // *Biomedicines.* 2020. Vol. 8. № 6. P. 175.
53. Orci L.A., Sanduzzi-Zamparelli M., Caballol B. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. S1542–3565(21)00505-X.
54. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. № 4. P. 1209–1217.
55. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. № 1. P. 75–81.
56. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. P. 4309.
57. Koo B.K., Joo S.K., Kim D. et al. Additive effects of PNPLA3 and TM6SF2 on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 33. № 6. P. 1277–1285.
58. Walker A.J., Peacock C.J., Pedergnana V. et al. Host genetic factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: a systematic review // *J. Viral. Hepat.* 2018. Vol. 25. № 5. P. 442–456.
59. Mittal S., El-Serag H.B., Sada Y.H. et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 124–131.e1.
60. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39. № 6. P. 1076–1084.
61. Simmons O., Fetzer D.T., Yokoo T. et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 45. № 1. P. 169–177.
62. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol.* 2018. Vol. 69. № 1. P. 182–236.

Risk Factors and Hepatocellular Cancer Screening After Hepatitis C Virus Eradication

A.O. Bueverov, PhD, Prof.^{1,2}, P.O. Bogomolov, PhD², V.E. Syutkin, PhD^{3,4}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

³ Federal Medical and Biological Agency of Russia

⁴ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Contact person: Alexey O. Bueverov, bcl72@yandex.ru

Hepatocellular cancer (HCC) usually develops against the background of chronic liver disease. Until recently, the most common etiology of HCC was infection with hepatitis C virus (HCV). The appearance of direct-acting antiviral drugs (DAAD) has become a big breakthrough in the treatment of HCV infection. A stable virological response can now be achieved in almost all treated patients, even in people at high risk of HCC, primarily with cirrhosis of the liver. At the same time, reports gradually began to accumulate about the continued risk of malignant transformation after successful therapy of DAAD. Simultaneously with the decrease in the burden of cirrhosis caused by HCV, the etiological role of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has sharply increased. Moreover, in a significant part of patients with NAFLD, HCC is formed at the pre-cirrhotic stage. These changes in the etiology and epidemiology of HCC suggest the revision of patient management tactics.

Key words: hepatocellular cancer, hepatitis C virus, risk factors, direct-acting antiviral drugs, non-alcoholic fatty liver disease

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЭНДСКОПИЧЕСКИЙ ВИДЕО ФОРУМ



IEEF2021.ru

4•5 НОЯБРЯ

¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии

Э.Р. Валитова, к.м.н.¹, Т.И. Янова¹, В.В. Полякова¹, О.И. Березина, к.м.н.¹,
Н.А. Бодунова, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Элен Робертовна Валитова, e.valitova@mknc.ru

Для цитирования: Валитова Э.Р., Янова Т.И., Полякова В.В. Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 62–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-62-70

Ахалазия кардиальной части пищевода – это хроническое заболевание нервно-мышечного аппарата пищевода, обусловленное предположительно аутоиммунным воспалительным процессом на фоне неуточненной генетической предрасположенности или мутации, а также под влиянием вирусной инфекции, проявляющееся различной степенью нарушения расслабления кардиальной части пищевода и отсутствием перистальтического сокращения в нем. Патогенетические процессы происходят непосредственно в нервно-мышечных ганглиях и проявляются воспалением, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией и завершаются фиброзом и атрофией нервных окончаний. Золотым стандартом диагностики ахалазии признана манометрия высокого разрешения, позволяющая определить типы ахалазии по манометрическим критериям. Симптоматическое лечение направлено на избавление от дисфагии и восстановление проходимости пищевода. Наиболее эффективными способами хирургического лечения являются миотомия по Геллеру и пероральная эндоскопическая миотомия. Им уступает пневмодилатация по причине более низкой эффективности, непродолжительности эффекта и частоты рецидивов. Рецидив ахалазии после оперативного вмешательства может иметь место и возрастает с увеличением срока после хирургического лечения.

Ключевые слова: ахалазия, этиология, патогенез, манометрия высокого разрешения, лечение, ПОЭМ, кардиомиотомия по Геллеру

Введение

Ахалазия кардиальной части пищевода (АК) – это заболевание пищевода с первичным нарушением его моторной функции, проявляющееся недостаточным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и отсутствием пропульсивных перистальтических сокращений его тела [1, 2].

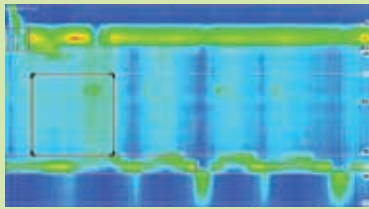
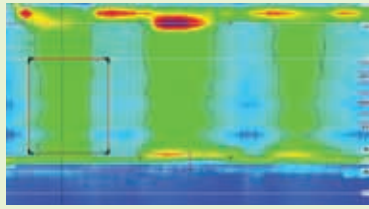
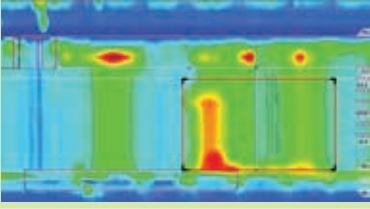
Первичная ахалазия пищевода является довольно редким заболеванием с выявляемостью 1,07–2,2 на 100 тыс. населения и заболеваемостью от 1,9 до 10–15,7 на 100 тыс. населения [2, 3]. Стоит отметить, что, по данным эпидемиологических исследований, различие уровня заболеваемости по половому признаку выявлено не было. По данным американских исследователей, регистрируется постепенный рост заболеваемости с 2,51 на 100 000 в 1996 г. до 26,0 на 100 000 в 2021 г. [4].

Но, несмотря на небольшой рост заболеваемости, АК имеет высокий риск развития рака пищевода: в 10 раз больше, чем в обычной популяции, и составляет в среднем 1,36 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,56–2,51) на 1000 человек. При этом длительный анамнез является фактором риска, предположительно вследствие длительного воспаления в пищеводе [5]. Цель – обобщение и анализ новых литературных данных, касающихся этиологии, патогенеза, особенностей клиники и лечения пациентов с разными манометрическими типами ахалазии пищевода.

Диагностика

Разработка и внедрение нового метода диагностики – манометрии пищевода высокого разрешения внесли весомый вклад в улучшение понимания пато-

Сравнительная характеристика трех манометрических типов ахалазии по Чикагской классификации

Тип	Мощность или сократительный интеграл	Суммарное расслабление НПС	Панэзофагеальное нагнетание	Спастическое сокращение	Вид
Первый	Низкая (менее 450 мм рт. ст. × см × с более чем в 80% сокращений)	Более 15 мм рт. ст.	Отсутствует	Отсутствует	
Второй	Нормальная (от 450 и выше, может быть более 8000 мм рт. ст. × см × с)	Более 15 мм рт. ст.	Присутствует	Отсутствует	
Третий	Нормальная (от 450 и выше, может быть более 8000 мм рт. ст. × см × с)	Более 15 мм рт. ст.	Присутствует	Более чем в 20%	

логических процессов, происходящих при ахалазии. Современная классификация моторных нарушений пищевода, основываясь на результатах исследования, характеризует перистальтику пищевода, раскрытие кардиальной части в ответ на глоток, мощность и направление сокращения пищевода, взаимодействие различных точек пищевода во время глотания [6].

Основным методом и золотым стандартом диагностики ахалазий и других нарушений моторики пищевода признана манометрия высокого разрешения [1, 2]. Разработанная в 2009 г. Чикагская классификация постоянно совершенствуется и по мере накопления опыта меняется с учетом результатов исследований. Все термины, показатели и нормальные значения были опубликованы ранее [7]. Основными манометрическими характеристиками ахалазии являются: а) суммарное расслабление НПС выше 15 мм рт. ст.; б) отсутствие в теле пищевода перистальтики. В Чикагской классификации первого – четвертого пересмотров выделены три типа ахалазии пищевода (таблица) [6].

Первый тип – все сокращения имеют низкий сократительный интеграл (от 0 до 450, но чаще до 150 мм рт. ст. × см × с). Мощность сокращения в теле пищевода низкая.

Второй тип – более 20% сокращений имеют нормальный сократительный интеграл, занимающий всю площадь сокращения от верхнего пищеводного сфинктера до НПС – так называемая панэзофагеальная прессуризация. Сократительный интеграл – выше 450 мм рт. ст. × см × с.

Третий тип – в 20% сокращений и более есть участки повышения тонуса в теле пищевода. Они выглядят

как преждевременные сокращения, но без перистальтической волны. Сократительный интеграл – выше 450 мм рт. ст. × см × с.

В сложных ситуациях рекомендуется проводить исследование в положении сидя, а также тесты с множественными глотками, тест с твердым болюсом и тест с холецистокинином [6].

Клиника

Ахалазия проявляется в основном прогрессирующей дисфагией (82–100%), срыгиванием пищи (76–91%) и снижением веса (35–91%) [8]. Наличие симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: изжоги (27–42%) и боли в грудной клетке (25–64%) являются причиной ошибочного диагноза и назначения кислотоснижающих препаратов. В результате диагноз заболевания устанавливается в более поздние сроки, когда возникают осложнения: застойный эрозивно-язвенный эзофагит, аспирационный синдром, кандидоз пищевода. Так, у 40% пациентов отмечается хотя бы один респираторный симптом: из них у 37% кашель, у 31% – аспирация, у 21% – осиплость голоса, у 12% – боли в горле, у 15% – свистящее дыхание и затруднение вдоха [9]. По данным более ранних исследований, снижение веса было основным симптомом заболевания (до 91%), в настоящее время потеря веса фиксируется реже (35%), встречаются даже пациенты с избыточным весом [10].

Очевидно, что разделение на типы ахалазии подразумевает наличие определенных фенотипических характеристик. Особенности клинических проявлений были изучены у 108 пациентов с ахалазией по про-

стому опроснику, включающему наличие и частоту присутствия симптомов [11]. Несмотря на отсутствие достоверной разницы наличия тех или иных симптомов у представителей разных типов АК, было выявлено преобладание регургитации, боли в грудной клетке, изжоги, рвоты и кашля у пациентов с первым типом. Дисфагия твердой и жидкой пищи, тошнота чаще встречались у пациентов с третьим типом по сравнению с другими. Другие авторы заявляют, что боли в грудной клетке достоверно чаще встречаются у пациентов с третьим типом, при этом боли, скорее всего, обусловлены спастическими сокращениями в пищеводе, так как сохраняются даже после проведенного лечения [12].

Этиология и патогенез

Несмотря на то что болезнь впервые была описана 300 лет назад, вопросы этиологии до сих пор остаются нераскрытыми, и внимание многих исследователей обращено на решение этой задачи. Обсуждаются генетические предпосылки, аутоиммунные нарушения и вирусные инфекции в развитии заболевания, однако не исключается взаимодействие нескольких факторов. Молекулярно-генетические исследования становятся все более доступными и позволяют уточнить причину возникновения этого заболевания. В одном из последних исследований [13] были выявлены два частых (rs1705003 в гене *CUTA* и rs1126511 – *HLA-DPB1*) и три редких варианта генов (*CREB5*: g.28848865G>T; *ESYT3*: g.138183253C>T; и *LPIN1*: g.11925128A>G), ассоциированных с АК и отвечающих за иммунный ответ. Несмотря на то что выделить определенный ген, ассоциированный исключительно с АК, не удалось, изучается несколько гипотез. Вероятно, существует форма ахалазии с ранним началом, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это предположение подтверждается более ранним исследованием Т. Frieling и соавт. [14], в котором описаны четыре семьи с АК и проведен анализ литературы. По данным исследователей, встречается примерно в пять раз больше случаев заболевания братьев и сестер, чем случаев больных родителей и детей. Также описаны случаи заболевания близнецов, среди которых есть монозиготные пары, а также дизиготные разного пола. Нельзя не отметить генетически обусловленные заболевания, для которых одним из проявлений является АК. К таким болезням относится Синдром ААА (синдром ахалазии – аддисонизма – алакрии, или синдром Оллгрова), включает ахалазию, надпочечниковую недостаточность первого типа и недостаточность слезообразования. Синдром ААА ассоциирован с геном *AAAS*, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, началом в раннем детстве, развитием надпочечниковой недостаточности в первом десятии годах жизни и является прогрессирующим расстройством [15, 16].

Синдром ААМР (синдром алакрии, ахалазии и задержки развития) является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся началом при рождении или в раннем детском возрасте, ассоци-

ирован с мутациями в гене *GMPPA*. Помимо трех симптомов, отражающихся в названии, более вариабельные признаки включают гипотонию, аномалии походки, анизокорию, а также нарушения зрения или слуха. Расстройство проявляет сходство с синдромом ААА, но пациенты с ААМР не имеют надпочечниковой недостаточности [17].

Единичные описания сочетания ахалазии и врожденной глухоты с витилиго или в сочетании с микроцефалией также предположительно обусловлены генетическими нарушениями, для которых на сегодняшний день не описано генов. Мутации в гене *POLG* связаны со спектром клинических фенотипов, среди которых отек роговицы, эпилепсия, тяжелая нейропатия с ахалазией. [18]. В литературе описан случай АК у беременной женщины с митохондриальным заболеванием, успешно пролеченной с помощью эндоскопической миотомии: синдром Кернса - Сейра (КСС), или митохондриальная нейрокишечная энцефалопатия. Точный диагноз не был подтвержден, поскольку после проведения молекулярно-генетического исследования, в ходе которого были выявлены клинически значимые варианты в генах *RNR1* (*MTRNR1*) и *RNR2* (*MTRNR2*), наблюдающиеся чаще всего у пациентов с КСС, пациентка отказалась от дальнейшего генетического тестирования [19].

В пользу аутоиммунной теории ахалазии свидетельствует повышенная частота сочетания с аутоиммунными заболеваниями, такими как витилиго, системная красная волчанка и другие [20].

Из литературных источников известно, что ген гистосовместимости *HLA-DQB1* (rs28688207), отвечающий за аутоиммунные состояния, является также фактором риска АК [21]. Исследование J. Becker [22] показало, что распространенность АК может различаться в разных популяциях. В польской выборке (106 пациентов и 402 пациента контрольных) ($P=0,84 \times 10^{-4}$; отношение рисков (ОР) – 3,52) и в шведской когорте (171 пациент и 732 пациента контрольной группы) ($P=7,44 \times 10^{-05}$; ОР – 2,93) установлена значимая связь варианта *HLA-DQB1* с первичной ахалазией. Z. Vackova и соавт. [23] показали, что частота варианта *HLA-DQB1*(rs28688207) различается среди подтипов ахалазии, выявляемых с использованием манометрии высокого разрешения. Мутация наиболее распространена при первом типе, что позволяет предположить, что иммуноопосредованные механизмы, запускаемые мутацией, могут играть более заметную роль в патогенезе этого подтипа. В. Vona и соавт. [24] отмечают, что у взрослых пациентов с синдромом CAGSSS (OMIM 616007) зачастую диагностируется ахалазия пищевода второго типа, а при секвенировании экзома у таких пациентов были обнаружены варианты c.2625C>T, p.Pro909Ser, NM_018060.3 и c.2282A>G, p.His761Arg в гене *IARS2* [25].

Аутоиммунный механизм напрямую связан с антигенами второго класса основного комплекса гистосовместимости (МНС), экспрессией молекул МНС второго класса в ганглиозных клетках пищевода, индуцированных IFN. Высвобождение активирует

аутоиммунный процесс, что, в свою очередь, может привести к разрушению ганглиозных клеток пищевода при АК. Существует корреляция заболевания с HLA второго класса. Например, у пациентов с диагнозом «ахалазия кардиальной части пищевода» выявлены аллели *HLA DQA1*0103* и *DQB1*0603*. Считается, что белок гена тирозинфосфатазы N22 (*PTPN22*) кодирует лимфоидно-специфическую фосфатазу, которая понижает активацию Т-клеток. По данным литературы, вариант 1858Т гена *PTPN22* способствует аутоиммунному ответу, который приводит к хроническому воспалению и ассоциирован с некоторыми аутоиммунными заболеваниями. Почти у всех пациентов с разными типами ахалазии выявляются в крови специфические антитела к нервно-мышечному сплетению [26].

Поскольку в литературе неоднократно упоминается сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента, которое влияет на более тяжелое течение заболевания, зачастую сопровождающееся воспалением, отдельное внимание уделяется выявлению провоцирующих факторов. Одним из триггерных механизмов воспаления у женщин нередко становится беременность, особенно у носительниц гена *HLA-DQβ1* [21]. Z. Vaskova и соавт. [23] изучили частоту встречаемости полиморфизма *HLADQβ1* среди пациентов с различными типами ахалазии согласно Чикагской классификации. В исследовании приняли участие 347 пациентов с подтвержденным диагнозом ахалазии первого типа – 26%, второго типа – 60% и третьего типа – 14%. Аллель С (вариант rs 28688207 *HLA-DQβ1*) выявляется у 26,9% пациентов с первым типом ахалазии, у 16,67% больных - со вторым типом и у 10,24% - с третьим типом ахалазии. Этот генотип взаимосвязан с повреждением рецептора к вазоинтестинальному пептиду, который расположен в межэнтеральных нейронах нижней трети пищевода и НПС.

В качестве основной составляющей инфекционной гипотезы развития ахалазии рассматривается *Herpes simplex virus* первого типа, так как его ДНК и микроРНК обнаруживаются у пациентов с ахалазией [27]. Как считают японские ученые, *Herpes simplex virus* запускает воспалительный процесс за счет повышения экспрессии интерлейкинов (ИЛ), в основном ИЛ 1β в области НПС. При этом нарушается защитный механизм фагоцитоза вирусных частиц, повышается активность ИЛ 17, ИЛ1β, хемоаттрактантов, особенно в тканях мышечной оболочки в области НПС, что приводит к активации аутоиммунного процесса за счет фактора некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ 1β, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17 и ИЛ 22 [28, 29]. Кроме провоспалительных агентов, в патологический процесс подключаются противовоспалительные и профибротические интерлейкины: ИЛ 4, ИЛ 5, фактор роста опухоли и интерфероны. Повышение концентрации интерлейкинов было названо «цитокиновым штормом», который наблюдается при коронавирусной инфекции [30]. Второй и третий тип ахалазии характеризуется большим повышением цитокинов, таких как ИЛ 17, ИЛ 22, интерферон. Третий тип отличался высо-

кими показателями апоптоза и воспаления. Уровни ИЛ 4 и ИЛ 13 были выше в группе со вторым типом АК, а уровень трансформирующего фактора роста – в группе с первым и третьим типом АК. Преобладание провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, а также Т-хелперов, производящих эти интерлейкины, в группе со вторым типом ахалазии по сравнению с первым типом доказывает, что второй тип ахалазии является начальной стадией и может прогрессировать в первый тип. Третий же тип ахалазии можно считать самой ранней стадией, он характеризуется более агрессивным воспалением, но имеет более сложный механизм развития и требует дальнейшего изучения.

В связи с развитием малоинвазивных процедур и внедрением в практику метода пероральной эндоскопической миотомии (ПОЭМ) стало возможным получать и изучать биоматериал на более ранних стадиях заболевания. Наряду с гуморальным ответом в воспалении участвует клеточный ответ. Гистологическое исследование биоптатов у пациентов с АК, взятых во время миотомии, выявило диффузную эозинофильную или лимфоцитарную инфильтрацию, распространяющуюся от области НПС до средней трети пищевода. У пациентов с ахалазией в 28,6% случаев выявляется эозинофильная инфильтрация слизистой вплоть до собственной пластинки и в 85,7% случаев – в наружной мышечной оболочке [31], в то время как в более ранних исследованиях эозинофилы обнаруживали в 17,6% случаев [32]. Обнаружение эозинофильного катионного белка, который высвобождается при дегрануляции эозинофилов, позволяет предположить роль эозинофильной инфильтрации в деструкции интрамуральных ганглиев [33]. На данный момент накоплено уже много данных об участии эозинофильной инфильтрации в патогенезе ахалазии, имеются даже сравнения болезни с эозинофильным эзофагитом [34]. Но принципиальные различия между этими заболеваниями не позволяют их объединить в одну группу. Так, ведущим симптомом обоих заболеваний является дисфагия, но при ахалазии она носит постепенный прогрессирующий характер, а при ЭЭ – интермиттирующий характер. Наблюдаемый при ЭЭ и АК «цитокиновый шторм» имеет некоторые особенности: у пациентов с АК преобладают ИЛ, отвечающие за общую воспалительную и аутоиммунную реакцию, фиброз, такие как ИЛ 17, ИЛ 22, хемокины; у пациентов с ЭЭ – ИЛ, отвечающие за аллергическую реакцию, эотаксин, десмоглейн, калпаин, филагрин.

Фиброз при ЭЭ наблюдается в слизистой и подслизистом слое, а при ахалазии он выявляется в области нервно-мышечных ганглиев и мышечном слое вокруг них. Так, например, у пациентов с ахалазией наблюдали плексит, капиллярит, венулит и гипертрофию нервных окончаний [29].

Атрофические процессы происходят в стенке пищевода: наблюдается мышечная атрофия и фиброз, особенно тяжелый при первом типе ахалазии. Снижение числа интерстициальных клеток Кайала, увеличение

тучных клеток, снижение pNOS позитивных клеток, S-100 позитивных клеток было выявлено китайскими учеными, причем в большей степени у пациентов с первым типом ахалазии в сравнении с третьим типом [35]. Сохранные клетки Кайала обнаруживаются у большинства пациентов с третьим типом ахалазии [36].

Гистологическое исследование биоптатов из области НПС у 43 пациентов со всеми типами ахалазии выявило воспалительную инфильтрацию в области нервно-мышечных сплетений и в окружающих тканях, представленную лимфоцитами (88%) и эозинофилами (13%). На смену воспалению приходит фиброз и атрофия нервных окончаний, так называемый аганглиоз, который наблюдали почти у всех пациентов с первым типом ахалазии и у 13 пациентов со вторым типом. В связи с этим можно предположить, что полное отсутствие расслабления НПС у пациентов с первым типом АК обусловлено аганглиозом нервно-мышечных сплетений, в то время как частичное сохранение нервно-мышечных сплетений проявляется снижением расслабления НПС в ответ на глоток [37].

Моторику пищевода регулирует вегетативная нервная система. Перистальтику пищевода и расслабление НПС контролирует часть вегетативной нервной системы - энтеральная нервная система, которая состоит из сложной сети нервов и сплетений. Существует два основных типа нейронов: тормозящие, нейротрансмиттерами которых являются оксид азота (NO) и вазоактивный интестинальный пептид, и возбуждающие, медиатором которых служит ацетилхолин. В головном мозге и периферической нервной системе NO проявляет многие свойства нейромедиатора; он связан с нейротоксичностью, ассоциированной с инсультом и нейродегенеративными заболеваниями, нервной регуляцией гладких мышц, включая перистальтику [38].

При изучении патогенеза АК ученые обратили внимание на ген *NOS1*, кодирующий белок, принадлежащий семейству синтаз оксида азота (NO), которые синтезируют оксид азота из L-аргинина. NO постоянно продуцируется эндотелиальной (eNOS или NOS3) или нейрональной (nNOS или NOS1) NO-синтазами и в более высоких концентрациях индуцибельной формой NO-синтазы (iNOS или NOS2) при стимуляции различных провоспалительных цитокинов. Несмотря на свою противоопухолевую и противомикробную активность, aberrantная экспрессия iNOS может оказывать нейротоксическое действие, особенно для нитрергических нейронов. NOS-зависимое высвобождение NO генетически детерминировано, и различные полиморфизмы промоторов гена iNOS участвуют в индивидуальных ответах на индуцированную инфекцией активацию иммунной системы. Высокополиморфный пентануклеотидный (CCTTT) n-повтор, расположенный в промоторной области гена iNOS, может иметь функциональное значение для регуляции транскрипции гена iNOS. Распределение аллелей пентануклеотидных микросателлитных (CCTTT) n было изучено в различных

этнических группах, и оно было связано с предрасположенностью к инфекционным и аутоиммунным заболеваниям [39]. Кроме того, Штейер и соавт. [40] выявили случай заболевания ахалазией и аутизмом в близкородственной (двоюродные брат и сестра) семье арабского происхождения с тремя детьми, двое из которых были больны (мальчик двух с половиной лет и девочка шести лет). После полного секвенирования экзона у сестры идентифицирован вариант нуклеотидной последовательности в гомозиготной форме rs1060499530 (NM_001204218.1: c.3708C>G, p.Tyr1236Ter) в гене *NOS1*, приводящей к замене. Методом секвенирования по Сэнгеру мутация была обнаружена в гомозиготном состоянии у ее большого брата и в гетерозиготном состоянии у ее здоровых родителей и здорового брата.

В работе G. Sarnelli и соавт. [41] исследовали взаимосвязь полиморфизма CCTTT-индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2) с ахалазией. ДНК-анализ был проведен 181 пациенту с ахалазией и 220 пациентам группы контроля. Анализ частот аллелей показал, что пациенты, носители 10-го и 13-го повторов CCTTT, соответственно, реже и чаще страдали ахалазией (OR (отношение шансов) 0,5; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,3-0,5 и OR 1,6; 95% ДИ 1-2,4; $p < 0,05$). Длинные повторы также были значимо связаны с более ранним началом заболевания (OR 1,69; 95% ДИ 1,13-2,53; $p = 0,01$). На основании этих результатов резюмировано, что полиморфизм (CCTTT) промотора *NOS2* связан с ахалазией, вероятно, за счет аллель-специфической модуляции продукции оксида азота. R. Singh и соавт. [42] выявили, что полиморфизмы генов *eNOS* (27 bp VNTR (4b/a)), *iNOS*(rs1060826) и *nNOS*(rs2682826) являются факторами риска ахалазии. Исследование показало, что генотип *eNOS* (4a4a 27bp VNTR) был более распространен среди пациентов с АК, чем среди здоровых людей (20 (10,9%) против 13 (3,6%); $p < 0,001$; OR 3,72; 95% ДИ 1,8-7,7), а также пациенты с ахалазией имели генотип *iNOS22GA* чаще, чем здоровые (95 (51,9%) против 93 (25,4%); $p < 0,001$; OR 3,0; 95% ДИ 2,1-4,4). Частота генотипов GA + AA была выше у пациентов, чем здоровых (97 (53%) против 107 (29,2%); $p < 0,001$; OR 2,7; 95% ДИ 1,8-3,9). Кроме того, вариантный генотип *nNOS29TT* в rs2682826 был более распространен среди больных ахалазией по сравнению со здоровыми (14 (7,7%) против 6 (1,6%); $p < 0,001$; OR, 5,91; 95% ДИ 2,2-15,8).

Внимание исследователей неоднократно сосредотачивалось на изучении особенностей личности или влияния стрессовых факторов на течение ахалазии, поскольку полностью нельзя исключить влияние особенностей функционирования вегетативной нервной системы на перистальтику пищевода. Так, в своей диссертации А.С. Трухманов не выявил признаков психологической дезадаптации или других проявлений со стороны вегетативной нервной системы. Хотя, по данным методики многостороннего исследования личности, менее чем у половины пациентов были выявлены признаки нарушения, требовавшие кон-

сультации психиатра, в т.ч. и повышение личностной тревожности, особенно в группе пациентов с гиперкинетическим вариантом ахалазии [43]. Проспективное исследование пищевой гиперчувствительности и висцеральной тревоги у пациентов с нарушением моторики пищевода, в первую очередь ахалазии, показало, что тревожность и гиперчувствительность пищевода могут быть предикторами тяжелой дисфагии у пациентов [44]. Однако оценка значимости психологического и когнитивного факторов представляется затруднительной из-за отсутствия психологического обследования пациентов до начала заболевания.

Лечение

Лечение АК имеет цель восстановить проходимость пищевода и избавить пациента от симптомов заболевания. Поэтому как консервативная терапия, так и хирургические манипуляции являются симптоматическим видом терапии.

В рекомендации по консервативному лечению пациентов с ахалазией входят препараты антагонисты кальциевых каналов и нитраты. По данным метаанализа исследований по изучению эффективности этих препаратов [45] было установлено, что изосорбид снижает давление покоя НПС на 10,52 мм рт. ст. (95% ДИ 7,47–13,57; $p < 0,0001$), этот эффект длится от 5 до 60 мин, за счет чего уменьшается дисфагия. Однако достоверной разницы между приемом изосорбида и плацебо получено не было. По данным того же метаанализа, нифедипин не обладал положительным действием ни на давление покоя НПС, ни на симптоматику. Известно, что эти препараты обладают побочными эффектами, которые ограничивают их применение в длительном режиме: в четырех исследованиях 80 (31,60%) пациентов отмечали головную боль на фоне приема изосорбида (95% ДИ 11,65–61,82); в двух других исследованиях 26 (10,48%) пациентов отмечали головную боль на фоне нифедипина (95% ДИ 3,04–30,41).

Международные ассоциации рекомендуют проведение пневматической дилатации (ПД) на начальных стадиях заболевания в качестве метода выбора первой линии [1, 2]. Как показано в одном из немногочисленных на эту тему рандомизированном исследовании G.E. Voesckxstaens с соавт., статистической разницы между эффективностью пневмодилатации и кардиомиотомии получено не было. Эффективность пневмодилатации была оценена в сравнении с лапароскопической кардиомиотомией по Геллеру и последующей фундопликацией по Дору [46]. В обеих группах было достигнуто клиническое улучшение (уменьшение дисфагии до 3 по шкале Экардта), снижение давления покоя, уменьшение высоты пищеводного столба и улучшение качества жизни. Интересно отметить, что гастроэзофагеальные рефлюксы были также выявлены в обеих группах, что ставит под сомнение необходимость проведения фундопликации. Аналогичное исследование было проведено E. Sediqi и соавт. с более длительным наблюдением в течение пяти лет. Однако авторам удалось доказать преимущества кардиомио-

томии с парциальной фундопликацией перед пневмодилатацией. Было показано, что у пациентов, которым проведена пневмодилатация, в 36% случаях рецидив может возникнуть в течение пяти лет, а в 57% – в течение десяти лет. Рецидив заболевания в ближайшие пять лет после кардиомиотомии может возникнуть у 8% пациентов, в течение десяти лет – у 20%. Кроме этого, кардиомиотомия в сочетании с фундопликацией предупреждает возникновение гастроэзофагеального рефлюкса [47].

Первый опыт применения ПОЭМ в лечении пациентов с ахалазией продемонстрировали японские ученые во главе с Н. Inoue [48]: несмотря на короткий период наблюдения, в результате эндоскопической миотомии удалось уменьшить дисфагию с 10 до 1,3 балла по шкале Экардта и снизить давление НПС с 54 до 19,9 мм рт. ст. Десятилетнее наблюдение показало, что эффективность ПОЭМ сохраняется у 93,3% пациентов, несмотря на необходимость принимать ингибиторы протонной помпы (в 26,7% случаев) [49]. Сравнительный метаанализ эффективности применения ПОЭМ и кардиомиотомии в оперативном лечении больных с ахалазией показал, что эндоскопический метод позволяет достоверно уменьшить дисфагию и другие симптомы [50]. Однако не удалось получить убедительные объективные данные преимуществ кардиомиотомии или ПОЭМ. В обеих группах был достигнут положительный эффект (более 80%), проявляющийся в снижении давления покоя НПС или снижении уровня дисфагии по шкале Экардта (менее 3). При более длительном наблюдении частота положительного ответа постепенно снижалась и достоверно не отличалась от метода оперативного лечения. ПОЭМ эффективна в лечении не только больных с первичной ахалазией, но и у пациентов с болезнью Шагаса [51]. В России метод успешно применяется с 2013 г., и постепенно накапливается опыт по его применению [52, 53]. Было выявлено, что ПОЭМ может сопровождаться техническими сложностями из-за фиброза подслизистого слоя, подслизистой гематомы, в связи с несостоятельностью клипс, которые успешно разрешаются эндоскопическим способом [53].

Результаты длительного наблюдения за пациентами с различными типами ахалазии, которым была проведена ПОЭМ или кардиомиотомия, продемонстрировали A.J. Podboy и соавт. [54]: в группе больных с третьим типом ахалазии уровень успеха после ПОЭМ оказался выше, чем после КМТ: 53,3 против 44,4%, $p < 0,05$. Длительность эффекта сохранялась в течение четырех лет. C. Andolfi и соавт. [55] продемонстрировали одинаковую высокую эффективность ПОЭМ и КМ у пациентов со вторым типом ахалазии, лучший эффект от КМ был достигнут в группе с первым типом (OR 2,97; 95% 1,09–8,03; $p = 0,032$), а ПОЭМ – с третьим типом (OR 3,50; 95% 1,39–8,77; $p = 0,007$). Аналогично худший прогноз имеет третий тип АК на фоне кардиомиотомии и пневмодилатации [56]. Метаанализ исследований эффективности того или иного метода лечения выявил, что пациенты

с третьим типом ахалазии чаще отмечают рецидивы дисфагии после ПД и КМТ, что, по данным эзофагографии, сопровождается нарушением эвакуации и высоким стоянием контраста в пищеводе после проведенных оперативных вмешательств. По данным манометрии пищевода, у этих пациентов сохраняются спастические сокращения в теле пищевода, в то время как у пациентов со вторым типом ахалазии панэзофагеальные сокращения сохраняются в 83% [12]. Самый длительный период наблюдения за пациентами, перенесшими кардиомиопатию, составил 17 лет, при этом клинический эффект сохранялся у 78,7% больных, а также были выявлены такие заболевания, как пищевод Барретта (у 2,5%) и плоскоклеточный рак пищевода (у 3,7%) [57].

Постепенное снижение эффективности оперативного лечения отмечали и другие авторы: с 94,2 до 87,1%. Согласно регрессионному анализу, причиной этого снижения называют длительность анамнеза заболевания и проведенные ранее эндоскопические манипуляции типа бужирования или пневмодилатации [58]. Оценку эффективности проводили с помощью опросника и эзофагогастродуоденоскопии: положительный эффект сохранялся у 93% пациентов через один год и у 90% - через два года после кардиомиотомии [46]. Пятилетнее наблюдение E. Sediqi и соавт. [47] показало, что после пневмодилатации возникает рецидив у 36% и у 8% - после КМТ. Через десять лет процент рецидива увеличивается до 57 и 20% соответственно.

Интраоперационные осложнения были выявлены у 4% во время проведения пневмодилатации (перфорация пищевода) и у 12% во время проведения кардиомиотомии [50]. Часто регистрировали такие осложнения, как рефлюкс-эзофагит, рецидив, боли в грудной клетке, дисфагия. Согласно метаанализу [12], частота ГЭ рефлюкса колеблется от 7,5 до 47%

после ПОЭМ и от 5,6 до 43% после кардиомиотомии. При более детальном изучении результатов исследований выяснилось, что, несмотря на наличие эрозивного эзофагита у 40%, только 12,5% предъявляли жалобы [59]. Дано следующее распределение по степени эрозивного эзофагита: 20% с эзофагитом – степень А по Лос-Анджелесской классификации, 15% – степень В, 5% – степень D. Самым объективным методом подтверждения рефлюкса является суточный рН-мониторинг, который продемонстрировал более высокий уровень патологического рН через один год после лечения у 57,8% пациентов и у 37,5% – через два года [60].

Заключение

Таким образом, АК остается заболеванием с неуточненной этиологией. Широкое использование молекулярно-генетических исследований позволит выявить наследственно обусловленные заболевания или мутации, ответственные за развитие ахалазии. Данных о том, что рак пищевода развивается на фоне ахалазии, не получено, но риск его выше в этой группе больных, чем в обычной популяции. В связи с этим возникает необходимость ранней диагностики и своевременного лечения пациентов для профилактики онкологических заболеваний.

Несмотря на внедрение новых методов диагностики, систематизацию полученных данных, манометрия пищевода высокого разрешения используется пока ограниченно. Этиотропной и патогенетической терапии ахалазии не разработано, поэтому возникает необходимость изучения возможности применения иммуносупрессантов или противовоспалительных препаратов. Эффективность хирургического лечения ахалазии неоспорима, но требуется взвешенный подход с учетом типов ахалазии и наличия сопутствующих заболеваний у пациента. ☉

Литература

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопротол. 2016. Т. 26. № 4. С. 36–54.
2. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G., Roman S. et al. European Guideline on Achalasia – UEG and ESNM recommendations // United European Gastroenterology Journal 2020. Vol. 8. № 1. P. 13–34.
3. Sadowski D.C., Ackah F., Jiang B., Svenson L.W. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study // Neurogastroenterol. Motil. 2010. Vol. 22. № 9. P. 256–261.
4. Gaber C.E., Ehuri S., Cotton C. C. et al. Epidemiologic and Economic Burden of Achalasia in the United States // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021. S1542-3565(21)00214-7.
5. Gillies C.L., Farrukh A., Abrams K.R., Mayberry J.F. Risk of esophageal cancer in achalasia cardia: A meta-analysis // Open access of Journal of gastroenterology and hepatology. 2019. Vol. 3. № 3. P. 196–200.
6. Yadlapati R., Kahrilas P.J., Fox M.R. et al. Esophageal motility disorders on high resolution manometry: Chicago classification version 4.0 // Neurogastroenterology and Motility. 2020. Vol. 33. № 1. P. e14058–14079.
7. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л., Бордин Д.С. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения /Методические рекомендации // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 2. С. 3–35.
8. Patel D.P., Lappas B.M., Vaezi M.F. An Overview of achalasia and its subtypes // Gastroenterology & Hepatology. 2017. Vol. 13. № 7. P. 411–421.
9. Sinan H., Tatum R.P., Soares R.V. et al. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia // Dis. Esophagus. 2011. Vol. 24. № 4. P. 224–228.
10. Fisichella P.M., Raz D., Palazzo F. et al. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia // World J. Surg. 2008. Vol. 32. № 9. P. 1974–1979.

11. Meillier A., Midani D., Caroline D. et al. Difference of achalasia subtypes based on clinical symptoms, radiographic findings, and stasis scores // Revista de Gastroenterologia de Mexico. 2018. Vol. 83. № 1. P. 3–8.
12. Rohof W.O., Salvador R., Annese V. et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. № 4. P. 718–725.
13. Li Q., Chen W., Wang C. et al. Whole-exome sequencing reveals common and rare variants in immunologic and neurological genes implicated in achalasia // Am. J. Hum. Genet. 2021. Vol. 108. № 8. P. 1478–1487.
14. Frieling T., Berges W., Borchard F. et al. Family occurrence of achalasia and diffuse spasm of the oesophagus // Gut. 1988. Vol. 29. № 11. P. 1595–1602.
15. Jayant S.S., Gupta R., Agrawal K. et al. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy // Hormones (Athens). 2021. Vol. 20. № 1. P. 197–205.
16. Jabbour S., Hamel P., Soucy J.-P., Ospina L.H. Allgrove Syndrome: A Report of New Pathological Variants in the AAAS Gene // Cornea. 2020. Vol. 39. № 6. P. 782–783.
17. Diaz J., Kane T.D., Leon E. Evidence of GMPPA founder mutation in indigenous Guatemalan population associated with alacrima, achalasia, and mental retardation syndrome. // Am. J. Med. Genet. A. 2020. Vol. 182. № 3. P. 425–430.
18. Da Pozzo P., Cardaioli E., Rubegni A. et al. Novel POLG mutations and variable clinical phenotypes in 13 Italian patients // Neurol Sci. 2017. Vol. 38. № 4. P. 563–570.
19. Smirnov A.A., Kiriltseva M.M., Lyubchenko M. et al. Peroral endoscopic myotomy in a pregnant woman diagnosed with mitochondrial disease: A case report // World J. Gastrointest. Endosc. 2021. Vol. 13. № 5. P. 155–160.
20. Sara C., Marcella P., Martina C. et al. Clinical correlation and disease phenotype in patients with esophageal achalasia and comorbid autoimmune diseases // Dis. Esophagus. 2021. Vol. 34. № 1. doi:10.1093/des/obz072.
21. Furuzawa-Carballeda J., Zuñiga J., Hernández-Zaragoza D.I. et al. An original Eurasian haplotype, HLA-DRB1*14:54-DQB1*05:03, influences the susceptibility to idiopathic achalasia // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 8. P. e0201676.
22. Becker J., Haas S.L., Mokrowiecka A. et al. The HLA-DQB1 insertion is a strong achalasia risk factor and displays a geospatial north-south gradient among Europeans // Eur. J. Hum. Genet. 2016. Vol. 24. № 8. P. 1228–1231.
23. Vackova Z., Niebisch S., Triantafyllou T. et al. First genotype-phenotype study reveals HLA-DQB1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes // United European Gastroenterol J. 2019. Vol. 7. № 1. P. 45–51.
24. Vona B., Maroofian R., Bellacchio E. et al. Expanding the clinical phenotype of IARS2-related mitochondrial disease // BMC Med. Genet. 2018. Vol. 19. № 1. P. 196.
25. Romero-Hernández F., Furuzawa-Carballeda J., Hernández-Molina G. et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients // J. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 33. № 1. P. 203–208.
26. Ruiz-de-León A., Mendoza J., Sevilla-Mantilla C. et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 1. P. 15–19.
27. Kanda T., Yoshida A., Ikebuchi Y. et al. Autophagy-related 16-like 1 is influenced by human herpes virus 1-encoded microRNAs in biopsy samples from the lower esophageal sphincter muscle during per-oral endoscopic myotomy for esophageal achalasia // Biomed. Rep. 2021. Vol. 14. № 1. P. 7–12.
28. Wang Z., Zhang J., Mi J. et al. Expression and significance of interleukin-17 and interleukin-22 in the serum and the lower esophageal sphincter of patients with achalasia. Saudi J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24. № 4. P. 242–248.
29. Furuzawa-Carballeda J., Aguilar-León D., Gamboa-Domínguez A. Achalasia - An Autoimmune Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study // Journal of Immunology Research. 2015. Vol. 2015. ID 729217.
30. Kanda T., Yoshida A., Ogihara K. et al. Detection of cytokine storm in patients with achalasia using ELISA // Biomed. Reports. 2021. Vol. 15. № 1. P. 62–70.
31. Jin H., Wang B., Zhang L., Zhao W. Activated Eosinophils are Present in Esophageal Muscle in Patients with Achalasia of the Esophagus // Med. Sci. Monit. 2018. Vol. 24. P. 2377–2383.
32. Gockel I., Bohl J.R., Doostkam S. et al. Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies // J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 21. № 4. P. 727–733.
33. Tøttrup A., Fredens K., Funch-Jensen P. et al. Eosinophil infiltration in primary esophageal achalasia. A possible pathogenic role // Dig. Dis. Sci. 1989. Vol. 34. № 12. P. 1894–1899.
34. Schizas D., Syllaios A., Vailas M. et al. Eosinophilic Esophagitis and Achalasia: Two Distinct Nosologic Entities or a Possible Etiopathogenic Association? // Dig Dis. 2021.
35. Chen S., Mengyu Zhang M., Liang M. et al. The Number of Interstitial Cells of Cajal Differs Among Different Subtypes of Achalasia and is Related to Patients' Prognosis // Clin. Transl. Gastroenterol. 2021. Vol. 12. № 8. P. e00388–00395.
36. Nakajima N., Sato H., Takahashi K. et al. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia // Neurogastroenterology and Motility. 2017. Vol. 29. № 3. P. 12968–12975.
37. Sodikoff J.B., Lo A.A., Shetuni B.B. et al. Histopathologic Patterns Among Achalasia Subtypes // Neurogastroenterol. Motil. 2016. Vol. 28. № 1. P. 139–145.
38. Goyal R.K., Chaudhury A. Physiology of Normal Esophageal Motility // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42. № 5. P. 610–619.
39. Varade J., Lamas J.R., Fernandez-Arquero M. et al. NO role of NOS₂ susceptibility polymorphism in rheumatoid arthritis // Nitric Oxide. 2009. № 21. P. 171–174.
40. Shteyer E., Edvardson S., Wynia-Smith S.L. et al. Truncating mutation in the nitric oxide synthase 1 gene is associated with infantile achalasia // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. № 3. P. 533–536.e4.

41. Sarnelli G., Grosso M., Palumbo I. et al. Allele-specific transcriptional activity of the variable number of tandem repeats of the inducible nitric oxide synthase gene is associated with idiopathic achalasia // United European Gastroenterol J. 2017. Vol. 5. № 2. P. 200–207.
42. Singh R., Ghoshal U.C., Misra A., Mittal B. Achalasia Is Associated With eNOS4a4a, iNOS22GA, and nNOS29TT Genotypes: A Case-control Study // J. Neurogastroenterol. Motil. 2015. Vol. 21. № 3. P. 380–389.
43. Трухманов А.С. Тактика комплексного лечения ахалазии кардии: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995.
44. Carlson D.A., Gyawally C.P., Roman S. et al. Esophageal hypervigilance and visceral anxiety are contributors to symptom severity among patients evaluated with high resolution esophageal manometry // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 3. P. 367–375.
45. Migliavaca B.C., Stein C., Colpani V. et al. Isosorbide and nifedipine for Chagas' megaesophagus: A systematic review and meta-analysis // PLoS Negl. Trop. Dis. 2018. Vol. 12. № 9. P. e6836–6849.
46. Boeckstaens G. E., Annese V., Varannes B. et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 19. P. 1807–1816.
47. Sediqi E., Tsoposidis A., Wallenius V. et al. Laparoscopic Heller myotomy or pneumatic dilatation in achalasia: results of a prospective, randomized study with at least a decade of follow-up // Surg. Endosc. 2021. Vol. 35. № 4. P. 1618–1625.
48. Inoue H., Minami H., Kobayashi Y. et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia // Endoscopy. 2010. Vol. 42. № 4. P. 265–271.
49. Inoue H., Sato H., Ikeda H. et al. Per-oral endoscopic myotomy: a series of 500 patients // J. Am. Coll. Surg. 2015 Vol. 221. № 2. P. 256–264.
50. Martins R.K., Ribeiro I.B., Moura D.E. et al. Peroral (POEM) or surgical myotomy for the treatment of achalasia: a systematic review and meta-analysis // Arq. Gastroenterol. 2020. Vol. 57. № 1. P. 79–86.
51. Farias G.F.A., de Moura D.T.H., de Moura E.T.H. et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM): a comparative study between Chagasic and idiopathic achalasia // Endosc. Int. Open. 2020. Vol. 8. № 4. P. 506–512.
52. Шишин К.В., Казакова С.С., Недолужко И.Ю. и др. Сравнительные результаты ПОЭМ и лапароскопической кардиомиотомии // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 1. С. 99–100.
53. Смирнов А. А., Любченко М. Е., Кирильцева М. М. и др. Осложнения пероральной эндоскопической миотомии. Трехлетний опыт одного центра // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 158 (10). С. 57–61.
54. Podboy A.J., Hwang J.H., Rivas H. et al. Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy compared to laparoscopic Heller myotomy for achalasia: a single-center experience // Surg. Endosc. 2021. Vol. 35. № 2. P. 792–801.
55. Andolfi C., Fisichella P.M. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes // Br. J. Surg. 2019. Vol. 106. № 4. P. 332–341.
56. Ou Y.H., Nie X.M., Li L.F. et al. High-resolution Manometric Subtypes as a Predictive Factor for the Treatment of Achalasia: A Meta-Analysis and Systematic Review // J. Dig. Dis. 2016. Vol. 17. № 4. P. 222–235.
57. Csendes A., Orellana O., Figueroa M. et al. Long-term (17 years) subjective and objective evaluation of the durability of laparoscopic Heller esophagomyotomy in patients with achalasia of the esophagus (90% of follow-up): a real challenge to POEM // Surg. Endosc. 2021.
58. Li Q.L., Wu Q.N., Zhang X.C. et al. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months // Gastrointest. Endosc. 2018. Vol. 87. № 6. P. 1405–1412.
59. de Pascale S., Repici A., Puccetti F. et al. Peroral endoscopic myotomy versus surgical myotomy for primary achalasia: single-center, retrospective analysis of 74 patients // Dis. Esophagus. 2017. Vol. 30. № 8. P. 1–7.
60. Teitelbaum E.N., Soper N.J., Santos B.F. et al. Symptomatic and physiologic outcomes one year after peroral esophageal myotomy (POEM) for treatment of achalasia // Surg. Endosc. 2014. Vol. 28. № 12. P. 3359–3365.

Modern Views on Ethyopathogenesis and Achalasia Treatment

E.R. Valitova, PhD¹, T.I. Yanova¹, V.V. Polyakova¹, O.I. Berezina, PhD¹, N.A. Bodunova, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University

Contact person: Helen R. Valitova, e.valitova@mknc.ru

Achalasia is a chronic neuromuscular disorder of esophagus with supposed autoimmunity, genetic disturbances and viral infection. The disease is characterized by poor relaxation of lower esophageal sphincter and absent of body peristalsis. The inflammation, eosinophilic and lymphocytic infiltration may play role in loss of inhibitory ganglion in the myenteric plexus. High resolution manometry is a gold standard for diagnosis of achalasia, because it distinguishes three types of disorder. The aim of treatment of achalasia is to reduce symptoms, such as dysphagia. The most effective modality of surgical treatment are Heller myotomy and peroral endoscopy myotomy. The pneumodilation is less preferable because of short-term effect and high rate of relapse. The relapse after surgical treatment can be present and correlates increase with the time after intervention.

Key words: achalasia, etiology, pathogenesis, high resolution esophageal manometry, treatment, POEM, Heller myotomy



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**



MANAGE PAIN

УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады пригласить вас на XII Междисциплинарный международный конгресс «Manage Pain» «Управляй болью!», который состоится **08–10 ноября 2021 года в Москве в гибридном формате в конференц-центре отеля Holiday Inn Moscow Sokolniki** по адресу: ул. Русаковская, дом 24.

Мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация, которую можно пройти на официальном сайте проекта WWW.MANAGEPAIN.RU



Напоминаем вам, что мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация:
<https://managepain.ru/congress/registration/>

В конгрессе примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли. Трёхдневная конференция будет включать в себя пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и клинические разборы. Помимо этого все три дня будет проходить масштабная фармакологическая выставка.

Предстоящий конгресс будет междисциплинарным, приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения!

**С уважением,
сопредседатель организационного комитета,
руководитель программного комитета конгресса**



Некоторые аспекты дифференциальной диагностики и лечения болевого синдрома при хроническом панкреатите

Е.А. Дубцова, д.м.н., Л.В. Винокурова, д.м.н.

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Дубцова, e.dubtsova@mknc.ru

Для цитирования: Дубцова Е.А., Винокурова Л.В. Некоторые аспекты дифференциальной диагностики и лечения болевого синдрома при хроническом панкреатите // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 72–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-72-78

Абдоминальный болевой синдром широко распространен в популяции. Боли могут иметь как органическую, так и функциональную природу. Болевой синдром при хроническом панкреатите характеризуется многообразием проявлений, это зависит не только от выраженности воспаления, наличия и отсутствия осложнений, но и от индивидуальной восприимчивости. В связи с тем что абдоминальная боль при хроническом панкреатите носит многокомпонентный характер, ее лечение требует тщательного и обдуманного подхода с применением разнообразных методик.

Ключевые слова: абдоминальная боль, хронический панкреатит

Одним из основных поводов обращения пациента к гастроэнтерологу является абдоминальный болевой синдром. При этом абдоминальная боль отличается большим разнообразием клинических проявлений и требует тщательного анализа для выбора адекватной лечебной тактики.

По определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), уточненному и принятому Советом IASP в 2020 г., боль – это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным и возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием» [1, 2]. Таким образом, боль имеет полезные свойства, сигнализируя о повреждении, но и может быть патологическим фактором, являясь самостоятельной хронической формой болезни [3].

По данным некоторых авторов, распространенность абдоминальной боли составляет от 10 до 46% общей популяции. Выявляется гендерная зависимость: частота ее встречаемости выше у женщин по сравнению с мужчинами, независимо от возраста [4].

Выделяют острые и хронические боли. Острые – боли, которые возникли в течение нескольких минут, часов, не более суток. Хронические – боли, беспокоящие на протяжении трех и более месяцев [5].

Острые боли, в зависимости от вызвавшей их причины, носят различный характер. Боли могут прогрессивно нарастать, что характерно, к примеру, для разрыва аневризмы аорты. Могут носить схваткообразный характер: периодически усиливаться и ослабевать на протяжении небольшого промежутка времени. Такое происходит при развитии билиарной, кишечной или почечной колики. Боли могут приобретать прогрессирующий или постоянный характер, например, в случаях развития острого холецистита или аппендицита. При обострении язвенной болезни и хронического панкреатита боли могут иметь приступообразное течение – медленно нарастать и затем постепенно стихать [6]. При острой боли в животе назначение спазмолитических препаратов и анальгетиков противопоказано до определения ее причины. В этом случае необходимо срочное обследование.

До 90% заболеваний сопровождаются болевыми синдромами, а пациенты с хроническими болями обращаются за медицинской помощью в пять раз чаще остальных людей в популяции [7]. При этом было замечено, что некоторые виды боли оказывают большее влияние на качество жизни. К примеру, в проспективном исследовании D.K. Mullady и соавт. показано, что менее интенсивная непрерывная боль была связана с более низким качест-



вом жизни, повышенной инвалидизацией и более частым обращением за медицинской помощью, чем периодическая [8].

В основе диагностики хронической боли лежит ее разграничение на органическую и функциональную. Для проведения дифференциальной диагностики в первую очередь определяют наличие симптомов тревоги, таких как лихорадка, немотивированное снижение массы тела, примесь крови в стуле и/или другие признаки кровотечения. Также уточняют связь боли с временем суток, приемом пищи, дефекацией и положением тела. Ночные боли, нарушающие сон, не характерны для функциональных заболеваний. Связь боли с приемом пищи может говорить как о наличии хронического панкреатита, эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, так и о функциональных нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта. В этом случае при опросе больного важно определить временной промежуток, выделить «голодные» и постпрандиальные боли, а также связь боли с характером съеденной пищи. Боли, связанные с дефекацией, как правило, характеризуют патологию со стороны толстой кишки, например, наличие дивертикулярной болезни или новообразования.

Для дифференциальной диагностики абдоминального болевого синдрома проводится оценка лабораторных показателей. Анемия, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, билирубина, гематурия и наличие скрытой крови в кале также свидетельствуют в пользу серьезного заболевания, что обуславливает необходимость проведения тщательного обследования.

Изменения, выявленные в результате инструментальных исследований, также относят к симптомам тревоги [9]. Это эрозивно-язвенные повреждения, различные новообразования, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), острый и/или хронический панкреатит, мочекаменная болезнь, метастатические поражения печени и др.

Функциональная боль по своей природе висцеральная, она сопровождается спазмом и нарушением двигательной функции желудочно-кишечного тракта неясного генеза. Ее основу составляет феномен висцеральной гиперчувствительности, что проявляется в снижении порога болевой чувствительности, нарушении механизмов регуляции центральной ноцицепции и эндогенных антиноцицептивных систем [6].

Одним из заболеваний, характеризующихся сложным многокомпонентным болевым синдромом, является хронический панкреатит (ХП). Большие группы больных ХП испытывают боли в животе. Боль может принимать разные формы, наиболее частое проявление – хроническая и непрерывная абдоминальная боль с обострениями или без них. Сила боли, ее характер, продол-

жительность и ответ на терапию различаются. Боль может со временем изменяться у отдельных пациентов, а у некоторых – исчезать. Боль может развиваться на ранних стадиях хронического панкреатита, до развития легко заметных структурных аномалий поджелудочной железы (ПЖ). В этой ситуации бывает сложно определить, действительно ли боль вызвана хроническим панкреатитом [10]. Считается, что ранняя диагностика и лечение могут помочь остановить прогрессирование заболевания и предотвратить осложнения, однако диагностика ранних стадий ХП остается сложной задачей [11]. Для постановки диагноза ХП необходима комплексная оценка, которая заключается в анализе этиологических факторов, клинических симптомов, истории заболевания, данных методов визуализации, в том числе компьютерной томографии, а также анализе питания [12]. Золотым стандартом диагностики ХП является гистологическое исследование, но оно выполняется редко из-за инвазивной природы процедуры, риска осложнений и возможной неинформативности [11].

Типичными причинами боли при ХП считают воспаление поджелудочной железы, повышение внутрипанкреатического давления и панкреатические/внепанкреатические осложнения [13]. Клинически больные ХП обычно описывают свою боль как тупое, резкое или тянущее ощущение в верхней части живота, которое может отдавать в спину и часто появляется или усиливается после приема пищи [14]. Было выделено два типа боли: А-тип – отдельные эпизоды боли, перемежающиеся с безболезненными интервалами, и В-тип – персистирующая боль в течение продолжительных периодов времени.

Как было сказано выше, одной из основных причин боли принято считать воспаление ПЖ. Экспериментально было показано, что воспалительная боль при ХП в целом аналогична другим хроническим воспалительным состояниям. При воспалении происходит экспрессия многочисленных альгогенных факторов, которые обнаруживались и в экспериментальных моделях, и в образцах поджелудочной железы человека. Было показано, что некоторые, но не все эти факторы и молекулы коррелируют с тяжестью боли, хотя причинно-следственная связь не была доказана [14]. Кроме того, приступы боли А-типа не всегда соответствовали «вспышке» воспаления. А в большом проспективном когортном исследовании не было обнаружено корреляции между временным паттерном и наличием или отсутствием радиологических свидетельств воспаления или обструктивной патологии [8]. Таким образом, было доказано, что ХП может приводить к гиперчувствительности болевых реакций на стимуляцию поджелудочной железы, что связано с выраженной сенсibilизацией первичных ноцицептивных нейронов со специфическими электрофизиологи-



ческими и молекулярными изменениями. Многочисленные исследования продемонстрировали функциональные изменения при ХП, указывающие на дезадаптивный болевой ответ [14].

Помимо воспаления боль, ощущаемая при ХП, может быть вызвана обструкцией протока поджелудочной железы из-за стриктур и камнеобразования. Желтуха или холангит могут развиваться из-за непроходимости желчных путей вследствие воспаления ПЖ вокруг желчного протока, а образование псевдокист ПЖ может вызвать локализованную боль и обструкцию выходного отверстия желудка [11].

Нельзя не упомянуть еще об одном типе абдоминальной боли. Это так называемая билиарная боль. Она связана с патологией желчных путей и может быть обусловлена как органическим заболеванием, так и функциональным. Билиарная боль может возникать при воспалительных и опухолевых заболеваниях желчного пузыря, желчных протоков, при ЖКБ. В этих случаях боль имеет органическое происхождение. Функциональная билиарная боль может возникать при дисфункции сфинктера Одди. Билиарные боли могут быть острыми, по типу желчной колики, что более характерно для ЖКБ, а могут носить длительный ноющий характер, периодически усиливаясь и ослабевая. Такие боли могут быть обусловлены воспалением, опухолью и функциональными нарушениями со стороны желчного пузыря или сфинктера Одди.

При отсутствии явных признаков патологии прибегают к дополнительным исследованиям, таким как эндоскопическая ультрасонография, которая позволяет лучше трансабдоминально определить микролитиаз размером менее 3 мм; определение холестерина микролитиаза непосредственно в дуоденальном аспирате; билиарная манометрия, холедохосцинтиграфия и определение коэффициента опорожнения желчного пузыря, что позволяет определить наличие функциональных нарушений [15].

Некоторыми учеными не признается тот факт, что патология желчных путей, в частности ЖКБ, может способствовать формированию хронического панкреатита [16], тем не менее острый панкреатит рассматривается как одно из основных осложнений ЖКБ [17]. Ведущим фактором в патогенезе билиарного панкреатита является повышение давления в желчных протоках вследствие возникновения механического препятствия (конкремент, билиарный сладж, стриктура, опухоль и др.) либо вследствие дисфункции сфинктера Одди. Развитие на этом фоне патологического билиопанкреатического рефлюкса и нарушение оттока панкреатического секрета могут привести к острому билиарному панкреатиту [18]. Следует отметить, что билиарный сладж, предмет некоторых споров и разногласий, возникающий в результате полного парентерального питания,

быстрой потери веса, беременности, трансплантации, приема определенных лекарств и других острых и хронических заболеваний, может протекать бессимптомно, элиминироваться самостоятельно, но также может вызывать желчную колику, острый холецистит и острый панкреатит [19].

Купированию боли при ХП посвящено большое количество исследований, консенсусов и публикаций. Большинство ученых сходятся во мнении, что подход к лечению должен быть комплексным и включать не только традиционные методы, но и специфические воздействия, изменяющие восприятие боли центральной нервной системой.

Тем не менее первым шагом в лечении боли является поиск возможных осложнений хронического панкреатита. К ним относят псевдокисты, непроходимость окружающих полых внутренних органов (желчного протока или двенадцатиперстной кишки) и рак. Эти осложнения требуют специального лечения, хотя и не всегда вызывают боль [10]. Как правило, это лечение с применением эндоскопических, малоинвазивных и хирургических методов, в зависимости от ситуации. Показания к хирургическому лечению были уточнены Российским консенсусом по диагностике и лечению хронического панкреатита [20]. Преимущества и недостатки эндоскопических и хирургических способов лечения были проанализированы рабочей группой и в дальнейшем опубликованы в 2017 г. в научно обоснованном и доказательном клиническом протоколе по диагностике и лечению хронического панкреатита Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации (HaPanEU) [16].

Вторым аспектом в купировании боли при ХП является устранение этиологического фактора. Все исследователи единодушны во мнении, что больным ХП в дополнение к адекватному лечению следует настоятельно рекомендовать воздержание от алкоголя и курения [14, 20], поскольку они являются факторами высокого риска развития острого и обострения хронического панкреатита. При развитии билиарнозависимого панкреатита проводится лечение билиарного сладжа, желчнокаменной болезни, в том числе хирургическое, устранение дисфункции сфинктера Одди [18, 21]. То же можно сказать о других этиологических формах панкреатитов: при гипертриглицеридемическом панкреатите применяют фибраты и статины, при аутоиммунном – глюкокортикостероиды, цитостатики и антицитокиновые препараты [22, 23].

Когда присутствует изменение центрального восприятия боли, обычное лечение боли, направленное на ноцицептивный очаг, например опиоидная анальгезия или хирургическое/эндоскопическое вмешательство, часто оказывается безрезультатным, даже если оно технически успешно выполнено. Если восприятие боли в центральной



нервной системе изменяется, следует назначить специальное лечение, направленное на эти изменения (например, габапентиноиды, кетамин или трициклические антидепрессанты) [13].

Для купирования болевого синдрома применяют несколько групп препаратов. Среди них – прямые ингибиторы секреции ПЖ, ингибиторы протонной помпы (ИПП), анальгетирующие препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), спазмолитики, ферменты. Проблема медикаментозной терапии для купирования болевого синдрома по-прежнему является предметом дискуссий ввиду большого разнообразия вызывающих его причин.

Подавляющее большинство ученых сходятся во мнении, что адекватное купирование боли имеет большое значение при лечении больных ХП [16, 20]. При этом рекомендуется соблюдение трехступенчатой системы купирования боли по ВОЗ [24]. Сначала назначают парацетамол и препараты из группы НПВП, включая метамизол, затем – центральные анальгетики, при их неэффективности – легкие опиоиды. Далее следуют мощные наркотические анальгетики. На каждом из этапов допускается добавление адьювантных средств (габапентиноиды, антиоксиданты, ферменты и др.), позволяющих усилить действие и/или уменьшить дозу ненаркотических и наркотических анальгетиков [20].

Российский консенсус рекомендует применять ИПП для купирования болевого синдрома при ХП, при этом следует обратить внимание, что в международных рекомендациях нет указаний на их самостоятельную обезболивающую роль. Однако некоторые экспериментальные работы показали, что ИПП вызвали значительное снижение секреции ПЖ [25]. Проспективное рандомизированное исследование у 137 пациентов с хроническим панкреатитом, подтвержденным данными компьютерной томографии, продемонстрировало, что болевой синдром купировался значительно быстрее у пациентов, получавших наряду со стандартной терапией высокие дозы омепразола, по сравнению с пациентами, которые получали только традиционную терапию [26]. Кроме того, целесообразно применение ИПП совместно с НПВП, а также для профилактики образования эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны как осложнений острого и хронического панкреатита.

Нередко для купирования боли назначают препараты панкреатина, однако ни один из консенсусов не рекомендует использовать ферменты в этом качестве [16, 20, 27, 28], если только болевой синдром не вызван экзокринной недостаточностью ПЖ и непользованием ферментозаместительной терапией.

В международных рекомендациях нет указаний на эффект спазмолитиков в качестве препаратов, купирующих болевой синдром при ХП. Однако

Российский консенсус рекомендует их применение [20], особенно для пациентов, имеющих билиарный сладж или микролитиаз. Российские ученые считают, что спазмолитические препараты могут применяться для купирования боли любого генеза: и органической, и функциональной. Причем спазмолитики не затрудняют распознавание острой хирургической патологии, поскольку не вмешиваются напрямую в механизмы болевой чувствительности [9, 29].

В настоящее время широкое распространение в лечении синдрома абдоминальной боли, в том числе у больных ХП, и в особенности билиарнозависимых панкреатитов, получила группа миотропных спазмолитиков. Это лекарственные средства, селективно расслабляющие гладкую мускулатуру органов желудочно-кишечного тракта [30]. Миотропные спазмолитики, такие как мебеверин (российский препарат Спарекс®), также применяются в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Мебеверин оказывает нормализующее влияние на мускулатуру кишечника, устраняет функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику и не вызывает нежелательной гипотонии [30]. Наиболее ценным является возможность его применения в случаях одновременного сочетания нескольких патологий, особенно СРК и дисфункции сфинктера Одди [31]. Достоинством мебеверина является селективность в отношении сфинктера Одди, превышающая в 20–40 раз эффект неселективных спазмолитиков [30]. Препарат мебеверина Спарекс® с уникальной технологией матричного высвобождения лекарственного вещества, изготовленного из европейской субстанции, характеризуется пролонгированным действием. Матричное высвобождение обеспечивает необходимую концентрацию активного вещества в кишечнике в течение 12 часов.

Клинический пример многокомпонентной боли у больного хроническим панкреатитом

Больной С., 43 года. Из анамнеза известно, что в 2019 г. впервые на фоне погрешности в диете и приема алкоголя отметил появление интенсивных болей в верхних отделах живота, кашицеобразный стул. Больной был госпитализирован в стационар, где установлен диагноз «острый панкреатит». После лечения был выписан с улучшением. Спустя год на фоне погрешности в диете и употребления алкоголя вновь развился острый деструктивный панкреатит. При обследовании в стационаре выявлен парапанкреатический инфильтрат с жидкостными скоплениями в сальниковой сумке, забрюшинном пространстве с признаками формирования псевдокиста в головке поджелудочной железы. В дальнейшем, несмотря на соблюдение диетических рекомендаций и отказ от вредных привычек, болевой синдром возобновлялся. Отметил снижение веса

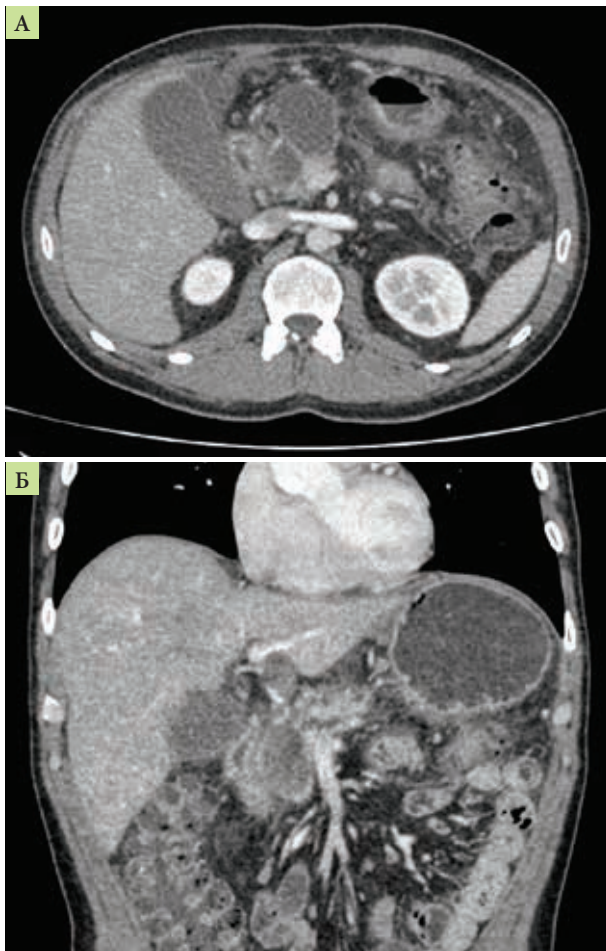


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости (А – постнекротические кисты; Б – постнекротические кисты и панкреатическая гипертензия)



Рис. 2. Рентгенограммы отдалвливания желудка без нарушения транзита; дискинезия двенадцатиперстной кишки по гипертоническому типу со спастическим компонентом

на 20 кг за пять месяцев. В апреле 2021 г. больной был обследован в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова. По данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии выявлены признаки хронического панкреатита, осложненного формированием мно-

жественных интра-, пери- и экстрапанкреатических постнекротических кист ПЖ; панкреатическая гипертензия (рис. 1); асцит; тромбоз воротной вены. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен билиарный сладж. На фоне дезинтоксикационной, спазмолитической, терапии прямыми ингибиторами секреции ПЖ и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) самочувствие больного улучшилось, болевой и диспепсический синдромы купированы, больной выписан с улучшением. Однако через две недели после выписки на фоне стресса пациент вновь отметил появление интенсивного болевого синдрома и был госпитализирован повторно. В анализе крови – гиперамилаземия 307,5 (28,0–100,0) Ед/л, гиперлипаземия 256,3 (0,0–60,0) Ед/л, в анализе мочи – гиперамилазурия 1065,0 (0,0–490,0) Ед/мл. Также отмечался лейкоцитоз $10,34 (4,00–9,00) \times 10^9/л$ и повышение уровня С-реактивного белка 7,19 (0,00–5,00) мг/л. Снижение уровня панкреатической эластазы – менее 50 мкг/г. При объективном осмотре обращала на себя внимание болезненность при пальпации во всех отделах живота, симптомов раздражения брюшины не выявлено. Индекс массы тела – 20,48 кг/м².

По данным УЗИ отмечены признаки увеличения и диффузных изменений печени, реканализованного тромбоза воротной вены, диффузных изменений поджелудочной железы, панкреатической гипертензии, кистозных образований поджелудочной железы (постнекротических кист), отечно-инфильтративных изменений парапанкреатической клетчатки, хронического холецистита, билиарного сладжа, холецистолитиаза (сгустки сладжа), дуоденальной дистрофии, небольшого количества свободной жидкости в брюшной полости.

Несмотря на соблюдение диеты, отказ от приема алкоголя и выполнение рекомендаций врача, больного продолжали беспокоить интенсивные боли в эпигастральной области. Болевой синдром мог быть обусловлен наличием крупных постнекротических кист, однако, с учетом относительно недавнего панкреонекроза и тонких стенок кист, хирургическое лечение не было показано. Кроме того, отмечена зависимость между стрессом и усилением болевого синдрома. Помимо осложненного течения хронического панкреатита было заподозрено наличие функциональных изменений, которые могли усиливать болевой синдром. В связи с этим больному было выполнено рентгенологическое исследование, по результатам которого выявлена картина нефиксированной аксиальной кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс; отдалвливание желудка, вероятно, кистозными структурами поджелудочной железы, без нарушения транзита; дискинезия двенадцатиперстной кишки по гипертоническому типу со спастическим компонентом, дуоденодуоденальным, дуоденобульбарным и дуоденогастральным рефлюксом, дискинезия подвздошной кишки по



гипертоническому типу со спастическим компонентом (рис. 2).

Больному была проведена терапия ингибиторами протонной помпы, НПВП, спазмолитиками, препаратами урсодезоксихолевой кислоты, панкреатином в капсулах с мини-частицами. На фоне лечения болевой синдром был купирован. В клиническом и биохимическом анализах крови – положительная динамика в виде снижения панкреатических ферментов, лейкоцитов и С-реактивного белка.

Больной был выписан с рекомендациями продолжить прием ферментов, мебеверина (Спарекс®) по 200 мг два раза в сутки и урсодезоксихолевой кислоты (Эксхол®) по 750 мг на ночь в сочетании с анксиолитиком. В данном случае комбинация мебеверина с УДХК была оправдана в связи с наличием билиарного сладжа и функциональных нарушений органов пищеварения. Эксхол® способствует уменьшению литогенности желчи и растворению сладжа, а Спарекс® как миотропный спазмолитик регулирует расслабление сфинктера Одди и гладкой мускулатуры двенадцатиперстной и подвздошной кишки. Положительный эффект сочетания урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина в лечении дисфункции сфинктера Одди и билиарного сладжа был описан А.А. Ильченко и соавт. еще в 2011 г. [32]. В дальнейшем пациент принимал эти препараты на протяжении трех месяцев. На фоне лечения самочувствие было хорошее, боли не беспокоили. По результатам контрольных клинического и биохимического анализов крови, все показатели находились в пределах референсных значений. По результатам контрольного УЗИ органов брюшной полости, отмечалось уменьшение объема билиарного сладжа

в два раза. Запланировано дальнейшее наблюдение за больным и повторное обследование, включающее мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию/холангиопанкреатографию, определение маркеров экзокринной и эндокринной функций ПЖ.

Особенность данного случая – два этиологических фактора, способствующих развитию хронического панкреатита: алкоголь и билиарный сладж. Нельзя исключить вероятность образования сладжа на фоне резкого снижения массы тела. Сладж в дальнейшем мог быть причиной обострения хронического панкреатита и перистирования болевого синдрома. Кроме того, нельзя не отметить многокомпонентный болевой синдром, причиной которого были не только воспалительные изменения ПЖ и осложнения в виде постнекротических кист, но и функциональные нарушения пищеварительного тракта.

Заключение

Абдоминальная боль может сигнализировать о самых разнообразных органических и функциональных заболеваниях. Для успешного лечения боли необходимо тщательное обследование, которое обеспечит понимание ее происхождения. Хронический панкреатит – заболевание, характеризующееся многокомпонентным болевым синдромом, для купирования которого требуются знания и опыт многих специалистов в области гастроэнтерологии, хирургии, инструментальной диагностики, а также неврологии и психологии. ☉

Авторы благодарят М.В. Павлова и Б.С. Никитина за предоставленные фотоматериалы.

Литература

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. и др. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли // Российский журнал боли. 2020. Т. 18. № 4. С. 5–7.
2. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises // Pain. 2020. Vol. 161. № 9. P. 1976–1982.
3. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Хронический болевой синдром, или боль как самостоятельная форма болезни // Патогенез. 2003. № 1. С. 34–42.
4. Quigley E.M., Locke G.R., Mueller-Lissner S. et al. Prevalence and management of abdominal cramping and pain: a multinational survey // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 24. № 2. P. 411–419.
5. Комаров Ф.И., Шептулин А.А. Боли в животе // Клиническая медицина. 2000. № 1. С. 46–50.
6. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека. 2005. № 14 (109). С. 1–8.
7. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Современные представления о физиологической и патологической боли // Патогенез. 2015. Т. 13. № 1. С. 4–17.
8. Mullady D.K., Yadav D., Amann S.T. et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study // Gut. 2011. Vol. 60. № 1. P. 77–84.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 4. С. 71–80.
10. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. № 6. P. 1282–1291.e3.
11. Jalal M., Campbell J.A., Hopper A.D. Practical guide to the management of chronic pancreatitis // Frontline Gastroenterol. 2019. Vol. 10. № 3. P. 253–260.



12. Duggan S.N., Ní Chonchubhair H.M., Lawal O. et al. Chronic pancreatitis: a diagnostic dilemma // World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. № 7. P. 2304–2313.
13. Bouwense S.A.W., de Vries M., Schreuder L.T.W. et al. Systematic mechanism-orientated approach to chronic pancreatitis pain // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 1. P. 47–59.
14. Drewes A.M., Bouwense S.A.W., Campbell C.M. et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis // Pancreatology. 2017. № 5. P. 720–731.
15. Shaffer E. Acalculous biliary pain: new concepts for an old entity // Dig. Liver Dis. 2003. Vol. 35. Suppl. 3. P. 20–25.
16. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // United European Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
17. Pasternak A., Szura M., Gil K. et al. Metabolism of bile with respect to etiology of gallstone disease – systematic review // Folia Med. Cracov. 2014. Vol. 54. № 2. P. 5–16.
18. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 880 с.
19. Wang H.H., Portincasa P., Liu M. et al. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances // Liver Res. 2018. Vol. 2. № 4. P. 186–199.
20. Хатмков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113.
21. van Geenen E.J.M., van der Peet D.L., Bhagirath P. et al. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 7. № 9. P. 495–502.
22. Matsushita M., Ikeura T., Fukui T. et al. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 7. P. 1834–1835.
23. Rueda J.C., Duarte-Rey C., Casas N. Successful treatment of relapsing autoimmune pancreatitis in primary Sjogren's syndrome with rituximab: report of a case and review of the literature // Rheumatol. Int. 2009. Vol. 29. № 12. P. 1481–1485.
24. Jadad A.R., Browman G.P. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation // JAMA. 1995. Vol. 274. № 23. P. 1870–1873.
25. Wang J., Barbuskaite D., Tozzi M. et al. Proton pump inhibitors inhibit pancreatic secretion: role of gastric and non-gastric H⁺/K⁺-ATPases // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 5. e0126432.
26. Pujahari A.K. A novel method for pain relief in chronic pancreatitis: an old drug in a new pack: a controlled study // Indian J. Surg. 2017. Vol. 79. № 6. P. 549–554.
27. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42. Suppl. 6. P. 381–406.
28. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. et al. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) // Z. Gastroenterol. 2012. Vol. 50. № 11. P. 1176–1224.
29. Баранская Е.К., Шульпекова Ю.О. Новые краски в палитре абдоминальной боли // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2013. № 2. С. 64–70.
30. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. 2012. № 2 (235). С. 71–77.
31. Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор // Медицинский совет. 2020. № 15. С. 28–38.
32. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Значение билиарных дисфункций в патогенезе желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 7. С. 70–78.

Some Aspects of Differential Diagnosis and Treatment of Pain Syndrome in Chronic Pancreatitis

E.A. Dubtsova, PhD, L.V. Vinokurova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Elena A. Dubtsova, e.dubtsova@mknc.ru

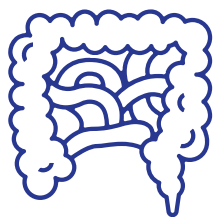
Abdominal pain syndrome is widespread in the population. Pain can be both organic and functional in nature. Pain in chronic pancreatitis is characterized by a variety of manifestations, it depends not only on the severity of inflammation, the presence and absence of complications, but as well on individual susceptibility. Due to the fact that abdominal pain in chronic pancreatitis is multicomponent, its treatment requires the careful and deliberate approach using a variety of techniques.

Key words: abdominal pain, chronic pancreatitis

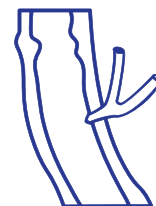
СПАРЕКС®

Мебеверин

НАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОЧНО В ЦЕЛЬ!



Кишечник
кишечная колика,
СРК¹



Сфинктер Одди
желчная колика¹



Желчевыводящие пути
желчная колика¹

- Селективный эффект при спазме и боли в животе^{1,2}
- Удобный прием – 1 капсула с пролонгированным высвобождением 2 раза в сутки^{1,3}
- Упаковка №30 – для приема по требованию и №60 – для курсового приема^{1,4}



реклама

При боли, спазме и дискомфорте в области живота



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

141100, Московская область,
г. Щелково, ул. Заречная, д. 105
Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Спарекс® капсулы с пролонгированным высвобождением, ЛСР-004416/09 от 04.06.2009 (переоформление 28.06.2021), с учетом изменений 1-5; ² Eisenburg J., Kruis W. 1978; Connel A.M., 1985, Evans P.R., Bask Y.T. 1996; ³ По сравнению с таблетками Мебеверин, которые принимаются 3 раза в сутки согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спарекс® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-005631 от 08.07.2019 (переоформление 13.09.2019), с учетом изменения 1; ⁴ Сайфутдинов Р. Г. Возможности применения российского препарата Спарекс при обострении хронического панкреатита. Медицинский альманах №1 (47); 2017.

Доступен в аптеках и на интернет-площадках

здравсити  аптека.ru  Ютека  СБЕР ЕАПТЕКА

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Особенности психической сферы пациентов с ожирением до и после бариатрической операции

Л.Д. Фирсова, д.м.н., Н.А. Бодунова, к.м.н., Н.В. Ромашкина

Адрес для переписки: Людмила Дмитриевна Фирсова, firsovald@gmail.com

Для цитирования: Фирсова Л.Д., Бодунова Н.А., Ромашкина Н.В. Особенности психической сферы пациентов с ожирением до и после бариатрической операции // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 80–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-80-84

В статье обсуждается спектр потенциальных психических нарушений у пациентов с ожирением в случае метаболической хирургии. Подробно рассмотрены личностные особенности данной категории пациентов, а также мотив и цели операции в аспекте осознанности принятого решения.

Ключевые слова: психические нарушения, бариатрическая операция, психотерапия

Введение

Бариатрическая (метаболическая) хирургия является современным, активно развивающимся и широко внедряемым в практику методом лечения пациентов с морбидным ожирением. При определении показаний к проведению бариатрической операции ориентируются на соматические показатели (индекс массы тела и ассоциированные с ожирением соматические заболевания). Особенности психической сферы пациентов не всегда уделяется должное внимание, хотя нарушения в психическом статусе на дооперационном этапе могут негативно отразиться на течении и результатах послеоперационного периода.

Психические расстройства у пациентов, стремящихся снизить массу тела и готовых к бариатрическому вмешательству, встречаются в 50–80% случаев [1]. В США подавляющее большинство программ бариатрической хирургии предусматривают предоперационную оценку психического состояния пациента. В России, в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению морбидного ожирения у взрослых, ряд психических расстройств (тяжелые депрессии, психозы, в том числе хронические, злоупотребление психоактивными веществами, некоторые виды расстройств личности) считается противопоказанием для хирургического лечения [2]. В связи с этим предоперационное обследование должно включать консультацию психиатра и психолога/психотерапевта [3]. В задачи психиатра на этапе подготовки пациента к оперативному вмешательству входит не только коррекция потенциально угрожающих соматических патологий. При наличии обширного спектра психических расстройств важно их своевременное выявление и тщательное планирование ведения пациента для достижения максимально эффективных послеоперационных результатов.

В отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению перед операцией рекомендуется консультация психо-

лога (психотерапевта) с целью установления личностных особенностей пациента, обсуждения мотива, степени осознанности сути бариатрической операции и ее последствий. Психотерапевтическая работа помогает устранить ошибочные представления пациента о сути и последствиях хирургического вмешательства.

Психотерапевтическое сопровождение пациента после бариатрической операции играет чрезвычайно важную роль в скорейшей адаптации к новому образу жизни.

Пациенты с ожирением в аспекте психиатрии

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что выраженность психических расстройств коррелирует со степенью ожирения и максимально проявляется при морбидном ожирении, которое нередко развивается на фоне расстройств приема пищи.

Расстройства приема пищи

Для расстройства приема пищи и нарушений пищевого поведения характерны чрезмерный и неконтролируемый прием пищи наряду с постоянными попытками пациента ограничивать себя в еде.

К психическим нарушениям, приводящим к ожирению, относятся нервная булимия, синдром пищевых эксцессов и психогенное переедание, имеющие ряд общих признаков: изменение стиля питания в виде увеличения количества принимаемой пищи, нарушение субъективного восприятия собственного тела, зависимость самооценки от массы тела и внешнего вида, прогрессирующие эндокринные и метаболические нарушения.

Отклонение от нормы пищевого поведения в виде нервной булимии предполагает наличие двух противоположно направленных тенденций: с одной стороны, переедание (и соответственно увеличение массы тела), с другой – регулярное применение методов, направленных на похудение



(освобождение от избытка съеденной пищи очищением желудочно-кишечного тракта в виде рвоты или приема слабительных препаратов). Синдром пищевых эксцессов проявляется эпизодами переядания с потерей субъективного контроля над объемом потребляемой пищи и может провоцироваться усиленным реагированием на вид и запах пищи. К качественным нарушениям относится чрезмерно быстрое поглощение (заглатывание) пищи. В отличие от нервной булимии данный тип расстройства не характеризуется компенсаторным поведением, направленным на минимизацию последствий переядания. Частота и тяжесть пищевых эксцессов, имеющих место не менее чем у 30% больных ожирением, коррелируют с индексом массы тела [4].

Среди пациентов с ожирением широко распространено психогенное переядание, при котором пищевые потребности не столько определяются внутренними стимулами (повышение уровня грелина, гипогликемия), сколько провоцируются стрессовыми ситуациями и зависят от эмоционального состояния. После приема пищи наступает расслабление и создается иллюзия решения повседневных проблем. Как следствие – формируется привыкание к приему большого количества пищи в напряженных ситуациях. Для обозначения этого состояния используется термин «гиперфагическая реакция на стресс».

Для любого варианта пищевого расстройства характерны невозможность ориентироваться на чувство голода, сниженная насыщаемость, постоянная озабоченность мыслями о еде, резкое ухудшение самочувствия в периоды даже кратковременного отказа от пищи. При таких расстройствах обычно наблюдаются проявления тревоги (чувство внутреннего напряжения, раздражительность, беспокойство) или депрессивные тенденции (снижение настроения, усталость, быстрая утомляемость). Пациентам с пищевыми расстройствами присуща амбивалентность (двойственность) чувств в отношении еды – эмоциональная привязка к удовольствию, доставляемому едой, и временному разрешению дискомфорта эмоционального состояния при одновременном чувстве вины за переядание. Когнитивные нарушения связаны с навязчивым отслеживанием динамики веса. При психогенном переядании тяга к чрезмерному количеству принимаемой пищи может сопровождаться приемом алкоголя с последующим изменением эмоционального состояния. Частый прием алкоголя со временем переходит в привычку. Постепенно формируется влечение к алкоголю, а при злоупотреблении – аддикция. Для аддиктивного поведения свойственны не только потребность в алкоголе, но и комплекс психических и соматических нарушений, в том числе зависимость и толерантность (увеличение дозы алкоголя).

В целях предотвращения рисков злоупотребления алкоголем после бариатрической операции проводится диагностика алкогольной зависимости у кандидатов на проведение операции.

Расстройства личности

В исследовании G. Gerlach на примере расстройств личности – патологических изменений характера и поведения представлено многообразие психических процессов, приводящих к избыточному потреблению пищи [5].

Как правило, развитию ожирения предшествуют личностные расстройства, которые впоследствии усугубля-

ются. Данные о частоте расстройств личности у пациентов с ожирением крайне противоречивы. Неоспоримым является лишь наличие прямой корреляционной связи между частотой расстройств личности и степенью ожирения.

Расстройства настроения

Проблемы с самореализацией, трудности во взаимоотношениях с людьми, социальная изоляция не могут не отражаться на настроении человека. Характерным стойким изменением эмоционального фона у пациентов с ожирением считается депрессия, как правило связанная с гиподинамией и усилением аппетита. И наоборот, длительное ожирение повышает вероятность развития депрессии вследствие негативной оценки себя и своих возможностей, ограничения социальных контактов, повышения стрессогенности. Риск большого депрессивного эпизода у пациентов с ожирением значительно выше, чем у пациентов с депрессией без сопутствующего ожирения. Распространенность депрессии и ее тяжелого течения особенно высока при морбидном ожирении.

Тревожное расстройство

У пациентов с ожирением нередко наблюдается генерализованное тревожное расстройство, основным симптомом которого является стойкая тревога, не связанная с определенными объектами или ситуациями. Постоянно присутствующей патологической тревогой объясняется общая вегетативная лабильность (постоянное недомогание, ощущение разбитости, нарушение сна, приливы жара, потливость) и жалобы соматического характера (дискомфорт и неприятные ощущения в разных частях тела, не достигающие уровня боли, сухость во рту, эпизоды нехватки воздуха с невозможностью осуществления глубокого вдоха). Степень интенсивности тревоги у пациентов с ожирением не достигает уровня тревожного расстройства и в основном проявляется как индивидуальная психологическая особенность в виде склонности к переживанию по незначительным поводам. В этих случаях тревога может иметь различные внешние проявления: беспокойство по мелочам, интолерантность к неопределенности, опасения по поводу будущих неудач, раздражительность, настороженность, ощущение взвинченности, пребывание на грани срыва, неспособность расслабиться из-за неадекватного реагирования на обыденные события. В таких ситуациях психогенный фактор служит лишь поводом для появления тревоги, а не ее причиной. К сопутствующим тревоге когнитивным нарушениям стоит отнести трудность концентрации внимания, многословие, излишние подробности и частые повторения при описании самочувствия, фиксацию на мыслях негативного содержания. Нередко результатом тревожного реагирования на внешние ситуации становятся постстрессовые расстройства.

Постстрессовые расстройства (расстройства адаптации)

Постстрессовые расстройства чаще проявляются умеренно выраженными симптомами тревожно-депрессивного характера, в развитии которых всегда присутствует причинно-следственная связь между стрессовым событием и негативной психической реакцией.

Суть нарушения адаптации в виде расстройства приспособительных реакций заключается в невозможности выйти



из психотравмирующей ситуации или приспособиться к ней. Фиксация на стрессовом событии проявляется навязчивыми мыслями о происшедшем, пессимистическим прогнозом относительно его последствий, невозможностью планирования будущего.

Развитию постстрессовых нарушений способствуют не только свойственные больным ожирением сверхчувствительность и склонность к длительным переживаниям, но и неспособность к выстраиванию конструктивного поведения вследствие стресса. Длительная дезадаптация после психотравмирующих событий усугубляет сложные межличностные отношения, нарушает социальное функционирование. Частота и степень выраженности постстрессовых расстройств положительно коррелируют с индексом массы тела.

Пациенты с ожирением отличаются коморбидностью [6]. Более чем у половины тучных пациентов с расстройством приема пищи выявляется тревожное расстройство, почти в половине случаев – расстройства настроения, примерно у трети – злоупотребление или зависимость от алкоголя и психоактивных веществ. У большинства пациентов с морбидным ожирением обнаруживается одновременно по два-три коморбидных психических расстройства.

Следует отметить, что полномочиями для клинической диагностики психических расстройств обладает только психиатр [7, 8].

Проявления психологических особенностей личности пациентов с ожирением на этапе принятия решения о бариатрической операции: взгляд психолога

В каждом конкретном случае консультация психолога всегда сугубо индивидуальна. Вместе с тем следует выделить два основных момента при консультировании бариатрических пациентов на дооперационном этапе: мотив к проведению оперативного вмешательства и конечная цель. Понимание мотива и цели предстоящего бариатрического вмешательства у пациентов с ожирением зачастую несколько искажены в силу особенностей личности.

Личностные особенности пациентов с ожирением в аспекте их отношения к бариатрической операции

В литературе имеются многочисленные данные о свойствах личности, предрасполагающих к ожирению из-за нарушения пищевого поведения. Речь идет об импульсивности, непредсказуемости поведения, эксцентричности, истероидности, зависимости, пассивности, инфантильности, тревожно-фобических и психастенических чертах, неспособности к подконтрольному поведению, алекситимии.

Следует отметить, что указанные особенности – это лишь определенная направленность психического развития и не все они присутствуют у пациентов с ожирением. Самым важным в аспекте обсуждаемой темы является инфантильность (психическая незрелость). Однако среди пациентов с ожирением встречаются личности, достигшие высокого уровня в сфере профессиональной деятельности, успешные в межличностном взаимодействии. Задача психолога в этом случае – определить причину прохождения «точки невозврата» в процессе прогрессирующего, нездорового увеличения массы тела.

Снизить вес помогают только здоровый образ жизни, правильное пищевое поведение, физическая активность. А это требует от пациентов планомерных, длительных усилий. Как правило, пациенты декларируют свое желание похудеть, утверждая, что многочисленные попытки, предпринимаемые ранее, не принесли желаемого результата. В таких случаях речь идет об искажении действительности, поскольку усилия пациентов с ожирением в силу личностных особенностей обычно бывают кратковременными и непоследовательными.

Значительная часть пациентов с ожирением находится в постоянном поиске эффективного и нетрудоемкого для них метода похудения (диеты, «волшебные» таблетки, гипноз и проч.). По представлениям пациентов, к одному из таких методов относится бариатрическая операция [3, 8], благодаря которой они смогут не только заметно похудеть. Согласно клиническим наблюдениям, многие пациенты искренне считают, что следствием похудения после операции станет избавление от всех отягощающих их жизнь проблем без каких-либо усилий над собой в послеоперационном периоде. Изменение анатомии органов пищеварения ограничивает возможность приема пищи в больших объемах. Но многие пациенты не подозревают о послеоперационных переменах в виде лишения привычного объема потребляемой пищи, которая до операции была для них основным способом расслабления и достижения состояния отстраненности от многих проблем.

Позитивный результат операции возможен только при полной переоценке взглядов на собственную жизнь во всех ее сферах – отношении к себе и собственному здоровью, постановке и достижению жизненных целей и задач, характеру питания и физической активности, развитию ответственности за свою жизнь. То, что эти перемены произойдут сами собой, маловероятно, даже после такого мощного воздействия, как хирургическое вмешательство. Несравнимо чаще достигшие результаты требуют осознанных усилий не только в связи с соматическими проблемами послеоперационного периода, но и с негативными реакциями психического свойства на вынужденные изменения жизненного стереотипа.

Нахождение этапа послеоперационных перемен позитивное влияние оказывает наличие осознанной мотивации к началу перемен как решающего стимула для активных действий.

Мотивация к проведению бариатрической операции

Термин «мотивация» происходит от латинского слова *movēre* – двигать и обозначает внутренние психические процессы, побуждающие человека к действию и задающие его поведению направленность и устойчивость.

У пациентов с ожирением обычно присутствует полимотивированность по отношению к операции, то есть одновременное наличие нескольких побудительных мотивов. Среди них важно выделять основной (доминирующий) мотив, так как кроме функции побуждения к деятельности он выполняет задачу смыслообразования и определяет, ради чего выполняется действие.

Чаще в качестве доминирующего мотива пациенты обозначают предполагаемое улучшение состояния здоровья. Однако практика показывает, что за этим нередко скрываются другие устремления, частично или полностью не



осознаваемые. Например, истинный мотив может затрагивать тему межличностных отношений. Несколько реже в качестве доминирующего мотива пациенты отмечают потребность в более успешной профессиональной реализации. Иные мотивы могут быть связаны с личной историей пациента и установлены при сборе психологического анамнеза.

Мотивационное решение чаще принимается самим пациентом. Однако не исключена ситуация, когда стимулом к выбору данного вида лечения является идея или настояние, исходящие от другого человека (партнера или родителей). При морбидном ожирении инициатором обращения к метаболической хирургии может быть лечащий врач. И это понятно: пациентам с ожирением свойственна низкая собственная активность и нежелание что-либо менять. При наличии стимула к действию, исходящего от другого лица, во время психологической консультации пациенту оказывается помощь в его переоформлении в собственный запрос, который вербализуется через «я хочу» или «я хотел бы». Осознание собственной мотивации чрезвычайно важно для успешной реабилитации в послеоперационном периоде, поскольку такая точка опоры обеспечивает направленность и последовательность поведения пациента.

Не менее важным для достижения позитивного результата является наличие четко сформулированной цели, ведь именно она отражает то, чего пациент хотел бы достичь в результате проведенной операции.

Цель, достигаемая вследствие бариатрической операции

С хирургической точки зрения цель предельно конкретна – снижение массы тела путем изменения анатомии и физиологии органов пищеварения. Об успешности операции свидетельствует показатель степени достигнутого похудения. Содержательная простота хирургической задачи зачастую переносится пациентами и на психическое представление о хорошем результате. Клинические наблюдения подтверждают, что у большинства бариатрических пациентов цель конкретизирована желаемым весом. Обычно пациенты охотно поддерживают обсуждение количественных показателей массы тела в настоящее время и после операции.

Для многих пациентов в силу некоторых личностных особенностей достижение данной цели автоматически означает избавление от жизненных проблем, причину которых они видят исключительно в избыточной массе тела.

Желаемый антропометрический показатель у таких пациентов часто носит характер сверхценной идеи, что означает ее доминирование над всеми другими представлениями. Поскольку сверхценная идея всегда несет в себе эмоциональный заряд, этот результат связывается с эмоционально значимым периодом прошлой жизни. Возврат к нему по соматическим показателям представляется своеобразным залогом возвращения к полноценной и гармоничной жизни и усиливает фиксацию на конкретном результате.

К сожалению, пациенты далеко не всегда способны различить идеальные и реальные цели. Это выражается в прогнозировании чрезмерно значительного снижения веса тела в предельно короткие сроки. Отсутствие адекватного прогнозирования может привести к рассогласованию прогноза и реальности, что приведет к эмоциональным срывам в послеоперационном периоде.

Необходимо отметить еще одну характерную эмоциональную особенность пациентов, находящихся на предоперационном этапе, – ригидность установок и, как следствие, невосприимчивость противоречащей их убеждениям информации. Это касается отношения как к операции в целом, так и к отдельным сторонам послеоперационной динамики, в частности обязательному достижению планируемого веса за определенный срок. В ряде случаев консультация психолога несет в себе не только диагностическую, но и психотерапевтическую функцию.

Психологическая консультация перед бариатрической операцией

К средствам психотерапевтического воздействия относятся такие приемы, как информирование, разъяснение, уточнение, вербализация, интерпретация, выслушивание (с реакцией эмоционального напряжения), эмоциональная поддержка, обратная связь по отношению к раскрытию мыслей пациента и его переживаний. Данные приемы используются на дооперационном этапе при обсуждении мотива и цели предполагаемых перемен. В отношении мотивации центром психотерапевтического процесса является ее осознание и принятие собственной ответственности.

Необходимо четко определить признаки достижения цели, которые могут быть как внешними, так и внутренними. В частности, показатель веса – внешний признак. При обсуждении этой темы желательно сместить цель на внутренние признаки – обретение соматического и эмоционального благополучия.

Конечная цель консультирования – научить пациента оказывать помощь самому себе в послеоперационном периоде, например использовать техники релаксации, совладания с тревогой. В связи с этим психотерапевтическая часть консультации может быть расширена, в частности с помощью прояснения особенностей поведенческой, когнитивной, эмоциональной сфер с выбором наиболее предпочтительного варианта сопровождения в послеоперационном периоде.

Динамика изменений в психической сфере больных в послеоперационном периоде

Клинические наблюдения свидетельствуют о наличии двух вариантов послеоперационной динамики. Их основное отличие состоит в степени соответствия темпов снижения веса и состояния эмоциональной сферы.

При благополучном течении послеоперационного периода изменения на физическом и эмоциональном уровнях соответствуют друг другу. Снижение веса тела после сравнительно короткого периода приспособления дает нарастающее ощущение физической легкости. Привыкание к новому рациону переносится относительно легко, несмотря на присутствие некоторого естественного для данной ситуации дискомфорта, трудности воспринимаются адекватно и преодолеваются разумным подходом к вынужденным ограничениям. Снижение массы тела сопровождается благоприятными изменениями психического состояния, за исключением кратковременных периодов диссонанса, обусловленного естественными колебаниями настроения. Такой вариант вероятен при отсутствии осложнений в раннем послеоперационном периоде, наличии личностных



качеств (врожденных или приобретенных), помогающих справляться с трудностями, отсутствии диссонанса ожиданий и реальности, принятии личной ответственности за собственное здоровье.

К сожалению, не исключен и неблагоприятный ход событий [9]. К предикторам развития дисгармоничного варианта послеоперационной динамики можно отнести:

- вегетативные нарушения (астения, нарушения сна), обусловленные невозможностью приема пищи в привычных объемах и гиповитаминозом;
- эмоциогенный тип нарушений пищевого поведения;
- негативные эмоции вследствие рассогласования прогноза и реальности.

Основным показателем дисгармоничного варианта послеоперационных изменений является ухудшение психического состояния, несмотря на снижение массы тела, обусловленное переходом на низко- и сверхнизкокалорийный рацион. Вынужденное ограничительное поведение эмоционально воспринимается как насильственное и проявляется различными негативными эмоциями (раздражительность, обидчивость, тревога, страхи, апатия, безнадежность) и фиксацией на мыслях негативного содержания. В этих случаях пациенты неосознанно стараются вернуться к простому и обычному для них способу психической адаптации через еду. Не-

редко пищевые нарушения заканчиваются ухудшением как физического, так и психического состояния.

Психологическое сопровождение пациентов в послеоперационном периоде способно в значительной мере смягчить негативные проявления.

При необходимости пациенты получают консультацию психиатра. В реабилитационном периоде подобная консультация необходима прежде всего при расстройствах настроения – депрессии, расстройствах приема пищи, а также тревожных расстройствах. Не следует забывать о риске злоупотребления алкоголем [10] как в аспекте сложностей преодоления реабилитационного периода некоторыми пациентами, так и в аспекте сочетания с аффективными расстройствами.

Заключение

Своевременное выявление психических расстройств и оценка состояния бариатрического пациента позволяют планировать необходимые лечебные действия, а также определяют особенности наблюдения в реабилитационном периоде. Психотерапевтическое сопровождение пациентов на дооперационном и послеоперационном этапах способствует более успешному достижению позитивных сдвигов в отношении состояния здоровья и качества жизни. ☉

Литература

1. Mitchell J., Selzer F., Kalarchian M. et al. Psychopathology before surgery in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery, Psychosocial Study // Surg. Obes. Relat. Dis. 2012. Vol. 8. № 5. P. 533–541.
2. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15. № 1. С. 53–70.
3. Старостина Е.Г. Морбидное ожирение. Этические аспекты бариатрической хирургии / под общей редакцией акад. РАН И.И. Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. С. 308–316.
4. Vinai P., Da Ros A., Speciale M. et al. Psychopathological characteristics of patients seeking for bariatric surgery, either affected or not by binge eating disorder following the criteria of the DSM IV TR and of the DSM 5 // Eat. Behav. 2015. Vol. 16. P. 1–4.
5. Gerlach G., Loeber S., Herpertz S. Personality disorders and obesity: a systematic review // Obes. Rev. 2016. Vol. 17. № 8. P. 691–723.
6. Somnath Pal. Comorbid eating disorders in persons with other mental illnesses // US Pharm. 2020. Vol. 45. № 5. P. 12.
7. Sarver D.B., Cohn N.J., Gibbons L.M. et al. Psychiatric diagnoses and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates // Obes. Surg. 2004. Vol. 14. № 9. P. 1148–1156.
8. Старостина Е.Г. Морбидное ожирение. Психиатрические и психосоциальные аспекты эффективности и безопасности бариатрической хирургии / под общей редакцией акад. РАН И.И. Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. С. 251–260.
9. Kinzl J.F., Schrattenecker M., Traweger C. et al. Psychosocial predictors of weight loss after bariatric surgery // Obes. Surg. 2006. Vol. 16. № 12. P. 1609–1614.
10. King W.C., Chen J.Y., Mitchell J.E. et al. Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery // JAMA. 2012. Vol. 307. № 23. P. 2516–2525.

Features of Mental Sphere of Patients with Obesity Before and After Bariatric Surgery

L.D. Firsova, PhD, N.A. Bodunova, PhD, N.V. Romashkina

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

The article discusses the spectrum of the mental disorders that are potentially possible in obese patients, when they seek metabolic surgery; the personal characteristics of this category of patients are examined in detail, as well as questions of the motive and the purpose of the operation in terms of the degree of awareness of the decision made.

Key words: mental disorders, bariatric surgery, psychotherapy

19-21 ОКТЯБРЯ

Г. МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
ПАВИЛЬОН 1



РОССИЙСКИЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ
САММИТ

ДИАГНОСТИКА – ВЕКТОР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНЫ

В рамках Российского
диагностического саммита пройдут:

IV Итоговая
конференция МРО
«Лучевая диагностика:
междисциплинарное
взаимодействие»

MRO
mro.live

VIII международный
форум MIR:
менеджмент в
медицине



VII Российский
конгресс
лабораторной
медицины



3 дня



15 конференц-залов



БОЛЕЕ 200 сессий

БОЛЕЕ 180
производителей и поставщиков
диагностического,
фармацевтического и
лабораторного оборудования



зона **МАСТЕР-КЛАССОВ**



участие **БЕСПЛАТНОЕ**



info@rdsummit.ru



rdsummit.ru



Особенности оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

В.И. Мордасова, Д.В. Копылова, к.м.н., И.С. Подставкаина, Э.В. Сокольников

Адрес для переписки: Валентина Ивановна Мордасова, mordasova1976@inbox.ru

Для цитирования: Мордасова В.И., Копылова Д.В., Подставкаина И.С., Сокольников Э.В. Особенности оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 86–89.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-86-89

В марте 2020 г. в России произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19. В период пандемии у многих пациентов возникли проблемы с получением медицинской помощи в очной форме. Поэтому появилась необходимость выбора других способов коммуникации «врач – пациент» с целью доступности медицинской помощи для всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Прогрессирующий характер течения язвенного колита и болезни Крона в ряде случаев требует тщательного контроля состояния пациента. В период пандемии врачам рекомендовано чаще использовать ресурс телемедицины. В статье представлены варианты использования дистанционных методов консультирования в период коронавирусных ограничений.

Ключевые слова: пандемия, SARS-CoV-2, воспалительные заболевания кишечника, телемедицина

В марте 2020 г. в России произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19. Согласно последним данным, каждый пятый пациент, заболевший COVID-19, помимо классических респираторных проявлений испытывает неприятные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Чаще всего это касается потери аппетита (жалобы на этот симптом предъявляет каждый третий заболевший). Кроме того, пациентов беспокоят тошнота, рвота, боли в животе, диарея. По данным исследований, диареей страдает 12% заболевших. В ряде случаев при COVID-19 гастроинтестинальные симптомы могут появиться на два – четыре дня раньше респираторных [1].

Установлено, что пациенты с COVID-19 и любой серьезной хронической патологией относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода. Также важным критерием риска является возраст – чем старше пациент, чем тяжелее проходит заболевание. Ученые Итальянского национального института здравоохранения сообщили, что только в 0,8% случаев смертей от коронавируса пациенты не имели сопутствующих заболеваний, в 50% случаев – одно и более хроническое заболевание, в 48,5% случаев у пациентов было три и более ранее диагностированных заболеваний [2].

Для людей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в целом риск инфицирования SARS-CoV-2 не выше, чем для других. Однако многие пациенты с ВЗК, получающие иммунодепрессанты и системные стероиды, с сопутствующей патологией легких и сахарным диабетом в анамнезе, более подвержены риску инфицирования SARS-CoV-2 и развитию тяжелых форм заболевания. Прогрессирующий характер течения язвенного колита и болезни Крона в ряде случаев требует тщательного контроля за состоянием пациента. В период пандемии врачам рекомендуют шире использовать ресурс дистанционных методов консультирования (телемедицины) [3–5].

Появление телемедицины принято относить к первой четверти XX в., когда в связи с изобретением телефонной связи стали доступными удаленные консультации с врачом. Продуктивность таких консультаций, а также возможности диагностики существенно ограничивались качеством связи, однако главная задача телемедицины – предоставление медицинской помощи на расстоянии – выполнялась. Изобретатель телефона Александр Белл впервые вызвал к себе доктора с использованием своего изобретения. В. Эйнтховен в 1905 г. впервые осуществил

передачу электрокардиограммы по телефону. Это случилось за три года до первого документального случая приобретения клинического электрокардиографа. В 20-х гг. XX в. ряд стран (в частности, Швеция), используя радио и азбуку Морзе, оказывали дистанционное медицинское сопровождение судов торгового морского флота. С 1922 г. в университетском госпитале Готтенбурга по радиоканалам проводились медицинские консультации моряков, находившихся в плавании, с 1935 г. аналогичная служба начала работать в Италии.

Широкое распространение в Европе телемедицина получила в 70–80-е гг. XX в. В середине 80-х гг. в ряде европейских стран развитие телемедицины было включено в список национальных приоритетов, были созданы государственные программы развития [6, 7]. Первые шаги в дистанционной медицине в России относятся к 70-м гг. XX в., когда в основном осуществлялась передача ЭКГ на расстоянии в специальные консультативные центры. Первые видеоконсультации в Российской Федерации прошли в 1995 г. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). С 1997 г. в России реализуется общероссийская система видеоконференций в консультативных целях «Москва – регионы России», которая объединяет Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева, НИИ педиатрии и детской хирургии, Российский научный центр хирургии и ряд других медицинских центров.

В 2000–2001 гг. организовано проведение выездных коллегий Минздрава России с применением телемедицинских технологий; в 2001 г. произошла интеграция российских телемедицинских сетей с мировым информационным пространством.

На сегодняшний день функционирует общедоступная телемедицинская сеть, обеспечивающая телеконсультации и дистанционное обучение для населения и врачей различных регионов России: Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Оренбург, Ростов-на-Дону, Саранск, Смоленск, Ставрополь, Тюмень, Улан-Удэ, Якутск, Владивосток, Новосибирск, Архангельск, Воронеж, Саратов и др. [4].

Этапы развития телемедицины в Воронежской области

В 1998–2002 гг. прошли первые консультации между Воронежской областной клинической больницей (ВОКБ) № 1 и Лискинским территориальным медицинским объединением с использованием технологии ISDN. В 2003 г. на базе ВОКБ № 1 образован областной телемедицинский центр.

В настоящее время к телемедицинской сети подключены 32 районные больницы, 11 специализированных медицинских организаций и 11 городских медицинских организаций (рис. 1).

До начала пандемии COVID-19 специалисты ВОКБ № 1 вели активную работу с пациентами с ВЗК: оказание специализированной медицинской помощи

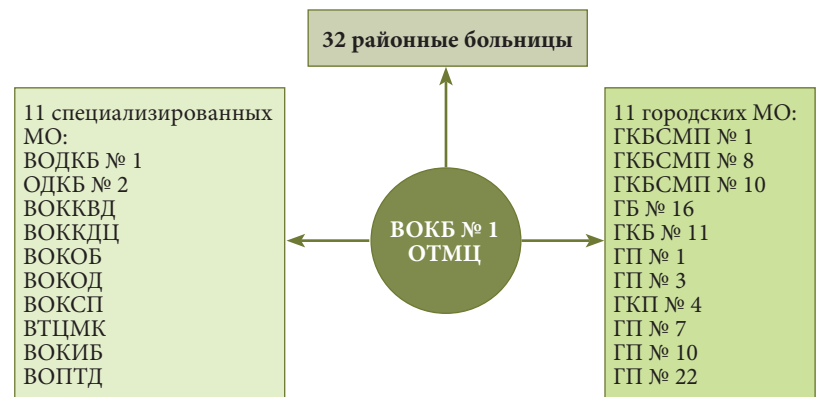


Рис. 1. Телемедицинская сеть Воронежской области



Примечание. ЯК – язвенный колит; БК – болезнь Крона.

Рис. 2. Количество пациентов, получивших амбулаторную медицинскую помощь специалистов ОГЭЦ

амбулаторно (в областном гастроэнтерологическом центре (ОГЭЦ)) и стационарно (в гастроэнтерологическом отделении и отделении колопроктологии). Пандемия COVID-19 изменила систему оказания медицинской помощи: сократилось количество амбулаторных посещений, снизилось число госпитализаций (рис. 2).

В 2018 г. в регистре состояло 792 пациента с ВЗК, из них 680 с язвенным колитом и 112 с болезнью Крона. В течение 2018 г. получили консультацию врача-гастроэнтеролога и врача-колопроктолога ОГЭЦ 665 пациентов, что составило 84% от состоящих в регистре. С началом распространения COVID-19 в 2019 г. число пациентов с ВЗК, получивших амбулаторную помощь в ОГЭЦ, уменьшилось на 5% и составило 74%

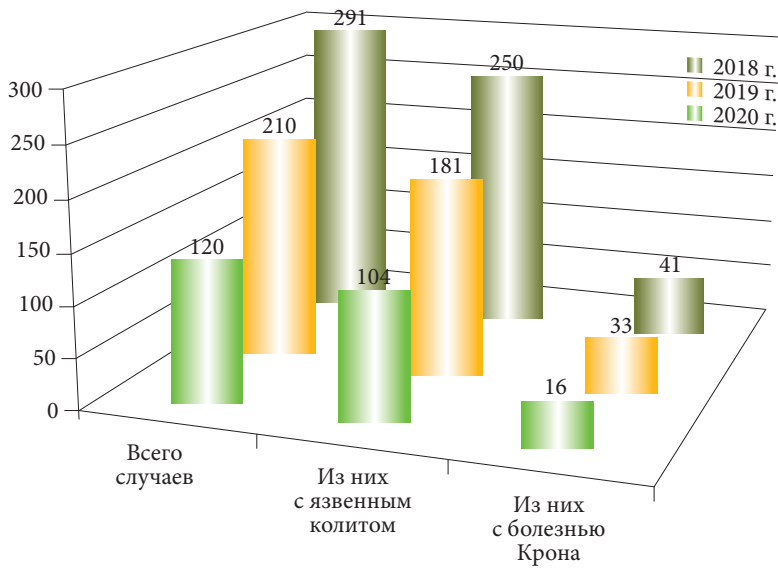
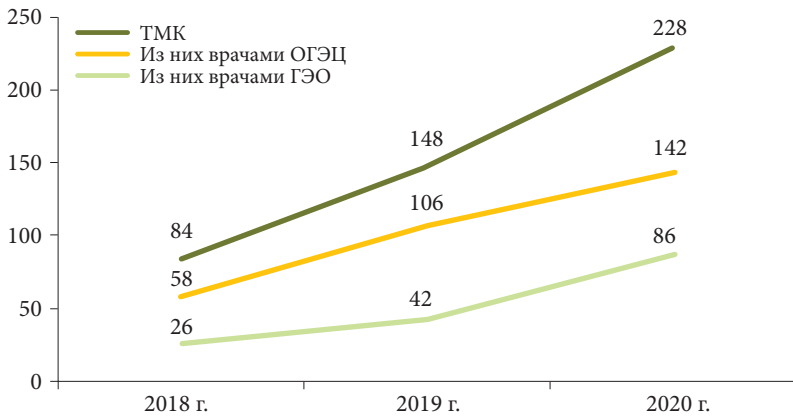


Рис. 3. Динамика случаев оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ВЗК в условиях гастроэнтерологического отделения ВОКБ № 1



Примечание. ТМК – телемедицинские консультации; ОГЭЦ – областной гастроэнтерологический центр; ГЭО – гастроэнтерологическое отделение.

Рис. 4. Динамика количества случаев оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ВЗК медицинскими организациями г. Воронежа и Воронежской области с использованием дистанционных технологий

от числа пациентов, состоящих в регистре (в 2019 г. в регистре состояло 874 пациента).

Самым сложным в работе оказался 2020 г.: наблюдалось значительное снижение числа пациентов, получивших консультативную помощь в условиях ОГЭЦ, – до 38% от числа состоящих в регистре.

В период 2018–2020 гг. регистр пациентов с ВЗК увеличился на 173 пациента, а количество пациентов, получивших амбулаторную помощь врачей ОГЭЦ, уменьшилось на 46%. Такая же тенденция наблюдалась и при оказании стационарной помощи (рис. 3).

В 2020 г. количество пациентов, получивших стационарную помощь, уменьшилось на 58,8%, из них пациентов с язвенным колитом – на 41,6%, с болезнью Крона – на 39%.

В период пандемии COVID-19 в практике работы специалистов-гастроэнтерологов ВОКБ № 1 с пациентами ВЗК, состоящими в регистре, широко использовались телемониторинг и онлайн-консультации по Skype (рис. 4).

Телемедицинские консультации (ТМК) осуществлялись как в формате «врач + пациент (медицинская организация (МО)) – врач (областной гастроэнтерологический центр (ОГЭЦ) или гастроэнтерологическое отделение (ГЭО))», при котором напрямую взаимодействуют специалисты и пациент, так и в формате «врач МО – врач ОГЭЦ или ГЭО», когда доктора на расстоянии обсуждали вопросы, которые возникли в ходе наблюдения и лечения пациента с ВЗК. В ходе проведения ТМК врач и пациент или врач и врач находились одновременно на линии связи и поддерживали непрерывный диалог [5].

Система проведения консультаций с использованием дистанционных технологий

Предварительно (за один-два дня до ТМК) врач-терапевт/врач общей практики МО по месту проживания пациента направляет в областной телемедицинский центр ВОКБ № 1 следующие документы: заявку на проведение консультации (консилиума врачей) с применением телемедицинских технологий, данные осмотра и клинического обследования пациента (обязательно лабораторные исследования: маркеры воспаления – С-реактивный белок, лейкоцитоз, СОЭ, а также копрограмму и уровень гемоглобина). В задачи врача-консультанта ВОКБ № 1 входят проведение опроса пациента, оценка результатов проведенной терапии в динамике, коррекция терапии, определение дальнейшего уровня лечения пациента (амбулаторный по месту жительства под наблюдением врача-терапевта либо врача общей практики или стационарный в специализированном отделении ВОКБ № 1). Данный вид консультаций применяли как для первичных пациентов, так и в случаях повторных обращений.

В 2020 г. в процессе дистанционного мониторинга пациентов с ВЗК, состоящих в регистре, активно применяли онлайн-консультации по Skype с целью оценки состояния здоровья пациента и корректировки проводимого лечения. Скайп-мониторинг применяли только для повторных пациентов, чья история болезни и ранее назначенное лечение были уже известны. Скайп-консультирование включало в себя предварительное ознакомление врача с результатами инструментальных исследований и анализов, которые необходимо предоставить заранее до проведения скайп-консультации, и подробный онлайн-опрос. В 2020 г. были проведены 44 скайп-консультации.

В 2020 г. зафиксирован рост количества ТМК с федеральными центрами. Была проведена продуктивная работа с Национальным медицинским исследовательским центром колопроктологии им. А.Н. Рыжих с целью уточнения тактики ведения пациентов и решения вопроса о возможном переводе пациента в федеральные учреждения (рис. 5).



В 2020 г. проведена 391 консультация с использованием дистанционных технологий. Всего амбулаторную специализированную помощь (с учетом осмотренных в ОГЭЦ) получили 757 человек, что составило 78% от числа пациентов, находившихся в регистре в 2020 г. Таким образом, пациентам с ВЗК, проживающим на территории Воронежской области, был проведен мониторинг состояния здоровья в таком же объеме, как и до пандемии COVID-19.

Выводы

Пандемия COVID-19, несомненно, оказала влияние на порядок оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК: значительно сократилось число личных визитов к специалистам и количество госпитализаций в специализированных стационарах. В большинстве случаев пациенты старались избегать посещений медицинских организаций из-за риска заражения коронавирусной инфекцией. Поэтому врачи, оказывающие медицинскую помощь пациентам с ВЗК, начали активно применять дистанционное наблюдение за своими пациентами, что обеспечило безопасность пациентов и позволило врачам продолжить наблюдать за состоянием своих

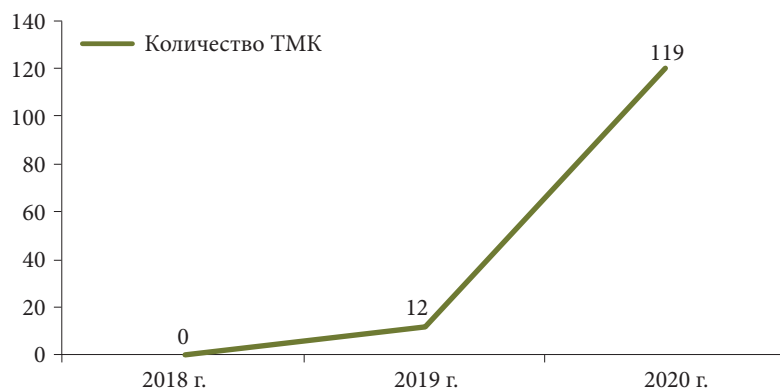


Рис. 5. Динамика увеличения количества проведенных телемедицинских консультаций (ТМК) с НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих

пациентов. Анализ работы дистанционного наблюдения в ВОКБ № 1 показал, что наиболее эффективным и важным как для врача, так и для пациента является формат «врач МО + пациент – врач ВОКБ № 1», который позволяет вовремя информировать пациентов о заболевании и повышает вероятность благоприятного результата лечения. ☺

Литература

1. Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения // Клинический разбор в общей медицине. 2020. № 1. С. 6–13.
2. Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А. и др. Коронавирусная инфекция COVID-19. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания. Течение заболевания с учетом сопутствующей патологии в группах риска // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12. № 2. С. 7–30.
3. Семутенко К.М., Шаршакова Т.М. Преимущества и недостатки применения технологий электронного здравоохранения в период борьбы с пандемией COVID-19 // Проблемы здоровья и экологии. 2020. Т. 64. № 2. С. 103–106.
4. Hollander J.E., Carr V.G. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1679–1681.
5. Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В. Здравоохранение во время и после пандемии COVID-19 // Вестник Академии наук РБ. 2020. Т. 35. № 2 (98). С. 77–86.
6. Леванов В.М., Орлов О.И., Меркин Д.И. Исторические периоды телемедицины в России // Телемедицина. 2013. Т. 4. С. 67–73.
7. Путило Н.В., Волкова Н.С. Телемедицина: потребности общества и возможности законодательства // Журнал российского права. 2018. № 6. С. 124–135.

Features of Providing Medical Care to Patients with IBD in the Context of a Pandemic of the New Coronavirus Infection COVID-19 in the Voronezh Region

V.I. Mordasova, D.V. Kopylova, PhD, I.S. Podstavkina, E.V. Sokoltsov

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

Contact person: Valentina I. Mordasova, mordasova1976@inbox.ru

In March 2020, an outbreak of a new coronavirus infection COVID-19 occurred in Russia. During a pandemic, patients do not always have the opportunity to receive full-time medical care. It became necessary to choose other methods of communication "doctor-patient" to solve the problems associated with the need to maintain the availability of medical care for patients with IBD. The progressive nature of the course of ulcerative colitis and Crohn's disease in some cases requires careful monitoring of the patient's condition. During a pandemic, doctors are advised to make wider use of the telemedicine resource. The article presents options for using distance counseling methods during the period of coronavirus restrictions.

Key words: pandemic, SARS-CoV-2, inflammatory bowel disease, telemedicine



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

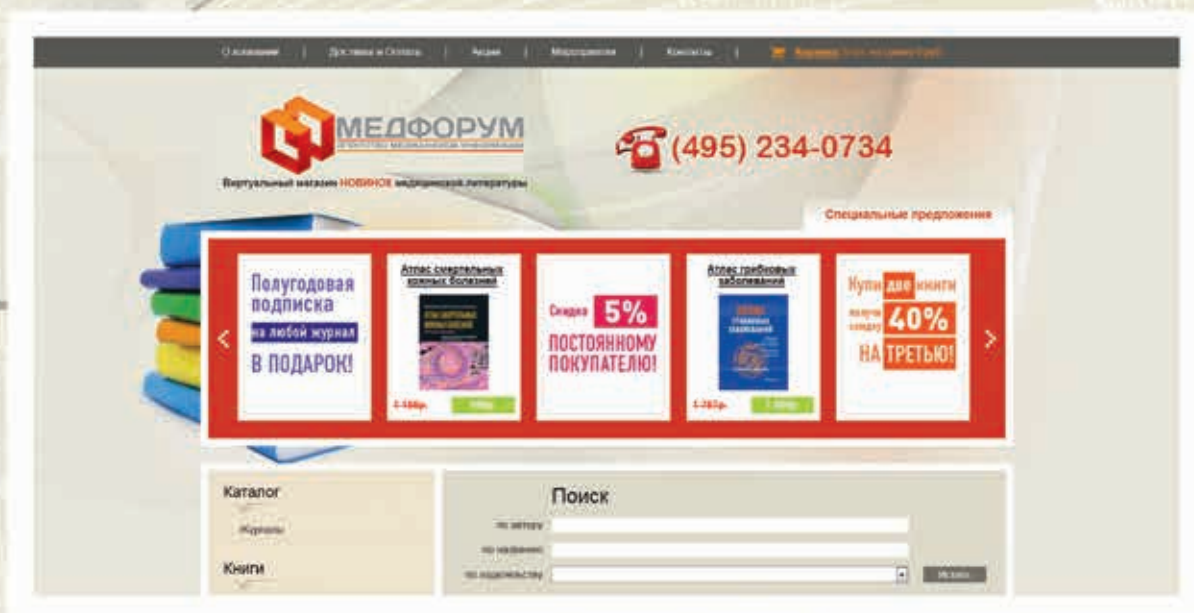
Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Альфазокс

Раствор для приема внутрь
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота
Хондроитина сульфат
Полоксамер 407






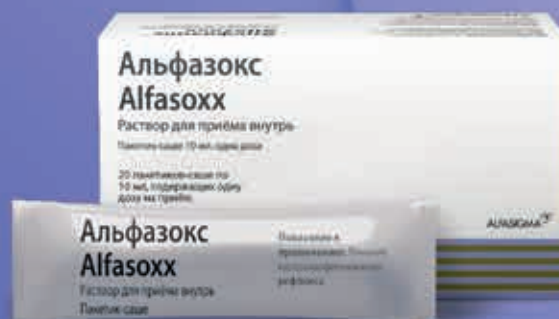
Защита там, где
это необходимо

SMART* – РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ**

Принципиально новый продукт для лечения
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого
направлено на защиту и восстановление¹ слизистой пищевода

Способствует:

-  заживлению и восстановлению¹
-  снижению воспаления¹
-  устранению симптомов¹



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 (ГЭРБ). 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 с поверхностью стенки пищевода, способствуя её 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 ГЭРБ 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, сквитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакету (10 мл) после основных приёмов 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 «Альфасигма 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.

OptiFibre®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

1



Естественным
образом
помогает работе
и освобождению
кишечника



2



Способствует
восстановлению
баланса
кишечной
микрофлоры

Регулярная работа кишечника и баланс микрофлоры



100% растворим



Без вкуса



Без запаха



100%
НАТУРАЛЬНЫЙ
СОСТАВ

- ✓ Без сахара
- ✓ Без сахарозаменителей
- ✓ Без ароматизаторов
- ✓ Без консервантов
- ✓ Без красителей
- ✓ Без лактозы
- ✓ Без глютена
- ✓ Без ГМО



Двойное действие
КЛИНИЧЕСКИ
ДОКАЗАНО^{1,2,3,4}



Сделано
в Германии

СГР № AM.01.48.01.003.R.000251.11.20 от 18.11.2020

© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария) Реклама

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА УПАКОВКЕ.

¹ Kapoor MP, et al. J Func Foods 2017;33:52-66. ² Giacarri et al. Clin Ter. 2001; 152:21-25. ³ Takahashi et al. J Nutr. Sci. Vitaminol. 1994; 40(3):251-9. ⁴ Okubo et al. Biosci. Biotech Biochem. 1994; 58(8): 1364-1369.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.