

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **18** ТОМ 15
2019



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №2

Профессор К.В. ШИШИН
о диагностических
возможностях
гастроэнтеролога
на современном этапе

8

Новый подход
к лечению
гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни

16

Место
урсодезоксихолевой
кислоты в схеме
лечения пациентов
с дивертикулярной
болезнью

24



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

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:



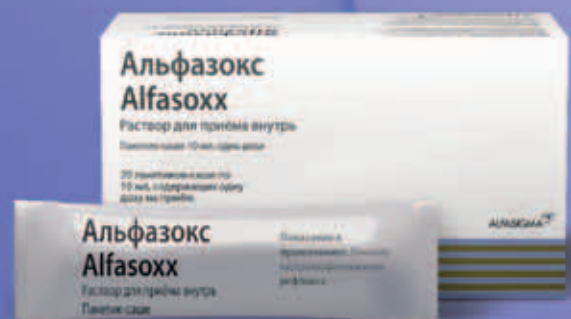
заживлению и восстановлению¹



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 (ГЭР). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо не кислотный (смешанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой пищевода. Выраженность симптомов ГЭРБ часто усиливается в положении на спине, поэтому состояние пациентов ухудшается в ночное время. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя 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. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭР сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиент натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, ксилитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакету (10 мл) после основных приемов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °С до +30 °С. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфиigma 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.



26 сентября 2019

II Междисциплинарная научная конференция
**СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ РАЗВИТИЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: НОВЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ
И РЕКОМЕНДАЦИИ**

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Участие бесплатное

 **КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА**
Москва, ул. Трубецкая, д. 8

 +7 (495) 234-07-34, +7 (916) 584-94-24

 i.fuzeinikova@medforum-agency.ru

Онлайн-регистрация
[www.medivector.ru/
gastrotrend2019](http://www.medivector.ru/gastrotrend2019)





**Межрегиональная общественная организация
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов
Северо-Запад»**

**13-14 сентября, 2019 г.
Санкт-Петербург**

**III Межрегиональная
научно-практическая конференция
с международным участием
«Мультидисциплинарный
подход в гастроэнтерологии»**

**Государственная резиденция «К 2»
Набережная Малой Невки, д. 6**

Подробная информация на сайте:

<https://gastro-gepa.ru>

Тел: +7 (931) 230-88-75

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 18. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 18. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

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

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

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

Профессор К.В. ШИШИН:
«Оперативная эндоскопия является закономерной
прослойкой между этапом диагностики
и агрессивными хирургическими вмешательствами» 8

Лекции для врачей

И.В. МАЕВ, А.А. САМСОНОВ, Д.Т. ДИЧЕВА,
Е.И. КУЗНЕЦОВА, Н.А. ЩЕРБАКОВА,
А.Г. АКсельРОД, Ю.С. ШАХ
Клинико-функциональные нарушения
верхних отделов пищеварительного тракта
у больных сахарным диабетом 2-го типа 10
Ю.В. ЭМБУТНИЕКС, Э.Р. ВАЛИТОВА, Д.С. БОРДИН
Новый подход к лечению гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни: защита слизистой
оболочки пищевода 16
В.М. МАХОВ, Л.В. РОМАСЕНКО, А.С. ПАНФЕРОВ,
Ю.А. ДОРНИНА, А.А. БАЛАХОНОВ
Полиморбидность дивертикулярной болезни
толстой кишки – фактор, определяющий терапию 24

Обзор

Е.А. ДУБЦОВА, М.А. КИРЮКОВА,
К.А. НИКОЛЬСКАЯ, Д.С. БОРДИН
Влияние заместительной ферментной терапии на течение
хронического панкреатита и рака поджелудочной железы 30
А.И. ПАВЛОВ, А.В. ХОВАНОВ,
А.К. ХАВАНШАНОВ, Ж.В. ФАДИНА, А.Б. ШАМЕС
Место современной энтеросорбции
в лечении и профилактике алкогольной
болезни печени (обзор литературы) 36
Б.Н. ЛЕВИТАН, А.В. ДЕДОВ
Гепатит дельта – 2019. Часть I: этиология,
эпидемиология, особенности течения и исходы 42
М.М. КУДИШИНА, И.В. КОЗЛОВА
Экстраинтестинальные проявления воспалительных
заболеваний кишечника 52
В.В. СКВОРЦОВ, А.Н. ГОРБАЧ
Целиакия – важная проблема современной
гастроэнтерологии 60
Е.В. СТЕПАНОВА, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
Л.Г. РАКИТСКАЯ, Л.Д. МАМЕДОВА
Ожирение как универсальный фактор риска серьезных
заболеваний 68

Клинические исследования

О.В. АХМАДУЛЛИНА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА,
Н.И. БЕЛОСТОЦКИЙ, С.В. БЫКОВА, А.И. ПАРФЕНОВ
Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией
в период гистологической ремиссии 78
А.В. ЯГОДА, Т.В. ГЕЙВАНДОВА,
С.Ш. РОГОВА, Н.И. ГЕЙВАНДОВА
Полиморфизм гена рецептора лептина
и лептинорезистентность при неалкогольной жировой
болезни печени, ассоциированной с ожирением 82

Медицинский форум

Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных
пациентов терапевтического и кардиологического профиля 88

Contents

People. Events. Dates

Professor K.V. SHISHIN:
'Operative Endoscopy is a Logical Interlayer Between
the Phase of Diagnosis and Aggressive
Surgical Interventions' 8

Clinical Lectures

I.V. MAYEV, A.A. SAMSONOV, D.T. DICHEVA,
Ye.I. KUZNETSOVA, N.A. SHCHERBAKOVA,
A.G. AKSELROD, Yu.S. SHAKH
Upper Digestive Tract Clinic
and Functional Disorders
in Patients with Type 2 Diabetes 10
Yu.V. EMBUTNIEKS, E.R. VALITOVA, D.S. BORDIN
The New Approach to the Treatment
of Gastroesophageal Reflux Disease:
the Protection of the Esophageal Mucosa 16
V.M. MAKHOV, L.V. ROMASENKO, A.S. PANFEROV,
Yu.A. DORONINA, A.A. BALAKHONOV
The Polymorbidity of Diverticular Disease of the Colon –
Factor Determining Therapy 24

Review

E.A. DUBTSOVA, M.A. KIRYUKOVA,
K.A. NIKOLSKAYA, D.S. BORDIN
Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in the Course
of Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer 30
A.I. PAVLOV, A.V. KHOVANOV,
A.K. KHAVANSHANOV, Zh.V. FADINA, A.B. SHAMES
The Place of Modern Enterosorption
in Alcoholic Liver Disease Treatment and Prevention
(Literature Review) 36
B.N. LEVITAN, A.V. DEDOV
Hepatitis Delta – 2019. Part I: the Aetiology, Epidemiology,
Features of the Clinical Course and Outcomes 42
M.M. KUDISHINA, I.V. KOZLOVA
Extra-Intestinal Manifestations
of Inflammatory Bowel Diseases 52
V.V. SKVORTSOV, A.N. GORBACH
Celiac Disease is an Important Problem
of Modern Gastroenterology 60
Ye.V. STEPANOVA, I.D. LORANSKAYA,
L.G. RAKITSKAYA, L.D. MAMEDOVA
Obesity as the Omni-Factor
for Serious Diseases 68

Clinical Studies

O.V. AKHMADULLINA, E.A. SABELNIKOVA,
N.I. BELOSTOTSKY, S.V. BYKOVA, A.I. PARFYONOV
Disaccharidase Deficiency in Celiac Disease Patients
with Histological Remission 78
A.V. YAGODA, T.V. GEYVANDOVA,
S.Sh. ROGOVA, N.I. GEYVANDOVA
Polymorphism of the Leptin Receptor Gene
and Leptin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver
Disease Associated with Obesity 82

Medical Forum

Controversial Issues of Gastroprotection in Comorbid Patients
of Therapeutic and Cardiologic Profile 88

Энтеросгель энтеросорбент №1* при отравлении, похмелье, аллергии

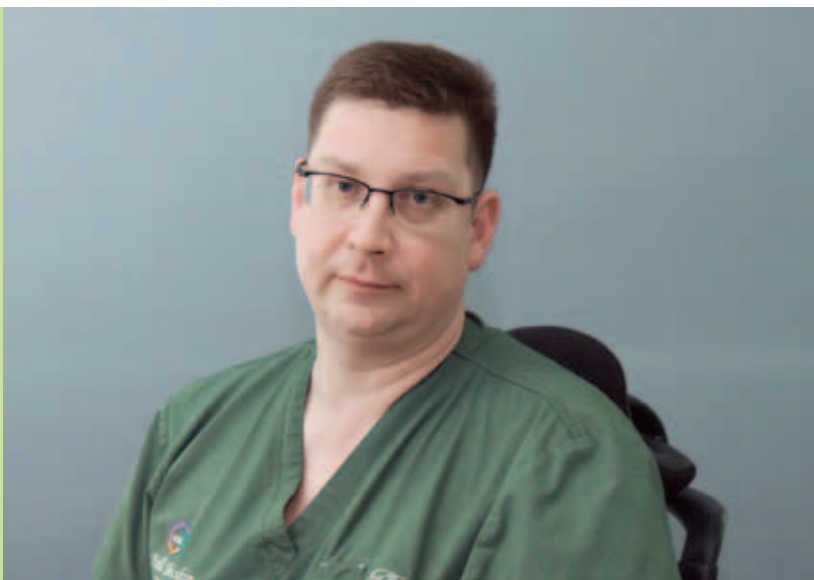
* по данным розничного аудита DSM Group, 2013





Профессор К.В. ШИШИН: «Оперативная эндоскопия является закономерной прослойкой между этапом диагностики и агрессивными хирургическими вмешательствами»

Отчасти благодаря совершенствованию старых и появлению новых методов диагностики отмечается увеличение частоты выявляемости заболеваний органов пищеварения. В настоящее время диагностика и лечение таких заболеваний невозможны без участия узких специалистов, в том числе эндоскописта. О роли эндоскопии рассказывает руководитель отдела эндоскопии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, д.м.н., профессор Кирилл Вячеславович ШИШИН.



– Согласно статистике, показатель смертности от болезней органов пищеварительной системы приближается к показателю смертности от сердечно-сосудистой патологии. Кирилл Вячеславович, в каком направлении эволюционирует диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта?

– Считается, что причина смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) прежде всего связана со злокачественными новообразованиями. Не случайно эволюция методов диагностики шла по пути раннего выявления опухолевого процесса. Лечение рака на ранних стадиях не только спасает и продлевает жизнь пациентов, но и возвращает их к активной социальной жизни и профессиональной деятельности.

Говоря об эволюции методов диагностики, мы подразумеваем новые технологии. Например, в эндоскопии ежегодно появляются более

чувствительные аппараты – дорогостоящие, но многофункциональные. Новые опции в эндоскопах позволяют с большой точностью идентифицировать природу патологического новообразования. Безусловно, такое оборудование очень сложное и требует определенной врачебной подготовки.

– Каковы диагностические возможности гастроэнтеролога на современном этапе?

– В распоряжении специалистов имеется широкий выбор инструментальных методов исследования: эндоскопическая и ультразвуковая диагностика, компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная томография и др. Вместе с тем гастроэнтеролог должен уметь поставить предварительный диагноз на основании жалоб, анамнеза и осмотра пациента. Только после этого из широкого спектра методов

верификации врач выбирает наиболее подходящий для конкретного случая.

Важным диагностическим инструментарием является эндоскопия. Сегодня используются эндоскопы, позволяющие видеть поверхность слизистой оболочки, а также эндоскопы со встроенным ультразвуковым датчиком. Данный метод, именуемый эндосонографией, дает много полезной информации. С помощью эндосонографии можно стадировать злокачественные новообразования органов пищеварения, выявлять поражения лимфатических узлов, визуализировать те опухоли, которые недоступны для стандартной эндоскопической визуализации (подслизистые новообразования), а также получать материал для гистологического исследования (в частности, из опухоли поджелудочной железы). Кроме того, применяются методы увеличительной эндоскопии. Ком-



Актуальное интервью

бинация микроскопа с эндоскопом обеспечивает увеличение изображения в 150 000 раз, что позволяет рассмотреть даже гистологические структуры.

Эндоскопия в сочетании с рентгеном открывает большие возможности в лечении пациентов с заболеваниями панкреатического и желчного протоков. Благодаря технологическому прогрессу эндоскописты могут помочь пациентам с непроходимостью пищевода и желудка.

– Еще не так давно эндоскопия считалась исключительно диагностической процедурой, а сегодня с ее помощью осуществляются хирургические вмешательства при ряде патологий. Внедрение каких инновационных технологий позволяет осуществлять эндоскопические операции?

– Эндоскопист в определенной степени помощник хирурга. Эндоскопия с успехом используется для оперативного лечения предраковых состояний, например пищевода Барретта, различных новообразований желудка и кишечника. Эндоскопические операции проводятся пациентам со злокачественными новообразованиями органов пищеварения на начальных стадиях, когда нет необходимости удалять лимфатические узлы и выполнять обширные резекции. Эндоскопия приходит на помощь, когда хирургия бессильна и требуется нормализовать пассаж содержимого желудка по ЖКТ. Соответственно, развивая методы эндоскопической диагностики раннего рака, мы априори одновременно совершенствуем методы оперативной эндоскопии.

– Какие эндоскопические операции наиболее эффективны при заболеваниях пищеварительной системы?

– В Московский клинический научно-практический центр обращаются за помощью очень много пациентов с редкими заболеваниями органов пищеварительной системы. Без ложной скромности могу сказать, что мы накопили достаточ-

но большой опыт эндоскопического лечения пациентов с диагнозом «ахалазия кардии» и «дивертикул Ценкера». И наш опыт по ряду позиций не уступает мировому.

Как правило, половина проводимых эндоскопических операций связана с удалением доброкачественных новообразований ЖКТ, рака на ранней стадии, треть составляют вмешательства при хроническом панкреатите, желчнокаменной болезни, опухолях желчных протоков (эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография). Сегодня лечение указанных заболеваний стало прерогативой отделения оперативной эндоскопии.

– Насколько хорошо оснащено современным оборудованием ваше отделение?

– В нашем отделении установлено самое современное эндоскопическое оборудование, которым могла бы гордиться любая европейская клиника. В скором времени планируется строительство нового здания. В нем разместится подразделение диагностической эндоскопии.

– Какие новые диагностические и хирургические технологии являются предметом вашего пристального внимания?

– Мы используем новые технологии, но не забываем и старые. Уверен, что нет такой операции эндоскопического профиля, которую мы не смогли бы выполнить. У нас налажено научное сотрудничество с другими отечественными и зарубежными лечебными учреждениями.

Поскольку Московский клинический научно-практический центр является медицинским центром 3-го экспертного уровня, наш контингент представляют наиболее сложные пациенты, направляемые учреждениями 1-го уровня – районными поликлиниками и 2-го уровня – диагностическими амбулаторными центрами.

Замечу, что оперативная эндоскопия является закономерной прослойкой между этапом диагностики

и агрессивным хирургическим вмешательством. С одной стороны, мы активно участвуем в диагностике заболеваний. Например, исследование под внутривенной седацией позволяет детально осматривать больного, выявлять имеющиеся у него патологии и лечить их. С другой стороны, мы выполняем определенную миссию – помогаем хирургам, оказывая больным малоинвазивное лечение.

Мы стремимся все сделать во благо больному, но это не означает, что каждому пациенту показано малоинвазивное лечение. Любая операция, которая должна быть выполнена, обсуждается командой врачей. Только после этого принимается окончательное решение. Тем не менее количество малоинвазивных вмешательств увеличивается. В нашем отделении ежегодный прирост эндоскопических вмешательств составляет 20–30%. В год мы проводим около 30 000 эндоскопических исследований и 1300–1400 эндоскопических операций. Это обусловлено большим потоком больных, с которым мы успешно справляемся.

– Какие меры профилактики способны снизить смертность от заболеваний пищеварительной системы?

– В плане онкологической наступательности ведущим методом профилактики является скрининг ранних форм злокачественных новообразований органов пищеварительной системы. Должна быть разработана государственная программа скрининга. Пока таковой нет, и скрининг не стал стандартной процедурой. Однако не меньшее значение имеют заинтересованность граждан в собственном здоровье и своевременное обращение за медицинской помощью. Следует помнить, что на ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно, его нужно своевременно выявлять. В нашем центре регулярно проводятся дни открытых дверей, тематические семинары для пациентов. ●

гастроэнтерология



Клинико-функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа

И.В. Маев, д.м.н., проф., А.А. Самсонов, д.м.н., проф.,
Д.Т. Дичева, к.м.н., Е.И. Кузнецова, Н.А. Щербакова,
А.Г. Аксельрод, к.м.н., Ю.С. Шах, к.м.н.

Адрес для переписки: Алексей Андреевич Самсонов, aleksey.samsonov@gmail.com

Для цитирования: Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т. и др. Клинико-функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-10-14

За последнее десятилетие врачи существенно продвинулись в изучении патогенетических связей между моторными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сахарным диабетом 2-го типа. В статье подробно освещены вопросы эпидемиологии, механизмы развития гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов у больных сахарным диабетом 2-го типа. Представлены данные о наиболее информативном методе диагностики и актуальной терапевтической тактике этих состояний у коморбидных больных.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы, сахарный диабет 2-го типа, патогенез, диагностика, лечение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, представленным в глобальном докладе по диабету, в настоящее время сахарным диабетом (СД) страдает 422 млн человек мировой популяции. По предварительным подсчетам, уже к 2030 г. данная патология займет седьмую позицию среди причин смерти населения земного шара [1]. В Российской Федерации насчитывается 5,4% пациентов с СД 2-го типа, причем у 54% обследованных диабет протекает латентно, нередко приобретая декомпенсированное течение,

особенно у женщин пожилого возраста [1]. Прослеживается четкая тенденция к частой ко- и полиморбидности, в том числе с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности заболеваниями верхних отделов органов пищеварения, пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)) и желудка (диабетический гастропарез). В западных странах такая коморбидная патология выявляется в 10–20% случаев, в Корее и Японии – в 28 и 31,5% случаев соответственно [2, 3]. При этом у 28% пациентов ГЭРБ протекает атипично [3], в том числе вслед-

ствие частого смешанного рефлюкса. Так, в 82% случаев у пациентов с ГЭРБ обнаруживается дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) [4].

Одной из первых работ по выявлению корреляции СД 2-го типа и ГЭРБ считается исследование Т. Nishida и соавт. с участием 241 пациента с СД 2-го типа. У 25,3% пациентов зарегистрированы симптомы ГЭРБ. Важно, что соответствующие симптомы чаще других отмечались у пациентов с диабетической полинейропатией [5].

В 2015 г. Х.М. Sun и соавт. провели метаанализ девяти исследований, посвященных изучению ассоциации СД и ГЭРБ. ГЭРБ наблюдалась в основном у пациентов моложе 50 лет (отношение шансов 1,7; 95%-ный доверительный интервал 1,22–2,37; $p = 0,001$) [6].

Что касается осложненного течения, в частности развития у данного контингента пищевода Барретта, в исследовании Р.Г. Iyer и соавт., в котором участвовали 84 000 пациентов с СД 2-го типа, данная патология служила фактором риска развития пищевода Барретта в 49% случаев [7]. Рассматривая норму и патологию эзофагогастроуденальной



зоны у больных СД 2-го типа, необходимо отметить роль грелина. Грелин, как и многие другие регуляторные пептиды, синтезируется в двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, гипоталамусе и других органах. Этот полипептид отвечает за пищевое поведение, контролирует массу тела, энергетические потребности организма, секрецию и сокращение стенок ЖКТ. В частности, он усиливает моторику желудка посредством стимуляции третьей фазы мигрирующих моторных комплексов (ММК). В норме уровень грелина повышается между приемами пищи, стимулируя аппетит и потребление пищи, и снижается после еды, сигнализируя о насыщении [8].

За счет ингибирования Ca^{2+} -зависимого пути грелин снижает выработку инсулина бета-клетками поджелудочной железы. На поверхности этих клеток расположены рецепторы, стимулирующие выработку гормона роста и являющиеся рецепторами грелина, через которые грелин влияет на гомеостаз глюкозы. Отмечено, что мутации грелина и рецептора стимулятора гормона роста ассоциированы с развитием СД 2-го типа и ожирением. Имеются данные о наличии у грелина антиоксидантных свойств, что играет положительную роль при поражении бета-клеток у больных СД 2-го типа [9].

Вместе с тем у пациентов с ожирением уровень грелина снижен, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических моторных рефлюксов. В этой связи особый интерес представляет японское исследование. При лечении больных ГЭРБ исследователи применяли растительный препарат риккунсито, производимый из корней растения *Atractylodes lancea*. Данный препарат стимулирует синтез грелина клетками тонкого кишечника, что способствует улучшению гастроэзофагеальной моторики, и оказывает протективное

действие на слизистую оболочку пищевода при ГЭРБ [10].

Мотилин и холецистокинин также влияют на работу ММК желудка и моторику ЖКТ в целом. Так, при изменении их концентрации отмечаются изменения моторики желудка. Как следствие – нарушение работы нижнего пищеводного сфинктера (НПС). В частности, при избытке мотилина не только замедляется перистальтика, но и развивается антиперистальтика, что приводит к возникновению патологических рефлюксов. Установлено, что у пациентов с СД нарушен адекватный синтез мотилина. Его основная функция заключается в стимуляции третьей фазы ММК. Но помимо этого мотилин участвует в стимуляции образования пепсиногена главными клетками слизистой оболочки желудка, инсулина бета-клетками островков Лангерганса, панкреатического полипептида, соматостатина, а также вызывает пролиферацию преадипоцитов и участвует в дифференцировке адипоцитов [11].

В исследовании G. Perdakis и соавт. в отличие от пациентов контрольной группы у пациентов с недостаточным уровнем давления НПС зафиксирован сниженный уровень мотилина [12].

Между тем имеются и другие данные, свидетельствующие о повышении уровня мотилина у пациентов с СД 2-го типа при гастропарезе и диарее [8]. Экзогенный мотилин повышает тонус НПС, а также способствует активной эвакуаторной работе желудка; эндогенный, напротив, обостряет явления гастропареза. В целом уровни мотилина в плазме у пациентов с СД на фоне ГЭРБ выше, чем у лиц без ГЭРБ [13].

Помимо перечисленных пептидов на моторную функцию пищевода влияет оксид азота (NO). Он содержится в NO-высвобождающих нервных волокнах, которые в большом количестве находятся в области НПС. NO оказывает релаксирующее действие на НПС. На тонус НПС влия-

ет и состав пищи. Жирная пища уменьшает его давление, белковая, напротив, усиливает.

Следует отметить, что любые изменения работы желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря приводят к дискинезии пищевода [14].

Существенную роль в моторных нарушениях пищевода и желудка у больных СД 2-го типа играет поражение нервных структур, в том числе в автономной нервной системе ЖКТ. Как известно, при длительной гипергликемии развивается целый каскад окислительных реакций, перекисное окисление липидов с последующим образованием свободных радикалов, повреждающих структуру и функцию нервных клеток. Наряду с активацией свободных радикалов снижается активность супероксиддисмутазы, что создает благоприятную почву для повреждения свободными радикалами *vasa vasorum*, микро- и макроангиопатии. Кроме того, на фоне демиелинизации поражается нервно-мышечное сплетение гладкой мускулатуры, что приводит к снижению длительности и скорости распространения перистальтической волны, давления НПС и возникновению патофизиологического желудочно-пищеводного рефлюкса. Одновременно запускается такой механизм утилизации глюкозы, как полиоловый шунт, превращающий глюкозу в сорбит (многоатомный спирт). Последний, накапливаясь в клетке в больших количествах, способствует повышению не только осмотического давления, вызывая отек, но и энергетических затрат, провоцируя энергетический дефицит нервной клетки [15].

Еще один механизм развития полинейропатии лежит в угнетении активности Na^+/K^+ -АТФазы, гликозилировании белков (тубулина), которые обуславливают работу аксонального транспорта. При гипергликемии снижается и продукция NO в нервном волокне, что приводит к дегенеративным

гастроэнтерология



изменениям вегетативной нервной системы, отвечающей за сосудистый тонус. Сначала нарушается функция, а затем происходит полная окклюзия *vasa nervorum*, что способствует прогрессированию диабетической полинейропатии [8].

Если проанализировать все перечисленные механизмы, станет понятен процесс асимптомного течения ГЭРБ даже при эрозивной форме. При диабетической нейропатии повышается болевой порог.

Что касается моторной функции пищевода у пациентов с СД 2-го типа, его патология, выявляемая с помощью манометрии, наблюдается в 63% случаев. Снижение эффективной перистальтики, скорости и продолжительности волн перистальтики, особенно в дистальной части пищевода, давления в области НПС, увеличение многопиковых сокращений – вот перечень патологических моторных нарушений, регистрируемых у больных СД 2-го типа [8]. Указанные особенности приводят к длительному контакту слизистой оболочки пищевода с рефлюккатом.

Как уже отмечалось, гипергликемия деструктивно воздействует на нервные сплетения во всех отделах ЖКТ. Сказанное касается, в частности, пациентов, страдающих СД 2-го типа свыше десяти лет, с длительно сохраняющимся высоким уровнем гликированного гемоглобина, наличием на этом фоне микро- и макроангиопатий, развитием диабетического гастропареза. Последний в свою очередь из-за увеличения внутрижелудочного давления на фоне нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка приводит к ГЭРБ или усугубляет ее течение [16]. Значимость гастропареза у данной группы больных обусловлена и влиянием на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, как гипогликемических, так и направленных на лечение моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ. Клинически гастропарез проявляется чувством тошно-

ты, рвоты, ощущением тяжести в эпигастрии, раннего насыщения, то есть симптомами желудочной диспепсии [17].

Анализируя причины развития ГЭРБ, нельзя не коснуться такого важного фактора риска, как абдоминальное ожирение. Проблема приобретает особую актуальность ввиду неуклонного роста ожирения в ассоциации с ГЭРБ и СД 2-го типа в развитых странах [16]. Доказано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1 ЕД увеличивает интрагастральное давление на 0,3 мм рт. ст., в результате чего увеличивается частота спонтанных расслаблений НПС. При ожирении у пациентов также наблюдаются патологические изменения других компонентов антирефлюксного барьера: уплощение угла Гиса, ослабление диафрагмально-реберной связки, расширение пищеводного отверстия диафрагмы за счет более полого расположения диафрагмы и, как следствие, снижение пищеводного клиренса.

Помимо этого ряд проведенных метаанализов и систематических обзоров выявил прямую зависимость между ожирением и развитием пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода [18]. Вполне закономерно, что у лиц с метаболическим синдромом (МС) и гипoadипонектиемией ГЭРБ развивается чаще [19]. Но ГЭРБ и гастропарез у больных СД 2-го типа обусловлены не только перечисленными механизмами. Ученые продолжают изучать роль гипогликемических препаратов. Показано, что в отличие от пациентов, находящихся только на диете, у пациентов с СД 2-го типа, принимающих пероральные гипогликемические препараты, риск развития ГЭРБ в 2,2 раза выше [20]. Доказана роль бигуанидов, аналогов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов альфа-гликозидазы и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в развитии патологических рефлюксов за счет снижения эвакуаторной функции желудка. В результате увеличи-

вается внутрижелудочное давление и происходит заброс рефлюктата в пищевод [21].

Как уже отмечалось, нередко у пациентов с ГЭРБ имеет место и ДГЭР. Изначально существовало понятие щелочного рефлюкса, но впоследствии было установлено, что щелочной рефлюкс не является синонимом ДГЭР, поскольку истинный щелочной рефлюкс возможен только в случае гастрэктомии. В иной ситуации рефлюккат помимо компонентов желчи содержит соляную кислоту. Кроме того, встречаемые в литературе понятия, такие как нектислый и смешанный рефлюкс, можно считать синонимами ДГЭР. Правда, нектислый рефлюкс ($\text{pH} > 4$) не всегда сопровождается ДГЭР, например, после приема пищи, при гипоацидности или на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП). Показано, что в 37% случаев ГЭРБ имеет место нектислый рефлюкс. Более того, в 80% случаев сухой кашель обусловлен нектислым рефлюксом. Согласно другим данным, у пациентов с ГЭРБ кислый рефлюкс регистрируется в 65% случаев, слабосикий – в 29%, щелочной – в 6% [22].

В одном из ранних исследований ДГЭР была установлена патогенетическая связь между ДГЭР, пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода [23]. Важно также помнить, что в норме у здорового человека возможно не более 50 гастроэзофагеальных рефлюксов общей продолжительностью не более часа [24]. В то же время дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы всегда патологические.

Как правило, в основе ДГЭР лежит дискоординация антродуоденальной и дуоденоюнальной пропульсии [25].

В состав рефлюктата при ДГЭР входят желчные кислоты (холевая, таурохолевая, гликохолевая), лизолецитин, трипсин и панкреатическая фосфолипаза А. Однако наибольшим цитотоксическим действием в отношении слизистой оболочки



пищевода обладают желчные кислоты. В присутствии соляной кислоты повреждающее действие конъюгированных тригидроксильных желчных кислот и лизолецитина возрастает. При слабощелочном или нейтральном уровне pH наибольшую цитотоксичность приобретают неконъюгированные, дигидроксильные желчные кислоты и трипсин. Это подтверждает важность определения наличия ДГЭР и степени его выраженности.

Клинически при ГЭРБ на фоне СД 2-го типа, особенно с преобладанием ДГЭР, пациенты реже предъявляют жалобы на чувство изжоги, их больше беспокоит боль в эпигастральной области, усиливающаяся после приема пищи, рвота желчью, чувство тошноты.

Для диагностики моторных нарушений верхних отделов ЖКТ в арсенале врача-гастроэнтеролога имеются методы pH-метрии и pH-импедансометрии. Однако при ГЭРБ на фоне СД 2-го типа предпочтение следует отдавать pH-импедансометрии. Как известно, импедансометрия позволяет оценить перистальтику пищевода и процесс прохождения по нему как газовых, так и жидких компонентов. Методика основана на измерении сопротивления (импеданса) между электродами, расположенными на зонде в интервале 2 см друг от друга, установленном трансназально. Параллельно с датчиками для измерения импеданса расположены три pH-датчика, с помощью которых можно измерить уровень pH. Исследование считается крайне информативным. В ходе исследования можно выявить кислые (pH < 4), слабокислые (pH 4–7), слабоще-

лочные (pH > 7) и нейтральные (pH около 7) рефлюксы, оценить время химического и объемного клиренса.

Лечение больных ГЭРБ, ДГЭР, в том числе больных СД 2-го типа, классическое, то есть проводится в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации 2017 г. В рекомендациях предусмотрены применение антисекреторных препаратов (ИПП), прокинетиков, адьювантное использование антацидов и альгинатов, особенно при наличии ДГЭР, в течение восьми недель, что повышает эффективность терапии до 95%, с обязательным контролем макроскопической картины пищевода [25].

В отношении лечения ДГЭР ситуация сложнее, поскольку назначение золотого стандарта в виде прокинетика и ИПП не приводит к купированию данной патологии. Однако, основываясь на знаниях патогенетического процесса, следует сделать вывод о необходимости добавления к золотому стандарту препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в силу ее холеретического, холелитического и цитопротективного эффектов. УДХК конкурентно замещает токсичные гидрофобные желчные кислоты на гидрофильную урсодезоксихолевую, что способствует снижению индуцированного гидрофобными желчными кислотами апоптоза эпителиоцитов. Кроме того, УДХК усиливает выведение токсичных желчных кислот в кишечник и, встраиваясь в фосфолипидный слой мембран клеток, делает их более устойчивыми к факторам агрессии. УДХК снижает литогенность желчи и, как следствие, нормализует эвакуаторную функцию желчного пу-

зыря, способствуя адекватной моторной функции антродуоденальной зоны [25].

Говоря об особенностях терапии ГЭРБ, ДГЭР, диабетического гастропареза в условиях ко- и полиморбидности (СД 2-го типа, МС и прочая патология), особенно у лиц пожилого возраста, нельзя не сказать о лекарственном взаимодействии в том числе базисных препаратов для лечения заболеваний верхних отделов ЖКТ – ИПП и основных препаратов, назначаемых при СД 2-го типа и МС. В аспекте кислотосупрессивной терапии у пациентов с СД 2-го типа среди ИПП препаратом выбора является пантопразол, характеризующийся минимальным лекарственным взаимодействием. Кроме того, как наиболее селективный ИПП пантопразол имеет меньший спектр побочных эффектов, что важно для полиморбидных, пожилых больных. Обратите внимание: пантопразол не влияет на метаболизм глибенкламида.

Если говорить о конкретном препарате, то, учитывая показатель «цена/качество», следует обратить внимание на такой препарат пантопразола, как Пулорэф 40 мг (одна таблетка в сутки).

В условиях полиморбидной патологии, в частности у больных ГЭРБ, ДГЭР, гастропарезом и гастропатией на фоне СД 2-го типа, при необходимости приема большого количества лекарственных препаратов с наименьшим риском наиболее оправданным представляется выбор пантопразола (Пулорэф). Для пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные средства, пантопразол – идеальный антисекреторный препарат, защищающий пищевод и желудок. ●

гастроэнтерология

Литература

1. Глобальный доклад по диабету. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2018. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Ikeda Y., Furukawa S., Sakai T. et al. Age and prevalence of esophageal reflux disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Dogo study // Dig. Dis. Sci. 2016. Vol. 61. № 12. P. 3530–3536.
3. Ha J.O., Lee T.H., Lee C.W. et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Metab. J. 2016. Vol. 40. № 4. P. 297–307.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.



5. Nishida T., Tsuji S., Tsujii M. et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus // J. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 19. № 3. P. 258–265.
6. Sun X.M., Tan J.C., Zhu Y., Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 10. P. 3085–3092.
7. Iyer P.G., Borah B.J., Heien H.C. et al. Association of Barrett's esophagus with type II diabetes mellitus: results from a large population-based case-control study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 9. P. 1108–1114.e5.
8. Punjabi P., Hira A., Prasad S. et al. Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient // J. Diabetes. 2015. Vol. 7. № 5. P. 599–609.
9. Banks K.A., Murphy K.G. Role of ghrelin in glucose homeostasis and diabetes // Diabetes Manage. 2013. Vol. 3. № 2. P. 171–182.
10. Rubenstein J.H., Morgenstern H., McConell D. et al. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus // Gastroenterology. 2013. Vol. 145. № 6. P. 1237–1244.
11. Miegueu P., Cianflone K., Richard D., St-Pierre D.H. Motilin stimulates preadipocyte proliferation and differentiation and adipocyte lipid storage // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 301. № 5. P. E758–766.
12. Perdakis G., Wilson P., Hinder R.A. et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with enteric hormone abnormalities // Am. J. Surg. 1994. Vol. 167. № 1. P. 186–191.
13. Pendleton H., Ekman R., Olsson R. et al. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus // Eur. J. Intern. Med. 2009. Vol. 20. № 6. P. 654–659.
14. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
15. Schwab A., Siddiqui A., Vazakidou M.E. et al. Polyol pathway links glucose metabolism to the aggressiveness of cancer cells // Cancer Res. 2018. Vol. 78. № 7. P. 1604–1618.
16. Promberger R., Spitzer A., Ott J. et al. Quality of life in type 2 diabetics with gastroesophageal reflux disease: a case control study // Eur. Surg. 2013.
17. Sellin J.H., Chang E.B. Therapy insight: gastrointestinal complications of diabetes – pathophysiology and management // Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 5. № 3. P. 162–171.
18. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H. et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 11. P. 1399–1412.e7.
19. Hirata A., Kishida K., Nakatsuji H. et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoadiponectinemia and metabolic syndrome // Nutr. Metab. (Lond.). 2012. Vol. 9. № 1. P. 4.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. С. 31–63.
21. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность // РМЖ. 2016. Т. 24. № 17. С. 1119–1124.
22. Attwood S.E., DeMeester T.R., Bremner C.G. et al. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus // Surgery. 1989. Vol. 106. № 4. P. 764–770.
23. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 8. С. 5–8.
24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 75–95.
25. Kunsch S., Neesse A., Linhart T. et al. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy // Digestion. 2012. Vol. 86. № 4. P. 315–322.

Upper Digestive Tract Clinic and Functional Disorders in Patients with Type 2 Diabetes

I.V. Mayev, MD, PhD, Prof., A.A. Samsonov, MD, PhD, Prof., D.T. Dicheva, PhD, Ye.I. Kuznetsova, N.A. Shcherbakova, A.G. Akselrod, PhD, Yu.S. Shakh, PhD

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

Contact person: Aleksey A. Samsonov, aleksey.samsonov@gmail.com

For last decade physicians investigate a lot of material about pathogenesis of motility disorders of upper level of digestive system in diabetic type 2. This article covers a very important material about etiology, and pathology of the gastroesophageal reflux and duodenogastroesophageal refluxes disease with which most commonly suffer people with the diabetes mellitus type 2. We also explore the most effective diagnostics methods and contemporary therapeutic tactics in patients with these disorders and diabetes mellitus type 2.

Key words: gastroesophageal reflux disease, duodenogastroesophageal reflux, diabetes mellitus type 2, pathogenesis, diagnostics, treatment

ЛАНЗАБЕЛ®



ПУЛОРЕФ®



ЕДА В ЛЮБЫХ
ВАРИАНТАХ?
ДАЖЕ КОСМИЧЕСКАЯ!

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ ГЭРБ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода

Ю.В. Эмбутниекс, д.м.н., Э.Р. Валитова, к.м.н., Д.С. Бордин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, dbordin@mail.ru

Для цитирования: Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22

Расширение межклеточных пространств обнаруживается у всех больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) независимо от наличия эрозий пищевода. В связи с этим расширение межклеточных пространств принято считать гистологическим маркером ранних повреждений слизистой оболочки вследствие рефлюкса. В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход с применением препаратов, снижающих повреждающие свойства рефлюктата, улучшающих пищеводный клиренс и защищающих слизистую оболочку пищевода. Недостаточное уменьшение выраженности симптомов на фоне адекватной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) может быть связано с сохранением микроскопических изменений слизистой оболочки, вызванных слабокислым рефлюксом, пепсином или другими компонентами рефлюктата. Новым современным подходом признана терапия ИПП с добавлением препаратов, способных усиливать защиту слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: патогенез ГЭРБ, межклеточные пространства, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат, полоксамер 407

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одна из самых распространенных патологий в структуре кислотозависимых заболеваний. Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции, в США – от 13 до 29% [1]. Данный показатель в Москве составляет 23,6%, в городах России, согласно результатам исследования МЭГРЕ, – 11,3–14,3% [2].

Высокая распространенность, тенденция к увеличению заболеваемости на всех континентах, хроническое рецидивирующее течение, негативное влияние на качество жизни и психологический статус, сложности лечения выделяют ГЭРБ среди других заболеваний органов пищеварения и обуславливают необходимость разработки новых алгоритмов ведения этой группы больных. В основе патогенеза заболевания лежат моторные наруше-

ния, приводящие к дисфункции антирефлюксных механизмов и возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), источником которого является «кислотный карман» [3]. Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода зависит от состава, длительности воздействия (определяется адекватностью пищеводного клиренса) и собственной резистентности слизистой оболочки пищевода [4]. Прослеживается четкая связь между риском развития рефлюкс-эзофагита и длительностью за кислнения пищевода. Сама по себе соляная кислота характеризуется незначительным повреждающим потенциалом на многослойный плоский эпителий пищевода. На ситуацию влияет наличие в содержимом желудка пепсина, особенно желчных кислот, с экспозицией которых в пищеводе связывают его воспалительно-деструктивные изменения.

В экспериментальных моделях с использованием биоптатов из пищевода пациентов с ГЭРБ изучали влияние различных химических раздражителей (соляной кислоты при pH 1, желудочного содержимого при pH 1–3 и pH 7, желчных кислот при pH 1–3 и pH 7) на состояние эпителия. Наиболее тяжелое повреждение пищеводного эпителия



наблюдалось при воздействии желудочного сока и неконъюгированных желчных кислот при pH 1–3. Минимальное негативное влияние оказывал желудочный сок при pH 7 [5]. Показано, что содержание в рефлюктате желчи повышает риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [6].

К настоящему времени накоплена серьезная доказательная база, свидетельствующая о том, что не только кислый, но и некислый рефлюкс способен вызывать гистопатологические изменения, выявляемые при электронной и световой микроскопии [7–9]. Отличительной особенностью микроскопического эзофагита является расширение пространства между прилегающими клетками многослойного плоского эпителия пищевода. Вследствие этого повышается проницаемость, и ионы водорода и другие вещества (включая пепсин и желчь), проникая в подслизистый слой пищевода, стимулируют нервные волокна, вызывая типичный симптом изжоги.

В ряде исследований [10] продемонстрирован синергический эффект кислоты и компонентов дуоденального содержимого в развитии очагов поражения. Подтверждена роль пепсина в патогенезе внепищеводных проявлений ГЭРБ [11].

Впервые межклеточные пространства слизистой оболочки пищевода были изучены в 1970-е гг. D. Norwood и соавт. с помощью электронного микроскопа как у здоровых лиц [12], так и больных ГЭРБ [13]. В межклеточных пространствах поверхностных слоев содержатся в основном мукополисахариды, обеспечивающие защиту пищевода от физических и химических повреждений. При воспалении расстояние между клетками увеличивается, накапливаются разрушенные частицы нейтральных мукосубстанций, обнаруживаются лимфоциты и нейтрофилы. Впоследствии было установлено, что расшире-

ние межклеточных пространств обнаруживается у всех пациентов с ГЭРБ независимо от наличия эрозий в пищеводе. В связи с этим расширение межклеточных пространств принято считать гистологическим маркером ранних повреждений слизистой оболочки пищевода вследствие рефлюкса. В отличие от больных ГЭРБ у пациентов с функциональной изжогой межклеточные пространства не расширены [14].

C. Calabrese и соавт. [15] предложили считать верхней границей нормы расстояние между клетками 0,74 микрон. Значения выше этого уровня могут свидетельствовать о рефлюксном повреждении. Среднее расстояние у пациентов с ГЭРБ увеличивается как минимум в три раза независимо от характера рефлюксов, как кислых, так и некислых. При высоких рефлюксах в пищеводе также может иметь место расширение межклеточных промежутков [16].

По мнению других исследователей, верхний порог нормы межклеточного пространства, позволяющий отличить больных от здоровых, составляет 2,4 микрометра с чувствительностью 73% и специфичностью 100% [17].

До 2000 г. оценка межклеточных промежутков проводилась только с использованием электронной микроскопии. В настоящее время аналогичные изменения можно определить с помощью светового микроскопа при окраске гематоксилин-эозином. Большинство изменений локализуется в базальном слое, но может обнаруживаться как в поверхностных слоях, так и промежуточном слое [18]. Так же, как и при электронной микроскопии, световая микроскопия не выявляет значимой разницы в расширении межклеточных промежутков между больными эрозивной и неэрозивной ГЭРБ и пациентами с пищеводом Барретта [19]. Световой микроскоп позволяет выделять нулевую стадию – отсутствие расширенных межклеточных промежут-

ков, первую степень – наличие единичных незначительно расширенных межклеточных пространств, вторую – среднее количество расширенных промежутков и третью – наличие множества очень больших межклеточных пространств [20].

В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий диету и модификацию образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищевода клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Медикаментозная терапия предполагает использование лекарственных препаратов, обладающих кислотонейтрализующей способностью (антацидов), физически препятствующих рефлюксу желудочного содержимого в пищевод (альгинатов) и уменьшающих кислотопродукцию в желудке в целях повышения pH и уменьшения объема рефлюктата (ингибиторов протонной помпы (ИПП)) [21]. ИПП признаны препаратами первого выбора в лечении ГЭРБ.

Метаанализ клинических исследований медикаментозного лечения изжоги показал, что вероятность ее устранения возрастает по мере угнетения секреции кислоты: относительный риск изжоги при назначении прокинетиков 0,86, при использовании блокаторов H_2 -рецепторов – 0,77, ИПП – 0,37 [22]. ИПП обеспечивают восстановление слизистой оболочки пищевода, включая эпителизацию язв, в 80–85% – поддержание симптоматической и эндоскопической ремиссии, снижают частоту осложнений [23].

Систематические обзоры продемонстрировали достижение контроля или облегчение симптомов в 56–76% случаев на фоне применения стандартных доз ИПП [24, 25]. Вместе с тем, по данным P.O. Katz и соавт., у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) в отличие от пациентов с эрозивным эзофагитом облегчение симптомов при приеме ИПП менее



выражено, а терапевтическая эффективность снижена приблизительно на 20%.

В обширном исследовании AGA [26], несмотря на использование ИПП более чем у 55% пациентов с симптомами ГЭРБ (при неэрозивной и эрозивной форме), отмечалось снижение качества жизни.

В целом ИПП считаются безопасным классом препаратов. В то же время обсуждаются риски их длительного использования [27]. ИПП рекомендуется назначать по показаниям, длительность их применения зависит от ситуации, но после достижения клинического эффекта необходимо подбирать минимальные эффективные дозы [28, 29].

Оптимальное лечение больных ГЭРБ должно быть направлено не только на подавление секреции кислоты, но и на повышение эффективности защитных патофизиологических механизмов, которые обеспечивают барьерные свойства и/или связывают остаточные агрессивные компоненты рефлюктата (пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.) и стимулируют восстановление слизистой оболочки. Для достижения этих целей разработано новое медицинское изделие Альфазокс – смесь (в соотношении 1:2,5) низкомолекулярной (80–100 кДа) гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного (10–20 кДа) хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Этот макромолекулярный комплекс покрывает слизистую оболочку пищевода и создает механический барьер в отношении повреждающих компонентов рефлюкса. Как известно, время транзита жидкости по пищеводу крайне ограничено (менее 16 с) даже в положении лежа [30]. Вязкий состав, обволакивающий слизистую оболочку, ограничивает контакт компонентов рефлюктата с поверхностью эпителия [31], оказывая защитное действие.

Действующие компоненты Альфазокса – два хорошо известных

вещества. Гиалуроновая кислота – биологически активное вещество, регулирующее клеточную функцию за счет взаимодействия с определенными рецепторами [32]. Это многофункциональный высокомолекулярный гликозаминогликан, компонент большинства внеклеточных матриц, участвующий в различных ключевых физиологических процессах, включая заживление ран и регенерацию, морфогенез и организацию матрикса [33]. Биологическая роль гиалуроновой кислоты отчасти обусловлена ее гидрофильными и гидродинамическими свойствами, которые позволяют ей удерживать воду и играть структурирующую роль. Гидрогели (поперечно связанные гидрофильные полимеры) используют для восстановления или регенерации тканей в местах повреждения, после чего они распадаются под воздействием ферментов ткани [32]. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота является проангиогенной, она стимулирует формирование новых кровеносных сосудов и активирует путь передачи сигнала, что приводит к пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Препараты гиалуроновой кислоты для местного применения используются для лечения рецидивирующих афтозных язв слизистой оболочки рта [34, 35] и обеспечивают быстрое облегчение симптомов, чему также может способствовать дозозависимое противовоспалительное действие данного соединения [36]. Хондроитина сульфат – естественный гликозаминогликан, присутствующий в окружающей клетки внеклеточном матриксе, в частности хрящах, коже, кровеносных сосудах, связках и сухожилиях, где он формирует важный компонент протеогликанов [37].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хондроитина сульфат выполняет важную биологическую функцию при воспалительных процессах,

в пролиферации, дифференциации, миграции клеток, морфогенезе тканей, органогенезе, при инфекционных процессах и заживлении ран [38]. Такое действие связано со способностью хондроитина сульфата взаимодействовать с различными молекулами, включая молекулы матрикса, факторы роста, ингибиторы протеазы, цитокины, хемокины и адгезивные молекулы, за счет неспецифических/специфических сахаридных доменов внутри цепей. Это соединение обладает иммуномодулирующими [39], противовоспалительными и антиоксидантными [40] свойствами. Помимо неспецифических взаимодействий хондроитина сульфат способен специфически связываться с биоактивными молекулами, например с пепсином. При этом его пептическая активность снижается *in vitro* [41] и *in vivo* [42, 43]. Не случайно ранее предпринимались попытки лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки хондроитина сульфатом [44].

Полоксамер 407 (блоки этиленоксида и пропиленоксида) – гидрофильное неионное поверхностно активное вещество с адгезивными свойствами, которое может выступать в качестве носителя для доставки лекарственных препаратов местного действия в пищевод [45].

Формулы, содержащие полоксамер 407, помогают увеличить растворимость плохо растворимых в воде лекарственных препаратов и обеспечивают пролонгированное высвобождение различных лекарственных форм [46]. Адгезивные свойства полоксамера 407 используют для увеличения времени удерживания препаратов в желудочно-кишечном тракте. Хорошая адгезия в пищевод и выраженная диффузия лекарственного препарата в слизистую оболочку определялись с помощью оптоволоконного спектрофлуориметрического метода [46].

Результаты экспериментального исследования *ex vivo* на модели



свиней показали, что перфузия данного медицинского изделия в просвете пищевода способна предотвращать повышение проницаемости слизистой оболочки. Повреждение слизистой оболочки пищевода вызывали путем орошения соляной кислотой с добавлением или без добавления пепсина. Затем было выполнено гистологическое исследование 30 образцов слизистой оболочки пищевода. Для оценки проницаемости слизистой оболочки пищевода после его химического повреждения использовали краситель Эванса синий. На фоне применения Альфазокса снижалась проницаемость поврежденной слизистой оболочки пищевода. На основании полученных данных авторы пришли к предварительному выводу о перспективности применения Альфазокса у больных ГЭРБ [47].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2009 г., участвовало 40 пациентов с изжогой, болью в эпигастальной области, симптомами диспепсии, метеоризмом и отрыжкой. Десяти из них был установлен диагноз рефлюксной болезни. Пациенты получали Альфазокс (сироп) или плацебо по одной столовой ложке (10 мл) каждые восемь часов (между приемами пищи) и по две столовые ложки перед сном в течение двух недель. После недельного «периода отмывки» больным назначали иной вид терапии (плацебо или действующее вещество), затем оценивали динамику симптомов. Альфазокс и плацебо продемонстрировали статистически значимые различия в степени уменьшения выраженности симптомов. При эндоскопическом исследовании до и после лечения также отмечались уменьшение явлений воспаления и улучшение процесса заживления слизистой оболочки у пациентов с патологией пищевода или гастроудоденальной зоны. Исследователи сделали

заключение, что применение Альфазокса считается целесообразным для контроля симптомов рефлюкса и воспаления пищевода и желудка. В ходе исследования нежелательных явлений не зарегистрировано [48]. В 2013 г. те же авторы провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности Альфазокса у больных НЭРБ, у которых сохранялись симптомы, несмотря на терапию ИПП. В исследовании участвовало 20 пациентов (17 мужчин, три женщины; средний возраст – 55 ± 18 лет; среднее значение индекса массы тела – $28,3 \pm 5$ кг/м²) с жалобами на изжогу и (или) отрыжку кислым в течение минимум трех дней на протяжении семидневного вводного периода в отсутствие эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки. Пациенты получали четыре суточные дозы Альфазокса или плацебо 14 дней. По завершении семидневного «периода вымывания» схема лечения менялась – пациентам назначали Альфазокс или плацебо в течение дополнительных 14 дней. На протяжении всего периода исследования больные получали поддерживающую терапию ИПП в стандартной дозе. Пациенты вели дневники, в которых ежедневно отмечали интенсивность изжоги и/или отрыжки кислым. Для оценки выраженности симптомов использовалась четырехбалльная рейтинговая шкала (0 – симптомы отсутствуют; 1 – симптомы выражены незначительно и практически не вызывают дискомфорта; 2 – симптомы доставляют некоторый дискомфорт, однако не влияют на сон или повседневную деятельность, возможно применение антацидов; 3 – выраженные симптомы, влияющие на повседневную деятельность и (или) сон, постоянное применение антацидов). В качестве основных показателей эффективности использовали суммарную оценку интенсивности симптомов (SSSI) за 14-дневный

терапевтический период, которая выражалась в виде разницы в степени интенсивности симптомов (SSID). Значение SSID оценивали как разницу между исходным значением и SSSI в каждой временной точке. На момент окончания терапии Альфазоксом получен значительно более низкий абсолютный показатель SSSI по сравнению с группой плацебо (от $4,5 \pm 1,4$ до $1,8 \pm 2,2$ и от $4,0 \pm 2,1$ до $3,4 \pm 1,9$ соответственно; $p < 0,01$) независимо от последовательности рандомизации. После применения медицинского изделия Альфазокс получен статистически значимый показатель SSID ($-2,7 \pm 1,4$ и $-0,6 \pm 2,1$; $p < 0,01$) при оценке динамики интенсивности изжоги ($-1,6 \pm 0,92$ и $0,5 \pm 1,9$; $p < 0,03$) и отрыжки кислым ($-1,1 \pm 0,6$ и $-0,1 \pm 1,1$; $p < 0,04$). Уже с первой недели терапии значения SSID стабильно превышали показатели, полученные на фоне применения плацебо, и достигли максимума через две недели лечения (независимо от последовательности рандомизации). Полное устранение симптомов чаще регистрировалось на фоне терапии Альфазоксом: 52 против 12% в группе плацебо; $p = 0,01$. В группе Альфазокса отмечалось значимое уменьшение времени до исчезновения симптомов по сравнению с группой плацебо (медиана 38 против 65 минут; $p < 0,01$). Кроме того, на фоне применения Альфазокса пациенты отмечали хорошее быстрое действие (≤ 30 минут) в значимо большем проценте случаев по сравнению с плацебо (60 и 30% соответственно; $p = 0,05$). Благоприятное действие в течение более чем трех часов сохранялось у 60% пациентов группы Альфазокса и 25% пациентов группы плацебо. У семи пациентов зарегистрировано всего девять нежелательных явлений, которые выражались главным образом в виде нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, нарушение ритма дефекации, неприятные ощущение

гастроэнтeрoлoгия



ния в животе, тошнота): четыре нежелательных явления у трех пациентов, получавших Альфазокс, и пять – у четырех пациентов, принимавших плацебо [49]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность применения Альфазокса внутрь в течение 15 дней в качестве дополнения к ИПП у больных НЭРБ. К участию в исследовании допускались пациенты по меньшей мере с двумя типичными симптомами ГЭРБ (изжога, отрыжка, боль за грудиной, кислый вкус во рту) в течение минимум трех месяцев. Кроме того, симптомы должны были наблюдаться как минимум три дня в неделю в течение месяца, предшествовавшего скрининговому визиту. По результатам скринингового визита было отобрано 154 пациента с НЭРБ, получавших ИПП, после чего следовал 15-дневный «период вымывания», в течение которого пациенты не получали ИПП. В день рандомизации 76 пациентов были распределены в группу Альфазокса, 78 пациентов – в группу плацебо, назначенные в дополнение к стандартной терапии ИПП. Частоту возникновения и выраженность (по четырехбалльной шкале Лайкерта) симптомов (изжога, боль за грудиной, отрыжка кислым, кислый вкус во рту) определяли с помощью опросника RDQ (шкала оценки рефлюксной болезни). Исследователи также проводили общую оценку выраженности симптомов ГЭРБ. В качестве первичной конечной точки оценивали долю пациентов, у которых на момент последнего посещения

отмечалось уменьшение общей оценки симптомов ГЭРБ минимум на три балла (по опроснику RDQ). Уменьшение общей выраженности симптомов на три балла наблюдалось у значимо большего процента пациентов, получавших Альфазокс, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (52,6 против 32,1%; $p = 0,01$). Уменьшение выраженности симптомов на 50% зарегистрировано у 38,2% пациентов, принимавших Альфазокс. В группе плацебо этот показатель составил 23,1% ($p < 0,042$). Между Альфазоксом и плацебо выявлены значимые различия в отношении процента пациентов, у которых наблюдалось любое уменьшение общей оценки выраженности симптомов на момент последнего посещения (78,9 по сравнению с 56,4%; $p = 0,003$; популяция ИТТ). У пациентов, получавших Альфазокс, на момент последнего посещения зафиксировано вдвое большее уменьшение оценки выраженности симптомов по сравнению с группой плацебо ($-3,1 \pm 3,1$ по сравнению с $-1,5 \pm 3,0$; $p = 0,002$; популяция ИТТ). Кроме того, у пациентов, получавших Альфазокс, отмечалось значимое уменьшение количества дней с наличием симптомов по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($-6,07$ и $-3,96$; $p = 0,0059$; популяция ИТТ). Результаты оценки качества жизни пациентов (опросник SF-36) показали статистически значимое преимущество Альфазокса с точки зрения общего состояния здоровья (различия между скорректированными средними значениями в группах Альфазокса и плацебо: $-4,8006$; 95%-ный доверительный ин-

тервал (ДИ) $-8,4409$ – $-1,1603$; $p = 0,0101$) и социального функционирования (различия между скорректированными средними значениями в группах Альфазокса и плацебо: $-5,2620$; 95% ДИ $-9,7049$ – $-0,8190$; $p = 0,0206$; популяция ИТТ) [50].

■ ■ ■

Одна из причин неэффективности ИПП у больных ГЭРБ – сохранение микроскопических изменений слизистой оболочки, вызванных слабокислым рефлюксом [51], пепсином или другими компонентами рефлюктата [52] при повреждении ее целостности [53]. Опубликованные данные демонстрируют преимущества комбинированной терапии с добавлением к ИПП препаратов с другим механизмом действия. В этом качестве может применяться Альфазокс, усиливающий защиту слизистой оболочки пищевода. Альфазокс может быть эффективен у пациентов с эрозивной болезнью, поскольку его защитные и восстановительные свойства способствуют заживлению очагов поражения слизистой оболочки пищевода. Данный препарат вряд ли является альтернативой ИПП, однако в комбинации с ИПП может повышать эффективность терапии как для надежного симптоматического ответа, так и для предотвращения эскалации дозы ИПП, снижая частоту случаев неэффективности лечения. ●

В Европе Альфазокс зарегистрирован под торговым названием Esoxx.

Клинические исследования, упомянутые в данной статье, проводились с использованием Esoxx.

Литература

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. № 6. P. 871–880.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
3. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.



4. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
5. Hopwood D., Bateson M.C., Milne G. et al. Effects of bile acids and hydrogen ion on the fine structure of oesophageal epithelium // *Gut.* 1981. Vol. 22. № 4. P. 306–311.
6. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // *Gut.* 2001. Vol. 49. № 3. P. 359–363.
7. Caviglia R., Ribolsi M., Maggiano N. et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 3. P. 543–548.
8. Zentilin P., Savarino V., Mastracci L. et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 10. P. 2299–2306.
9. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L. et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn // *J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 48. № 4. P. 473–482.
10. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. Suppl. 1. P. 48–54.
11. Bardhan K.D., Strugala V., Dettmar P.W. Reflux revisited: advancing the role of pepsin // *Int. J. Otolaryngol.* 2012.
12. Hopwood D., Logan K.R., Coghill G. et al. Histochemical studies of mucosubstances and lipids in normal human oesophageal epithelium // *Histochem. J.* 1977. Vol. 9. № 2. P. 153–161.
13. Hopwood D., Milne G., Logan K.R. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis // *J. Pathol.* 1979. Vol. 129. № 4. P. 161–167.
14. Li Y.W., Sifrim D., Xie C. et al. Relationship between salivary pepsin concentration and esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 23. № 4. P. 517–525.
15. Calabrese C., Fabbri A., Bortolotti M. et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. № 5. P. 525–532.
16. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M. et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 5. P. 629–636.
17. Tobey N.A., Carson J.L., Alkief R.A. et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111. № 5. P. 1200–1205.
18. Neumann H., Monkemuller K., Fry L.C. et al. Intercellular space volume is mainly increased in the basal layer of esophageal squamous epithelium in patients with GERD // *Dig. Dis. Sci.* 2011. Vol. 56. № 5. P. 1404–1411.
19. Cui R., Zhang H., Zhou L. et al. Diagnostic value of dilated intercellular space and histopathologic scores in gastroesophageal reflux disease // *Dis. Esophagus.* 2015. Vol. 28. № 6. P. 530–537.
20. Villanacci V., Grigolato P.G., Cestari R. et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy // *Digestion.* 2001. Vol. 64. № 1. P. 1–8.
21. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. и др. Больной с изжогой: тактика врача общей практики // *Лечащий врач.* 2009. № 7. С. 5–9.
22. Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A. et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 4. CD002095.
23. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
24. Tack J., Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease – part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. Suppl. 1. P. 28–34.
25. Katz P.O., Scheiman J.M., Barkun A.N. Review article: acid-related disease – what are the unmet clinical needs? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. Suppl. 2. P. 9–22.
26. Gupta N., Inadomi J.M., Sharma P. Perception about gastroesophageal reflux disease (GERD) and its impact on daily life in the general population: results from a large population based AGA survey // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. P. S411.
27. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 9. С. 3–8.
28. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 3. P. 308–328.
29. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2 (138). С. 3–21.
30. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. P. 23–39.
31. Tang M., Dettmar P., Batchelor H. Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 292. № 1–2. P. 169–177.
32. Gaffney J., Matou-Nasri S., Grau-Olivares M., Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan // *Mol. BioSyst.* 2010. Vol. 6. № 3. P. 437–443.

гастроэнтерология



33. Volpi N., Schiller J., Stern R., Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan // *Curr. Med. Chem.* 2009. Vol. 16. № 14. P. 1718–1745.
34. Nolan A., Baillie C., Badminton J. et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration // *J. Oral. Pathol. Med.* 2006. Vol. 35. № 8. P. 461–465.
35. Kapoor P., Sachdeva S., Sachdeva S. Topical hyaluronic acid in the management of oral ulcers // *Indian J. Dermatol.* 2011. Vol. 56. № 3. P. 300–302.
36. Ialenti A., Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation // *Agents Actions.* 1994. Vol. 43. № 1–2. P. 44–47.
37. Lauder R.M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems // *Complement. Ther. Med.* 2009. Vol. 17. № 1. P. 56–62.
38. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule // *Inflammopharmacology.* 2011. Vol. 19. № 6. P. 299–306.
39. Du Souich P., Garcia A.G., Verges J., Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate // *J. Cell. Mol. Med.* 2009. Vol. 13. № 8A. P. 1451–1463.
40. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Chondroitin sulphate: antioxidant properties and beneficial effects // *Mini Rev. Med. Chem.* 2006. Vol. 6. № 12. P. 1311–1320.
41. Bonfils S., Dubrasquet M., Lambling A. The inhibition of peptic proteolysis by various polysaccharides // *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* 1960. Vol. 5. P. 71–74.
42. Galzigna L., Previeroletti M.A. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin // *Gazz. Med. Ital.* 1965. Vol. 124. P. 65–67.
43. Lenzi G., Rapino P., Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate // *Minerva Med.* 1963. Vol. 54. P. 3421–3424.
44. Baldini E., Tincani G.P. Treatment of gastroduodenal ulcer with sodium chondroitin sulfate // *Minerva Gastroenterol.* 1963. Vol. 9. P. 25–29.
45. Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F., Chaumeil J.C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics // *Pharm. Res.* 2006. Vol. 23. № 12. P. 2709–2728.
46. Ramya Dev D., Sandhya P., Vedha Hari B.N. Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy // *J. Pharm. Sci. Res.* 2013. Vol. 5. P. 159–165.
47. Di Simone M.P., Baldi F., Vasina V. et al. Barrier effect of Esoxx(®) on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. P. 103–107.
48. Palmieri B., Corbascio D., Capone S. et al. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect // *Trends Med.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 219–222.
49. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. № 24. P. 3272–3278.
50. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 45. № 5. P. 631–642.
51. Farre R., Fornari F., Blondeau K. et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus // *Gut.* 2010. Vol. 59. № 2. P. 164–169.
52. Farre R., Blondeau K., Clement D. et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique // *Gut.* 2011. Vol. 60. № 7. P. 885–892.
53. Farre R. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? // *Neurogastroenterol. Motil.* 2013. Vol. 25. № 10. P. 783–799.

The New Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: the Protection of the Esophageal Mucosa

Yu.V. Embutnieks, MD, PhD, E.R. Valitova, PhD, D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Dmitry S. Bordin, dbordin@mail.ru

Dilated intercellular spaces can be found in all patients with GERD and NERD. Therefore, dilated intercellular spaces is considered as a histologic marker of early esophageal mucosa lesions due to reflux. The treatment of patients with GERD is characterized by comprehensive approach, which includes reduction of damaging effect of reflux on esophageal mucosa, improvement of esophageal clearance and enhancement of esophageal mucosa defence. In patients with refractory GERD insufficient symptom relief can be associated with microscopic injury, caused by weakly acid reflux, pepsin and other kind of reflux on esophageal mucosa. New smart approach is a combination of traditional reflux suppression therapy and strengthening the mucosa protection.

Key words: GERD pathogenesis, intercellular spaces, hyaluronic acid, chondroitin sulfate, poloxamer 407



**РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**XXXI Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием**

**«PANCREAS 2019. КАК СОХРАНИТЬ ЖИЗНЬ
БОЛЬНЫМ С ПАТОЛОГИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ»**

6 июня 2019 года

**Москва, гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»
ул. Русаковская, д. 24 (ст. м. «Сокольники»)**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) совместно с Профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «гастроэнтерология» и Клиникой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко – сертифицированным центром Европейского совета по гастроэнтерологии, гепатологии приглашают вас 6 июня 2019 г. принять участие в работе очередной Всероссийской научно-практической монотематической конференции **«Pancreas 2019. Как сохранить жизнь больным с патологией поджелудочной железы»**.

Конференция проводится под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава России, президента РГА, академика РАН Владимира Трофимовича Ивашкина.

УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ СВОБОДНОЕ



Полиморбидность дивертикулярной болезни толстой кишки – фактор, определяющий терапию

В.М. Махов, д.м.н., проф., Л.В. Ромасенко, д.м.н., проф.,
А.С. Панферов, к.м.н., Ю.А. Доронина, А.А. Балахонов

Адрес для переписки: Валерий Михайлович Махов, makhov-dok@mail.ru

Для цитирования: Махов В.М., Ромасенко Л.В., Панферов А.С. и др. Полиморбидность дивертикулярной болезни толстой кишки – фактор, определяющий терапию // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 24–28.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-24-28

В развитии дивертикулярной болезни толстой кишки определенную роль играют ожирение, возраст и рацион питания. Нередки случаи полиморбидности – сочетания дивертикулярной болезни толстой кишки с желчнокаменной болезнью, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденогастральным рефлюксом и психическими девиациями. В статье рассматривается место урсодезоксихолевой кислоты в схеме лечения полиморбидного пациента с сочетанием различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как желчнокаменная и дивертикулярная болезнь, и возможности такой терапии в снижении полипрагмазии.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, полиморбидность, триада Сейнта, урсодезоксихолевая кислота

Дивертикул – грыжевое выпячивание полого органа. Чаще в медицинской практике дивертикулы выявляют в толстой кишке (ТК). Наличие в ТК одного и более дивертикулов означает дивертикулез ободочной кишки (ДОК). Согласно рентгеноконтрастным исследованиям ТК, ДОК обнаруживается у 15,75% всех обследованных и 70,2% общего количества пациентов с диагностированной органической патологией ТК [1]. Эти анатомические

дефекты ТК относятся к приобретенным дивертикулам. По строению они ложные, поскольку в их стенке отсутствуют мышечные волокна и подслизистый слой, а по механизму образования – пульсионные, то есть образовавшиеся в результате продолжительного внутрикишечного повышенного давления на стенку кишки. Предполагается, что главным фактором развития ДОК является низкое содержание растительной клетчатки в пищевом рацио-

не. Дефицит клетчатки приводит к уменьшению объема кала, повышению его плотности и запорам, избыточному бактериальному росту, изменению эластического состояния стенки кишки, дисфункции ее рецепторного аппарата и интрамуральных ганглиев. Как следствие – хаотизация моторики и повышение внутрикишечного давления.

Роль питания подтверждается результатами наблюдения за лицами, придерживавшимися вегетарианской диеты. У них намного реже регистрируется и дивертикулез, и осложнения дивертикулярной болезни.

Обсуждается роль ожирения, главным образом абдоминального, висцерального, в генезе ДОК. Из-за сложностей проведения инструментальной диагностики и ее высокой стоимости данные о распространенности ДОК в популяции недостаточно надежные. Однако очевидно, что частота выявления ДОК возрастает с увеличением возраста пациентов. Так, среди лиц от 40 до 50 лет ДОК диагностируется в 5–10% случаев, среди пациентов старше 80 лет – в 65% [2].



Помимо указанных факторов развития ДОК существуют факторы, влияние которых на формирование и осложнения ДОК возможно, но не доказано. Речь идет об употреблении в пищу красного мяса, орехов, курении, злоупотреблении алкоголем.

В отличие от ДОК – понятия скорее анатомического – дивертикулярную болезнь толстой кишки (ДБТК) определяют как заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями воспалительного процесса в дивертикуле и его потенциальными осложнениями [2]. При этом следует иметь в виду, что существует большая группа пациентов без клинических признаков воспаления, но с разнообразными функциональными нарушениями. Примерно у 80% пациентов ДОК протекает без осложнений [3].

Под пристальным вниманием врачей-терапевтов и главным образом хирургов находятся прежде всего пациенты с ДОК с осложнениями: кровотечением, последствиями воспаления дивертикула – перидивертикулитом, абсцессом, перфорацией, свищом, перитонитом, то есть с ДБТК.

Целесообразным считается деление ДБТК на следующие формы [4]:

- ✓ бессимптомную (дивертикулез, дивертикулы толстой кишки без клинических проявлений);
- ✓ неосложненную с клиническими проявлениями (клинически выраженный дивертикулез);
- ✓ осложненную (с воспалением и другими осложнениями, обусловленными дивертикулами).

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России (2016) предусмотрено, что лечение пациентов с ДБТК (клинически выраженным дивертикулезом) не отличается от лечения синдрома раздраженного кишечника, проводится в течение длительного периода с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков.

Даже в отсутствие эндоскопических и ультрасонографических

признаков дивертикулита и сегментарного колита у пациентов может возникать боль по ходу толстой кишки, чаще в левой подвздошной области, боль, ассоциированная с актом дефекации. Пациенты могут предъявлять жалобы на вздутие живота и многие другие жалобы, затрагивающие в диагностическом поиске печень, желчный пузырь, желудок и пищевод.

Клинические проявления, обусловленные воспалением дивертикулов и последующим осложнением, отсутствуют у 80% пациентов с ДОК. Тем не менее дивертикулярная болезнь прочно входит в пятерку заболеваний желудочно-кишечного тракта, в отношении которых прямые и косвенные затраты ложатся тяжелым экономическим бременем на общество [1]. Нередко ДБТК становится одной из нескольких сопутствующих патологий полиморбидного пациента. Особенно это касается лиц старше 60 лет. Так, среднее количество сопутствующих заболеваний в указанном возрастном периоде при желчнокаменной болезни (ЖКБ) – $6,03 \pm 2,1$, при хроническом панкреатите и гастрите – $6,5 \pm 2,9$ и $5,8 \pm 2,7$ соответственно [5].

С какой патологией чаще всего существует ДБТК в рамках полиморбидности?

Метаанализ шести проспективных исследований с участием более 1,5 млн пациентов (28 915 случаев дивертикулеза) продемонстрировал линейную зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и риском возникновения ДБТК. Увеличение ИМТ с 20 кг/м² на каждые пять единиц сопровождается ростом относительного риска развития ДБТК на 28%, достигая двух-трехкратного увеличения у лиц с ожирением. Показано также, что физическая активность снижает риск дивертикулеза и дивертикулита на 24 и 26% соответственно [6].

В отличие от пациентов контрольной группы у пациентов с ДБТК регистрируется повышенное содержание общего, висцерального и подкожного жира [7].

Площадь висцерального жира у больных с левосторонним дивертикулитом выше, чем у пациентов с дивертикулезом [8]. Среди пациентов, подвергшихся экстренному хирургическому вмешательству по поводу дивертикулита, по данным компьютерной томографии, достоверно выше соотношение висцерального и подкожного жира. Вероятно, более интенсивная продукция лептина и других провоспалительных интерлейкинов висцеральным жиром у пациентов с висцеральным ожирением может способствовать более тяжелому течению ДБТК [9].

В 1940 г. Ch.F. Saint отмечал сочетание ДБТК, ЖКБ и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) у пожилых лиц, преимущественно женщин. В 1948 г. С.J.V. Muller проанализировал причины одномоментного сосуществования этих нозологических единиц. В качестве предрасполагающих факторов он выделил врожденную анатомическую слабость соединительной ткани, беременность в анамнезе, запор и старческое истощение мышц и фасций. Последний фактор говорит о том, что такое сочетание свойственно именно пожилым людям [10]. Обсуждаемый медицинский феномен был назван триадой Сейнта.

Подобные сочетания изучаются и сегодня. Результаты обследования 579 пациентов с ДБТК показали, что в 17,96% ДОК сочетается с ЖКБ. Триада Сейнта выявлена у 15 (2,59%) пациентов [1]. В клиническом исследовании с участием 637 518 больных пациенты с ДБТК и ЖКБ чаще имели ГПОД или другую грыжу. К факторам риска триады Сейнта отнесены грыжи различной локализации, системные поражения соединительной ткани, сахарный диабет, старение, хроническая обструктивная болезнь легких. Маркером является и аневризма аорты [11].

На сочетание ГПОД и ЖКБ особое внимание обращают хирурги, обсуждая возможности и риски одномоментного хирургического лечения, то есть симультанных операций [12].

гастроэнтерология



Для определения факторов полиморбидности и коморбидности мы провели исследование с участием 110 пациентов с ДБТК (76,4% женщин, 23,6% мужчин). Распределение по возрасту было следующим: 43 (39,1%) пациента старше 70 лет, 44 (40,0%) – от 61 до 70 лет, 23 (20,9%) – от 51 до 60 лет. Согласно анализу системной полиморбидности, ЖКБ диагностирована у 46 (41,8%) больных, из них у 26 в анамнезе имела место холецистэктомия по поводу ЖКБ, у 11 – ЖКБ, безболевого форма, у семи – холестероз желчного пузыря, у двух – билиарный сладж. Эзофагогастродуоденоскопия и полипозиционное рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка позволили диагностировать ГПОД в 26 (23,6%) случаях. Триада Сейнта (классический вариант) оформлена как диагноз у 12 (10,9%) пациентов – наибольший показатель среди проанализированных публикаций.

Психический статус пациента признан важнейшим фактором, во многом влияющим на общее состояние, а также на результаты лечения, прогноз, качество жизни. Крайне важно своевременное выявление депрессивных расстройств. Депрессия способна увеличивать риск негативного прогноза прежде всего за счет изменения поведения (отказ от инвазивных вмешательств, пренебрежение лекарственными средствами и диетой и др.).

Все обследованные пациенты с их согласия получили консультацию психиатра. Преобладали ипохондрические страхи запора, интоксикации вследствие запора, канцерофобические переживания, нарушения сна, трудности общения с окружающими. Тревожно-депрессивное и ипохондрическое расстройство отмечалось у 33,3% пациентов, депрессивное – у 13,7%, тревожно-фобическое – у 26,4%. Во всех этих случаях перед консультантом-психиатром стояла задача оказать психотерапевтическую поддержку и медикаментозную помощь для адекватной адаптации пациентов к ситуации, связанной с бо-

лезнью. В ряде случаев психиатр стал связующим звеном между пациентом и врачом-гастроэнтерологом.

Мы обратили внимание на то, что более чем у 2/3 обследованных больных была повышена масса тела. Нормальная масса тела наблюдалась у 28 (27,4%) пациентов, избыточная – у 57 (55,8%), ожирение первой степени – у 14 (13,7%), ожирение второй степени – у трех (2,9%) пациентов. По мере увеличения ИМТ отмечалось усиление болевого синдрома, усугубление запора, нарастание тяжести психических нарушений.

Трудно оценить удельный вес каждого элемента полиморбидности. Однако очевидно, что особенно важен фактор ожирения. Вероятность наличия ГЭРБ при ИМТ от 25 до 30 кг/м² увеличивается в два раза, при ИМТ свыше 30 кг/м² – в три раза [13].

При ожирении в клинической картине ГЭРБ преобладают диспепсия (отрыжка, горечь во рту, тошнота), щелочной рефлюкс в пищевод, замедленная эвакуация из желудка, отсутствует изжога (2/3 больных) [14].

Частое сосуществование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ЖКБ обусловлено общими звеньями патогенеза. Анализ национального госпитального регистра США (7 800 440 историй болезни) показал, что ЖКБ при НАЖБП встречается в 3,5 раза чаще, чем при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта [15]. У обследованных нами пациентов ДБТК протекала с сопутствующим ожирением. Соотнесение с критериями позволило поставить диагноз НАЖБП 53 больным. Однако следует учитывать, что, хотя уровень употребления алкоголя у пациентов с хроническими заболеваниями не отличается от такового в популяции, среди пациентов с психическими заболеваниями наблюдается большая склонность к употреблению алкоголя в опасных количествах [16].

Целенаправленно изучая особенности употребления алкоголя лицами старше 70 лет, французские ученые пришли к выводу, что

более половины людей данной возрастной категории регулярно употребляют алкоголь [17].

Российские пациенты более старших возрастных групп предпочитают водку менее крепким спиртным напиткам (пиву, шампанскому, сухому вину) [18].

Учитывая особенности психического статуса пациентов с ДБТК, можно предположить, что, не будучи в сфере внимания психиатра, без специализированной терапии, пациенты могли употреблять алкоголь, не афишируя это.

Таким образом, ДБТК часто является одним из элементов полиморбидной патологии, включающей такие заболевания, как ожирение и НАЖБП, патологию желчевыводящих путей (все стадии ЖКБ, дисфункцию сфинктера Одди, дисформию желчного пузыря), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), ГПОД. При этом вне желудочно-кишечного тракта могут одновременно присутствовать психические нарушения и, вероятно, сердечно-сосудистые заболевания [1].

Лечение ДБТК и профилактика осложнений предполагают:

- изменение рациона питания (увеличение количества пищевых волокон до 25–26 г в день – пшеничные отруби 20–37 г в сутки);
- облегчение болевого синдрома – прием спазмолитиков;
- коррекцию микрофлоры кишечника (рифаксимин, месалазин);
- уменьшение избыточной массы тела;
- нормализацию психического статуса.

Кроме того, необходима терапия полиморбидных состояний, таких как ГЭРБ, ГПОД, дисфункции сфинктера Одди, ЖКБ.

Исходя из сказанного, для рассматриваемой категории пациентов актуально наличие в схеме лечения препарата с мультимодальным действием. В этой связи целесообразно обратить внимание на механизмы действия и области применения УДХК.

УДХК обладает широким спектром терапевтических возмож-



ностей – от медикаментозного литолиза до сервисной гепатопротекции. Клиническое применение препаратов УДХК обеспечивает антифибротический, антихолестатический, холеретический, гипохолестеринемический, стимулирующий гепатобилиарную секрецию, иммуномодулирующий, антиапоптотический эффекты. Многочисленные точки приложения УДХК определяют разнообразие нозологических форм, при которых это вещество находит свое применение. УДХК уменьшает синтез холестерина в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе.

УДХК успешно используется при рефлюкс-гастрите [19], функциональных расстройствах билиарного тракта [20] и билиарном сладже [21].

Данные литературы [22] подтверждают эффективность применения УДХК при НАЖБП.

В методических рекомендациях Минздрава России (2014) предусмотрена схема, сочетающая в себе прием УДХК и статинов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени [23].

Сегодня УДХК активно используется в терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. С расширением когорты пациентов, которым показаны препараты на ее основе, и углублением понимания сути полиморбидности актуальной становится

проблема выбора препарата на основе УДХК, отвечающего современным требованиям к качеству и эффективности. Поскольку качество субстанции препарата УДХК служит определяющим фактором его эффективности, внимания клиницистов заслуживает латвийский препарат Гринтерол (производитель субстанции УДХК и лекарственного препарата Гринтерол АО «Гриндекс»), активно применяемый в России с 2015 г. Отличительной особенностью производства данного препарата является полный цикл создания – от работы с экологически чистой желчью крупного рогатого скота и получения хелевой кислоты до создания субстанции УДХК, ее микронизирования и наполнения капсул. Такой цикл гарантирует тщательный контроль качества на всех этапах производства и соответствие высочайшим требованиям европейских стандартов.

Гринтерол, зарегистрированный в 22 странах, в том числе в России, Великобритании, Австралии, 11 странах Евросоюза, имеет сертификат соответствия Европейской фармакопее.

Препарат успешно применяется при НАЖБП, билиарном сладже [24], алкогольно-ассоциированных состояниях [25], билиарном рефлюкс-эзофагите [26], дискинезии желчевыводящих путей [27]. Хороший эффект Гринтерола зарегистрирован в наблюдательном исследовании с участием 30 пациентов с хроническим рефлюкс-гастритом. Больные

получали УДХК (Гринтерол) в средних терапевтических дозах. У 70% больных, получавших Гринтерол, снизились явления дуоденогастрального рефлюкса (по примеси желчи), что сопровождалось заметным уменьшением явлений гастрита в антральном отделе желудка (у 20 больных воспаление полностью купировано, у десяти перешло в очаговую форму). Клинические проявления также претерпели изменения. У 92% пациентов исчезли боли, у 8% снизилась их интенсивность, изжога, тошнота, отрыжка, практически не беспокоило вздутие живота [26].

Многоцентровое проспективное наблюдательное неинтервенционное исследование с участием 10 213 пациентов из 25 городов РФ продемонстрировало высокую эффективность и безопасность Гринтерола. На фоне применения препарата у пациентов с НАЖБП, циррозом печени, вирусным и алкогольным гепатитом, холециститом, билиарным сладжем наблюдались позитивная динамика лабораторных показателей и значительное уменьшение боли и тяжести в правом подреберье и желчной диспепсии, нормализация стула [28].

Таким образом, плейотропное действие УДХК, подтвержденное результатами многочисленных исследований, позволяет рассчитывать на повышение эффективности терапии пациента с сочетанием нескольких заболеваний желудочно-кишечного тракта. ☉

гастроэнтерология

Литература

1. Левченко С.В., Лазебник Л.Б., Потапова В.Б., Rogozina В.А. Клинико-морфологические варианты дивертикулярной болезни толстой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 3. С. 23–30.
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 1. С. 65–80; <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80>.
3. Carabotti M., Annibale B. Treatment of diverticular disease: an update on latest evidence and clinical implications // *Drugs Context*. 2018. Vol. 7. ID 212526.
4. Сабельникова Е.А. Актуальные вопросы лечения и профилактики дивертикулярной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 16. Гастроэнтерология. № 2. С. 38–43.
5. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003.
6. Aune D., Sen A., Leitzmann M.F. et al. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Eur. J. Nutr.* 2017. Vol. 56. № 8. P. 2423–2438.
7. Lee S.P., Ahn Y.W., Lee O.Y., Lee K.N. The relationship between colonic diverticulosis and abdominal visceral



- and subcutaneous fat accumulation measured by abdominal CT scan // Turk. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 25. № 2. P. 192–197.
8. Yamada E., Ohkubo H., Higurashi T. et al. Visceral obesity as a risk factor for left-sided diverticulitis in Japan: a multicenter retrospective study // Gut Liver. 2013. Vol. 7. № 5. P. 532–538.
 9. Docimo S.Jr., Lee Y., Chatani P. et al. Visceral to subcutaneous fat ratio predicts acuity of diverticulitis // Surg. Endosc. 2017. Vol. 31. № 7. P. 2808–2812.
 10. Muller C.J.B. Hiatus hernia, diverticula and gall stones: Saint's triad // South African Medical Journal. 1948. Vol. 22. № 11. P. 376–382.
 11. Hauer-Jensen M., Bursac Z., Read R.C. Is herniosis the single etiology of Saint's triad? // Hernia. 2009. Vol. 13. № 1. P. 29–34.
 12. Черноусов А., Хоробрых Т., Ветшев Ф., Мелентьев А. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, сочетанной с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы // Врач. 2012. № 10. С. 2–7.
 13. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать? // Медицинский алфавит. 2017. Т. 3. № 27. С. 5–10.
 14. Звенигородская Л.А., Лычкова А.Э., Шинкин М.В., Пузиков А.М. Нарушения моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта с развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при абдоминальном ожирении // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 6 (154). С. 22–28.
 15. Reddy S.K., Zhan M., Alexander H.R., El-Kamary S.S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 45. P. 8301–8311.
 16. Pham T.T.L., Callinan S., Livingston M. Patterns of alcohol consumption among people with major chronic diseases // Aust. J. Prim. Health. 2019. Vol. 25. № 2. P. 163–167.
 17. Michel L., Conq E., Combs E. et al. Alcohol use by people in their seventies is not an exception: a preliminary prospective study // Br. J. Community Nurs. 2019. Vol. 24. № 3. P. 128–133.
 18. Yormirzoev M., Gabrielyan G. Factors associated with alcoholic beverages consumption in Russia: a discrete choice model // J. Agricultural. Food Industrial Organization. 2016.
 19. Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашкин В.Т. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 1. С. 86–93.
 20. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта // Лечащий врач. 2013. № 4. С. 52–60.
 21. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Еременко О.А. и др. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни: возможности терапии и профилактики // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 65–69.
 22. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017. № 3 (13). С. 6–23.
 23. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации / под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М., 2014; <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
 24. Махов В.М., Узрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 112–116.
 25. Верткин А.Л., Торубаров С.Ф. Алкоголь-ассоциированные состояния в клинике внутренних болезней. Определение, диагностика, тактика ведения // Амбулаторный прием. 2017. Т. 3. № 1. С. 57–62.
 26. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Скибина Ю.С. Некоторые подходы к лечению больных хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом // Медицинский алфавит. 2017. Т. 2. № 19. С. 28–31.
 27. Полунина Т.Е. Дискинезия желчевыводящих путей. Римский консенсус IV // Терапия. 2017. № 6 (6). С. 100–112.
 28. Орешко Л.С., Махов В.М., Балахонов А.А. Влияние терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты Гринтерол® на клинико-биохимические параметры больных с гепатобилиарной патологией. Результаты наблюдательного исследования в 2016–2017 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 6 (154). С. 150–159.

The Polymorbidity of Diverticular Disease of the Colon – Factor Determining Therapy

V.M. Makhov, MD, PhD, Prof., L.V. Romasenko, MD, PhD, Prof., A.S. Panfyorov, PhD, Yu.A. Doronina, A.A. Balakhonov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Valery M. Makhov, makhov-dok@mail.ru

Obesity, age and the diet play a certain role in the development of diverticular colon disease. Cases of polymorbidity are rather often – the combination of diverticular colon disease with cholelithiasis, hiatal hernia, duodenogastric reflux and mental deviations. The article discusses the place of ursodeoxycholic acid in the treatment scheme of diverticular disease and the possibilities of this therapy in the reduction of polypharmacy.

Key words: diverticular disease of the colon, polymorbidity, triad of Saint, ursodeoxycholic acid

Заболевания печени?
Выход есть!



ГРИНТЕРОЛ®

Урсодезоксихолевая кислота

Базовая терапия холестаза, литолиз
и сервисная гепатопротекция

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Регистрационный номер: ЛП – 002649 от 08.10.2014 г. Торговое название: ГРИНТЕРОЛ® МНН: урсодезоксихолевая кислота. Лекарственная форма/состав: капсулы, одна капсула содержит урсодезоксихолевой кислоты 250 мг. Показания: растворение мелких и средних холестериновых камней при функционирующем желчном пузыре; билиарный рефлюкс-гастрит; первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации; хронические гепатиты различного генеза; первичный склерозирующий холангит; муковисцидоз; неалкогольный стеатогепатит; алкогольная болезнь печени; дискинезия желчевыводящих путей. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; рентгеноположительные желчные камни; нефункционирующий желчный пузырь; острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника; цирроз печени в стадии декомпенсации; выраженная печеночная и/или почечная недостаточность; панкреатит; детский возраст до 3-х лет.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Гринтерол®
© Grindex, 2019



Добро
пожаловать на
cholestazu.net

Grindex



Влияние заместительной ферментной терапии на течение хронического панкреатита и рака поджелудочной железы

Е.А. Дубцова, д.м.н.¹, М.А. Кирюкова¹, К.А. Никольская, к.м.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2}

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

Для цитирования: Дубцова Е.А., Кирюкова М.А., Никольская К.А., Бордин Д.С. Влияние заместительной ферментной терапии на течение хронического панкреатита и рака поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-30-34

В статье представлены современные данные об эффективности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) у больных хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (РПЖ). Дефицит поступающих в просвет двенадцатиперстной кишки пищеварительных ферментов при экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ) приводит к мальабсорбции и мальдигестии, что ухудшает нутритивный статус пациентов. Патогенетическим лечением данного состояния является ЗФТ.

На фоне ЗФТ у пациентов с ЭНПЖ, вызванной ХП и РПЖ, улучшаются всасывание белков и жиров и сывороточные показатели нутритивного статуса, качество жизни, увеличивается масса тела, снижается риск развития остеопороза и остеопоротических переломов, саркопении, сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.

В то же время ЗФТ способствует увеличению выживаемости и снижению выраженности гастроинтестинальной симптоматики, особенно в раннем послеоперационном периоде, у пациентов после операций на поджелудочной железе. ЗФТ представляет собой базовую терапию ЭНПЖ, применение которой до и после оперативного лечения по поводу ХП и РПЖ эффективно и безопасно, что доказано результатами многочисленных исследований и рекомендовано международными консенсусными соглашениями.

Ключевые слова: мальдигестия, заместительная ферментная терапия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы

Поджелудочная железа (ПЖ) – ключевой орган желудочно-кишечного тракта, делающий возможным за счет выработки ферментов и гормонов переваривание пищи и усвоение макро- и микроэлементов организмом человека. Как правило, при прогрессировании заболеваний [1, 2] ПЖ развивается недостаточность ее экзо- и эндокринной функций [3]. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) определяется как снижение активности панкреатических ферментов, особенно липазы, в просвете двенадцатиперстной кишки (ДПК) ниже уровня, необходимого для нормального процесса пищеварения [4]. Выделяют первичную и вторичную ЭНПЖ. Первичная характеризуется снижением синтеза ферментов ПЖ, что иногда наблюдается при врожденных заболеваниях, например муковисцидозе, синдроме Швахмана – Даймонда, Йохансона – Близарда, или утрате ацинарной ткани в течение жизни, например после острого панкреатита [5], при хроническом панкреатите (ХП) [6] и раке поджелудочной

железы (РПЖ) [7], а также после резекций ПЖ. Вторичная экзокринная недостаточность является следствием анатомических изменений после оперативных вмешательств на других органах брюшной полости, например после резекций желудка, участков кишки и бариатрических операций [8], либо нарушения активации/деактивации панкреатических ферментов [9] на фоне сопутствующей патологии. Согласно панъевропейским [10] и отечественным [11] рекомендациям по диагностике и лечению хронического панкреатита, для выявления ЭНПЖ проводится оценка клинических проявлений мальдигестии, параметров нутритивного статуса и неинвазивное исследование, позволяющее определить функцию ПЖ. Золотым стандартом исследования ЭНПЖ является установление коэффициента абсорбции жира. Данный тест требует сбора кала за 72 часа, в течение которых пациент соблюдает стандартную диету с содержанием 100 г жиров. Однако данный метод трудоемок как для пациентов, так и для медицинского персонала и в клинической практике используется редко. Оптимальным методом определения функции ПЖ в России и за рубежом считается исследование уровня фекальной эластазы 1 с помощью иммуноферментного анализа со специфическими антителами [11, 12]. Существует альтернативный вариант в виде дыхательного теста с ^{13}C -мечеными триглицеридами, однако в России он пока не используется. Как известно, клинически ЭНПЖ манифестирует только при снижении до 10% и менее от необходимого количества ферментов, секреторируемых в просвет ДПК, для нормального переваривания пищи [13]. Такое снижение ферментной активности ПЖ приводит к синдрому недостаточности пищеварения, или мальдигестии [14], который может сопровождаться абдоминальным болевым синдромом, стеатореей и снижением массы

тела [15]. В свою очередь мальдигестия приводит к мальнутриции [16, 17] и снижению показателей нутритивного статуса: гемоглобина, абсолютного числа лимфоцитов [18], холестерина, альбумина, преальбумина [7], ретинол-связывающего белка, трансферрина, жирорастворимых витаминов, кальция, цинка и магния [19]. Результаты многочисленных исследований показали, что данные состояния и дефицит макро- и микронутриентов [20] не только ухудшают качество жизни, но и повышают риск развития остеопороза и остеопоротических переломов [21], саркопении [22], сердечно-сосудистых [23] и инфекционных [24] осложнений. Доказано также, что при ХП ЭНПЖ – независимый фактор, ассоциированный с повышенным риском смерти [25]. Панкреатическая мальдигестия и мальабсорбция наряду с первичным дефицитом нутриентов и гиперметаболизмом являются главными причинами нарушений нутритивного статуса [15, 26]. Патогенетическим лечением данного состояния является заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Эта позиция нашла отражение в ряде зарубежных [10, 27–29] и российских [11, 12, 17, 19] консенсусов. Первое место среди причин развития ЭНПЖ занимает ХП [12]. Систематический обзор и метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности ЗФТ [30] показал, что у пациентов с ХП на ЗФТ улучшалось всасывание белков и жиров, что выражалось в повышении коэффициента абсорбции жира и азота по сравнению с плацебо и исходными данными, а также в стойком снижении фекальной экскреции жира и азота, объема каловых масс и выраженности гастроинтестинальных симптомов. Несмотря на то что исследования, вошедшие в анализ, продолжались не более двух месяцев, два открытых дополнительных исследования – до года [31, 32] проде-

монстрировали повышение уровней сывороточных показателей нутритивного статуса, качества жизни, увеличение массы тела и снижение выраженности гастроинтестинальных симптомов в более отдаленном периоде наблюдения. В одном из них ЗФТ показала удовлетворительный профиль безопасности [31]: всего у четырех (7,8%) пациентов отмечались нежелательные явления, оцененные исследователями как возможно или вероятно связанные с получаемым лечением. С ростом хирургической активности на ПЖ возросло внимание к лечению экзокринной панкреатической недостаточности после оперативных вмешательств [33]. Результаты немецкого исследования 2013 г. [34] с участием 147 пациентов после операций по поводу ХП продемонстрировали, что пациенты, получавшие ЗФТ после оперативного лечения, имели более высокую выживаемость (медиана наблюдения составила 5,3 года), а отсутствие ЗФТ и инсулинопотребный сахарный диабет IIIc на момент выписки стали независимыми и статистически значимыми факторами риска смерти в отдаленном периоде наблюдения. Авторы предположили, что положительный эффект на течение ХП ЗФТ может оказать и в случае субклинической ЭНПЖ. Согласно результатам двойного слепого исследования, опубликованного в 2010 г. [35], ЗФТ эффективна у пациентов после хирургического вмешательства по поводу ХП. На фоне ЗФТ отмечались увеличение коэффициентов абсорбции жира и азота, уменьшение выраженности стеатореи и вздутия, улучшение консистенции стула. В упомянутом открытом дополнительном исследовании [31] у больных с ЭНПЖ вследствие ХП или хирургического лечения ПЖ после шестимесячной ЗФТ достоверно снизилась частота стула ($-1,0 \pm 1,3$ дефекаций в сутки; $p < 0,001$), увеличились масса тела ($2,73 \pm 3,35$ кг; $p < 0,0001$) и ин-



декс массы тела ($0,9 \pm 1,2$ кг/м²; $p < 0,05$). При этом зависимости между дозой получаемой ЗФТ и увеличением веса пациентов по сравнению с исходным не установлено. При сравнении подгрупп пациентов с ХП и после оперативного лечения по поводу ХП клинически и статистически значимых различий в увеличении массы тела и индекса массы тела не выявлено.

В другом РКИ [36] все пациенты четыре недели получали ЗФТ, а после рандомизации в течение еще четырех недель – ЗФТ или плацебо. В группе плацебо коэффициент абсорбции азота снизился более чем на 10%, тогда как в группе ЗФТ он увеличился на 7,4%, что свидетельствовало о положительном клиническом эффекте ЗФТ.

Эффективность ЗФТ показана не только после хирургического лечения ХП, но и после оперативных вмешательств по поводу РПЖ. Частота ЭНПЖ у пациентов с резектабельным РПЖ достаточно высокая и составляет, по данным разных авторов, 46–100%, а после оперативного лечения возрастает до 70–100% [19]. Британское руководство [37] рекомендует применение ЗФТ у пациентов с РПЖ и ЭНПЖ для предотвращения снижения массы тела и улучшения качества жизни.

Единственное международное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ влияния ЗФТ на нутритивный статус пациентов после различных операций по поводу РПЖ было проведено С.М. Seiler и соавт. [38]. По окончании двойного слепого периода (одна неделя) в группе ЗФТ в отличие от группы плацебо статистически достоверно возросли коэффициенты абсорбции жира и азота и уменьшилось количество жира в стуле по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$ для всех). В дополнительном исследовании по завершении открытого периода, длившегося в течение года, уровни коэффициентов абсорбции азота и жира были схожи

с таковыми в конце двойного слепого периода по сравнению с исходными. Кроме того, отмечались уменьшение количества дефекаций в день, массы стула и значимая прибавка массы тела, а выраженность клинических симптомов и отклонений лабораторных показателей нутритивного статуса уменьшились в незначительной степени. Доза ЗФТ (по три капсулы 25 000 Ед липазы с каждым из трех основных приемов пищи и по две капсулы на каждый из двух-трех перекусов) была эффективной, хотя и недостаточной для нормализации абсорбции жира. Авторы обосновали это возможным прогрессированием основного заболевания.

Ученые из Южной Кореи изучали влияние предоперационного нутритивного статуса на результаты оперативного лечения РПЖ [39]. Было показано, что в группе, получавшей ЗФТ, после операции нутритивный статус не изменился у 33% пациентов и улучшился у 41% из 355 пациентов. По сравнению с предоперационными возросли уровни сывороточного трансферрина, альбумина и общего белка.

В настоящее время РПЖ в большинстве случаев диагностируется на нерезектабельной стадии. Еще в 1998 г. было опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включившее 21 пациента с нерезектабельным раком головки ПЖ, обструкцией главного панкреатического протока и стентированным общим желчным протоком [40]. Согласно результатам исследования, по сравнению с плацебо в группе ЗФТ отмечались статистически значимая прибавка в весе ($+1,2$ кг; $p < 0,05$), увеличение абсорбции жира ($+12\%$; $p < 0,05$) и потребления калорий.

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [41] с участием 88 пациентов с ЭНПЖ, получавших химиотерапию первой линии по поводу нерезектабельного РПЖ, пациенты из группы

ЗФТ получали панкреатин в дозе 48 000 Ед на каждый прием пищи в течение восьми недель. Исходные параметры пациентов (нутритивный статус, ЭНПЖ и выраженность клинических симптомов) были схожи между двумя группами, однако в группе ЗФТ уровень преальбумина был статистически значимо выше, а медиана выживаемости составила 19 месяцев по сравнению с 12 месяцами в группе пациентов, не получавших ЗФТ. При этом годовая выживаемость в первой группе (ЗФТ) составила 73%, во второй – 49,4%.

В недавнем исследовании J.E. Domínguez-Muñoz и соавт. [42] в выборке из 160 пациентов с неоперабельным РПЖ имели место аналогичные результаты. Выживаемость пациентов, получавших вместе с химиотерапевтическими препаратами ЗФТ, была статистически достоверно выше, чем у пациентов, не получавших ЗФТ (медиана 199 против 99 дней; $p < 0,001$). Однако показатели лабораторных параметров нутритивного статуса существенно не различались.

♦ ♦ ♦

Таким образом, на фоне приема ЗФТ улучшаются всасывание белков и жиров, показатели нутритивного статуса, качество жизни, увеличивается масса тела, снижается риск развития остеопороза и остеопоротических переломов, саркопении, сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.

У пациентов с ЭНПЖ после оперативного лечения на фоне ЗФТ увеличивается выживаемость, снижаются проявления мальнутриции, а также выраженность диспепсии.

ЗФТ является базовой при экзокринной недостаточности ПЖ. Эффективность и безопасность ЗФТ при ЭНПЖ на фоне хронического панкреатита и рака поджелудочной железы до и после оперативного лечения доказана в многочисленных исследованиях и рекомендована рядом международных консенсусов. ●

Литература

1. *Rasmussen H.H., Irtun O., Olesen S.S. et al.* Nutrition in chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 42. P. 7267–7275.
2. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др.* Статус питания больных хроническим панкреатитом // *Терапевтический архив.* 2016. Т. 88. № 2. С. 81–89.
3. *Andren-Sandberg A., Hardt P.D.* Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7–8, 2008 // *JOP.* 2008. Vol. 9. № 4. P. 541–575.
4. *Lindkvist B.* Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 42. P. 7258–7266.
5. *Rana S.S., Bhasin D.K., Rao C. et al.* Comparative evaluation of structural and functional changes in pancreas after endoscopic and surgical management of pancreatic necrosis // *Ann. Gastroenterol.* 2014. Vol. 27. № 2. P. 162–166.
6. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. et al.* English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.* 2015. Vol. 53. № 12. P. 1447–1495.
7. *Domínguez-Muñoz E.* Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26. № 2. P. 10–14.
8. *Vujasinovic M., Valente R., Thorell A. et al.* Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 11. P. 1–8.
9. *Löhr J.-M., Oliver M.R., Frulloni L.* Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1. № 2. P. 79–83.
10. *Löhr J.-M., Dominguez-Muñoz E., Rosendahl J. et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
11. *Хатъков 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.
12. *Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др.* Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89. № 8. С. 80–87.
13. *DiMagna E.P., Go V.L.W., Summerskill W.H.J.* Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 1973. Vol. 288. № 16. P. 813–815.
14. *Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Muñoz E.* markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use // *Pancreatol.* 2015. Vol. 15. № 15. P. 589–597.
15. *Afghani E., Sinha A., Singh V.K.* An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis // *Nutr. Clin. Pract.* 2014. Vol. 29. № 3. P. 295–311.
16. *Vujasinovic M., Valente R., Del Chiaro M. et al.* Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 3. pii: E183.
17. *Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др.* Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания // *Фарматека.* 2016. № 85–16. С. 27–32.
18. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шифрин О.С. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. М., 2013.
19. *Хатъков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др.* Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113.
20. *Кучерявый Ю.А.* Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом // *Фарматека.* 2015. № 2. С. 31–38.
21. *Sikkens E., Cahen D., Koch A. et al.* The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis // *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 238–242.
22. *Shintakuya R., Uemura K., Murakami Y. et al.* Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease // *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. № 1. P. 70–75.
23. *Gullo L., Tassoni U., Mazzoni G., Stefanini F.* Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91. № 4. P. 759–761.
24. *Yadav D., Timmons L., Benson J.T. et al.* Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. № 12. P. 2192–2199.
25. *De La Iglesia-Garcia D., Vallejo-Serra N., Iglesias-Garcia J. et al.* Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52. № 8. P. e63–e72.
26. *Кучерявый Ю.А.* Мальнутриция при хроническом панкреатите: механизмы патогенеза // *Consilium Medicum.* 2015. Т. 17. № 8. С. 42–46.
27. *Sabater L., Ausania F., Bakker O.J. et al.* Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery // *Ann. Surg.* 2016. Vol. 264. № 6. P. 949–958.
28. *Frulloni L., Falconi M., Gabrielli A. et al.* Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42. Suppl. 6. P. S381–S406.
29. *Smith R.C., Smith S.F., Wilson J. et al.* Summary and recommendations from the Australasian guidelines for



- the management of pancreatic exocrine insufficiency // *Pancreatology*. 2016. Vol. 16. № 2. P. 164–180.
30. De La Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P. et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 8. P. 1474–1486.
 31. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G.A. et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 10. P. 1152–1161.
 32. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S. et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // *Pancreatology*. 2013. Vol. 13. № 2. P. 133–139.
 33. Дубцова Е.А., Никольская К.А., Винокурова Л.В. и др. Развитие функциональной недостаточности поджелудочной железы после резекционных операций и способы ее коррекции // *Фарматека*. 2017. № 2. С. 39–42.
 34. Winny M., Paroglou V., Bektas H. et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis // *Surg. (United States)*. 2014. Vol. 155. № 2. P. 271–279.
 35. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 10. P. 2276–2286.
 36. Van Hoozen C.M., Peeke P.G., Taubeneck M. et al. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis // *Pancreas*. 1997. Vol. 14. № 2. P. 174–180.
 37. *Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology*. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas // *Gut*. 2005. Vol. 54. № 5. P. v1–16.
 38. Seiler C.M., Izbicki J., Varga-Szabo L. et al. Randomised clinical trial: A 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. № 7. P. 691–702.
 39. Kim E., Kang J.S., Han Y. et al. Influence of preoperative nutritional status on clinical outcomes after pancreatoduodenectomy // *HPB (Oxford)*. 2018. Vol. 20. № 11. P. 1051–1061.
 40. Bruno M.J., Haverkort E.B., Tijssen G.P. et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region // *Gut*. 1998. Vol. 42. № 1. P. 92–96.
 41. Saito T., Nakai Y., Isayama H. et al. A Multicenter open-label randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer // *Pancreas*. 2018. Vol. 47. № 7. P. 800–806.
 42. Domínguez-Muñoz J.E., Nieto-García L., López-Díaz J. et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18. № 1. P. 1–8.

Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in the Course of Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer

E.A. Dubtsova, MD, PhD¹, M.A. Kiryukova¹, K.A. Nikolskaya, PhD¹, D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.^{1,2}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Tver State Medical University

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

The review presents current data on the effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC) patients. Deficiency of enzymes entering the duodenal lumen in exocrine pancreatic insufficiency (EPI) leads to malabsorption and maldigestion which causes nutritional status impairment. PERT is a pathogenetic treatment for such condition. While taking PERT, patients with EPI due to CP or PC increase protein and fat absorption, serum nutritional status markers, and body mass, improve quality of life, and reduce the risk of osteoporosis and low-trauma fractures, sarcopenia, cardiovascular and infectious complications. In patients with EPI after pancreatic surgeries, PERT increases survival and minimizes gastrointestinal symptoms, particularly in the early postoperative period. PERT is the basic EPI treatment which was proven effective and safe in multiple clinical trials and recommended by international consensus statements.

Key words: maldigestion, pancreatic enzyme replacement therapy, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, pancreatic cancer



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой юбилейной объединенной российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

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

В рамках объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. 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-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

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

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru



¹ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого

² Московский государственный университет пищевых производств

³ ООО «ТНК СИЛМА»

Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы)

А.И. Павлов, д.м.н.^{1,2}, А.В. Хованов, к.м.н.³, А.К. Хаваншанов¹,
Ж.В. Фади́на¹, А.Б. Шамес, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 36–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-36-41

Алкогольная болезнь печени является одной из самых актуальных патологий в гастроэнтерологической практике. При тяжелом течении поражаются не только печень, но и почки, центральная нервная система, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Нередко присоединяются бактериальные осложнения. Важную роль в патогенезе алкогольного повреждения печени играет транслокация липополисахаридов через кишечную стенку. Бактериальный эндотоксин является дополнительным стимулятором продукции провоспалительных цитокинов, вызывающих повреждение клеток-мишеней с развитием полиорганной недостаточности. Это делает актуальным применение препаратов, способствующих восстановлению целостности энтерогематического барьера и препятствующих избыточному поступлению эндотоксина (липополисахарида) в кровь. В статье представлены результаты исследований, подтверждающие целесообразность и эффективность применения энтеросорбентов, в частности полиметилсилоксана полигидрата, в комплексной терапии алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, эндотоксин, энтеросорбенты, полиметилсилоксана полигидрат, Энтеросгель

Актуальность обоснования новых подходов лечения алкогольной болезни печени (АБП) отражена в российских и международных рекомендациях. Так, международные рекомендации по лечению АБП во главу угла ставят отказ от употребления алкоголя

на любой стадии заболевания. Кроме того, при тяжелой форме АБП необходимо предупреждать риск энцефалопатии, асциты и острой почечной недостаточности. Предлагаемые меры включают использование системных глюкокортикостероидов, витаминов группы В, лак-

тулозы, рифаксимина, ограничение потребления соли, отказ от приема диуретиков и нефротоксических препаратов.

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени (2017) также предусматривают при АБП абстиненцию, полноценное энтеральное питание, при необходимости энтеральное зондовое или парентеральное питание. В терапии первой линии пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения применяют преднизолон 40 мг/сут внутрь в течение 28 дней. Используют препараты метаболитического ряда – адеметионин, Ремаксол. При печеночной энцефалопатии, развитии гепаторенального синдрома применяют L-орнитин-L-аспартат, альбумин. Для профилактики энцефалопатии Вернике используют тиамин [1].

В Клинических рекомендациях по лечению АБП 2018 г. к указанному алгоритму добавлен преднизолон в индивидуальной дозе – 40–60 мг ежедневно на протяжении 28 дней. Увеличивать выживаемость позволяет применение N-ацетилцистеина. Назначается также пентоксифиллин 400 мг в три приема перорально длительно, а при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита – урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Помимо

этого рекомендовано использовать метадоксин (пиридоксин-L-2-пириролидон-5-карбоксилат), препараты расторопши (содержащие силимарин) [2]. Схожие рекомендации приведены и в других работах [3].

Кроме того, на наш взгляд, целесообразно в случае появления признаков инфекционных осложнений (повышение температуры тела, лейкоцитоз) использовать антибиотики, например цефалоспорины третьего поколения, амоксициллин/клавуланат, для подавления эндо-токсинпродуцирующей кишечной микрофлоры – пероральные фторхинолоны с метронидазолом или рифаксимин [4].

При всех различиях в классификациях, подходах к лечению и профилактике авторы российских и зарубежных гайдлайнов сходятся во мнении, что обозначенные меры явно недостаточны и необходимы дальнейшие исследования фармакотерапии у пациентов с тяжелым течением АБП [5]. В то же время направления развития в рамках конвенциональной фармакотерапии АБП весьма ограничены, что обусловлено одновременным нарушением детоксикационной способности печени и почек.

Согласно данным S.S. Sidhu и соавт. (2017), потребление этанола ответственно за разрушение плотных соединений между эпителиоцитами кишечника, а дефицит цинка обусловлен нарушением кишечного барьера. Терапия должна быть направлена на восстановление кишечного барьера, лечение дисбиоза кишечника и уменьшение эндотоксемии. В связи с этим предпочтительнее следует отдавать несистемным лекарственным препаратам, работающим исключительно в просвете кишечника. К таковым относятся современные энтеросорбенты [6].

Эндотоксин и АБП. Патогенетическое обоснование применения энтеросорбции в профилактике и лечении АБП

Данные *in vitro* и *in vivo*

Доклинические исследования использования современной энтеросорбции на различных моделях поражения печени многочисленны. При этом в моделях острого

и хронического гепатита авторы использовали этанол и/или другие токсичные химические агенты, включая лекарственные средства.

Морфологические и функциональные нарушения при алкогольном гепатите/циррозе и пути воздействия на морфофункциональные нарушения в моделях

С.В. Бондарев и Д.В. Рибачук (2002) на модели повреждения слизистой оболочки желудка смесью преднизолона и этилового спирта на крысах назначали Энтеросгель. При язвенных поражениях вследствие воздействия этанола и преднизолона на фоне применения Энтеросгеля на 4-й день противоязвенная активность, определяемая как уменьшение площади язвенного дефекта, уменьшилась на 6% по сравнению с группой контроля, при воздействии ацетилсалициловой кислоты – на 27% [7]. Н.А. Горчакова и соавт. (2005) доказали, что Энтеросгель практически нетоксичен при внутрижелудочном введении в широком диапазоне доз от 50 до 50 000 мг/кг веса [8].

Сорбция Энтеросгелем алкоголя/токсинов/лекарственных препаратов *in vitro* С. Howell и соавт. (2019) исследовали способность Энтеросгеля адсорбировать из буферных растворов *in vitro* ряд веществ: основных желчных кислот, входящих в состав желчи и находящихся в приблизительно равных концентрациях (таурохолевой и гликохолевой кислот (производные холевой кислоты) и тауродезоксихолевой и гликофенодезоксихолевой кислот (производные хенодезоксихолевой кислоты)), и лекарственных препаратов амитриптилина гидрохлорида и цетиризина гидрохлорида. Результаты кинетики адсорбции показали, что в течение первых 15 минут инкубации Энтеросгель адсорбировал около 18% амитриптилина гидрохлорида, через 30 минут инкубации этот показатель достигал 23% и оставался стабильным на протяжении 120 минут инкубации [9].

По данным В.Г. Николаева (2010), Энтеросгель активно связывает холестерин, в большей степени – триглицериды и общие желчные кислоты, что свидетельствует о потенциальных делипидизирующих

свойствах препарата при приеме внутрь [10].

Воздействие Энтеросгеля на животных моделях токсического гепатита (алкоголь, токсины, лекарственные препараты)

В ходе эксперимента С.М. Бодренков (2018) изучал влияние Энтеросгеля на активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз в плазме крови лабораторных животных при моделировании острой алкогольной интоксикации, ферментов обмена аминокислот в плазме крыс. Активность аспарагиновой аминотрансферазы в плазме крови в условиях моделирования острой алкогольной интоксикации снижалась в группе «Энтеросгель+А» на 14% ($p=0,02$) по сравнению с группой контроля [11].

И.Ю. Ищенко и С.В. Мичурина (2006) применяли модель экспериментального хронического токсического гепатита путем введения 25%-ного масляного раствора четыреххлористого углерода и 5%-ного этанола. Использование Энтеросгеля привело к восстановлению численной плотности гепатоцитов в тканевом микрорайоне печени в восстановительном периоде до контрольного уровня, а у части животных – еще и к регрессии фиброзного процесса [12].

Н.А. Горчакова и соавт. (2005) [8], Е.В. Бондарев (2004) [13], Л.А. Бойко и соавт. (2014) [14], О.Ю. Ковшова и соавт. (2018) [15] наблюдали эффект Энтеросгеля в виде снижения уровня аминотрансфераз на моделях с введением крысам карбофоса, четыреххлористого углерода и тетрахлорметана.

М.С. Гнатюк и соавт. (2008) исследовали на модели обтурационной желтухи крыс эффективность Энтеросгеля 650 мг/кг. У животных, получавших Энтеросгель, относительный объем очаговых поражений гепатоцитов достиг $49,60 \pm 1,32\%$. У экспериментальных крыс, которые не получали сорбент, этот показатель составил $31,76 \pm 0,57\%$ ($p < 0,001$) [16].

С.Б. Герашенко и соавт. (2012) [17], изучавшие морфофункциональную характеристику изменений печени под влиянием цисплатина, и О.Р. Грек и соавт. (2012) [18], исследовавшие



комплекс противоопухолевых препаратов, таких как циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон, определили снижение гепатотоксических проявлений в условиях коррекции Энтеросгелем.

К.А. Посохова и соавт. (2010) исследовали на крысах комбинацию антиретровирусных препаратов (ламивудин, ставудин, эфавиренз) и Энтеросгель 650 мг/кг веса внутривентрикулярно в течение 14 дней. По сравнению с группой контроля, в которой Энтеросгель не применялся, в основной группе использование Энтеросгеля предупреждало повреждение структуры и функции печени, снижало перекисное окисление липидов [19].

А.Г. Терехина и соавт. (2006) вводили крысам водные растворы мексидола и этомерзола, а также энтеросорбенты (Полисорб МП, СУМС-1, Полифепан, Карбактин, карболен, ТАУ, Энтеросгель, сапропель) через 15 минут после введения этанола два раза в сутки с пятичасовым интервалом. Эффективность препаратов оценивали по изменению острой токсичности этанола методом В.Б. Прозоровского. При монотерапии этомерзолом коэффициент защиты (КЗ) составил 1,58, мексидолом – 1,4, при сочетанном применении мексидола и этомерзола – 1,7. Из исследованных энтеросорбентов достоверное снижение токсичности этанола наблюдали при использовании Полисорба МП (КЗ – 2,5), СУМС-1 (КЗ – 1,58), ТАУ (КЗ – 1,4), сапропеля (КЗ – 1,39) [20].

К.І. Бардахівська, В.Г. Ніколаєв (2011) изучали влияние Энтеросгеля на основные биохимические показатели сыворотки крови при индуцированной дислипидемии (введение с кормом холестерина и холевой кислоты) у кроликов. Трехнедельная энтеросорбция в дозе 1,3 г на 1 кг массы кроликов достоверно благоприятно влияла на регрессию дислипидемии, что сопровождалось более быстрой нормализацией основных показателей липидного и белкового обмена [21].

Воздействие Энтеросгеля в комбинации с другими веществами/препаратами

Ю.В. Башкирова (1999) изучала действие перорального назначения

Энтеросгеля и SIAL (растительных эфирных масел из *Origanum tythanthum gontsch.* и *Mentha piperita L.*) и смеси этих компонентов (энтеросорбент + растительные масла) на функциональное состояние кишечного биоценоза при экспериментальном хроническом токсическом гепатите. Эфирные масла, Энтеросгель и смесь этих компонентов обеспечивали более быструю нормализацию функции печени, снижение активности аминотрансфераз, уровня билирубина при хроническом токсическом гепатите. Восстанавливалось количество лакто- и бифидобактерий, снижалось количество патогенных возбудителей [22].

Н.В. Плаксен и соавт. (2015) выполнили моделирование токсического гепатита тетрахлорметаном (CCl₄). Введение Энтеросгеля с сиропом красники способствовало нормализации биохимических показателей на фоне токсического поражения печени и достоверному снижению уровня аланинаминотрансферазы. В группе животных, получавших только Энтеросгель, концентрация аспаратаминотрансферазы уменьшилась в 1,9 раза [23].

Н.Г. Сафонова (2002) показала, что при однократном внутривентрикулярном введении тетрахлорметана у крыс нарушается микробиоценоз кишечника [24].

Таким образом, в различных моделях острого и хронического гепатита *in vivo* продемонстрирован протективный эффект Энтеросгеля как в виде монотерапии, так и в комбинации с различными растительными препаратами в отношении слизистой оболочки кишечника и печени. Эти данные послужили основанием для клинических исследований коррекции алкогольной интоксикации и АБП.

Клинические данные

В.Т. Ивашкин и соавт. (2017) определили АБП как клинико-морфологическое понятие, включающее различные варианты повреждения паренхимы печени в результате злоупотребления алкоголем – от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита) с развитием последо-

вательных стадий – фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. При этом авторы отметили, что большую роль в патогенезе алкогольного повреждения печени играет транслокация липополисахаридов (ЛПС) через кишечную стенку. ЛПС в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера. Уровень циркулирующего в крови белка – фактора некроза опухоли и растворимых рецепторов к нему коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания [1].

А.А. Балашова и соавт. (2017), изучавшие содержание цитокинов при АБП в зависимости от стадии фиброза печени, обнаружили достоверные прямые ассоциации концентраций интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8 с содержанием общего и прямого билирубина и обратные – с синтетической функцией печени (протромбиновый индекс, холинэстераза). Авторы отметили, что при злоупотреблении алкоголем повышаются уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и трансформирующего фактора роста бета, а прогрессирование алкогольного фиброза печени характеризуется изменением интерлейкинового статуса. При этом плотность печени коррелирует с концентрациями провоспалительных и профиброгенных цитокинов. ИЛ-12, по-видимому, имеет наименьшее значение в развитии АБП и алкогольного фиброза [25].

Е.Ю. Еремина (2012) наряду с клиническими формами АБП (стеатоз, гепатит, цирроз печени), которые могут встречаться как изолированно, так и в сочетании друг с другом, упоминает четыре клинических варианта острого алкогольного гепатита (АГ): бессимптомный, желтушный, холестатический и фульминантный. При этом повторные атаки острого АГ на фоне фиброза печени составляют основу хронического АГ. У больных отмечается умеренное повышение активности трансаминаз (с преобладанием активности аспарагиновой трансаминазы) и показателей холестаза в отсутствие признаков портальной гипертензии [26].

Е.А. Черникова и соавт. (2007) исследовали 25 больных хроническими воспалительными заболеваниями (в стадии ремиссии). У 24 (96%) из



них выявлена хроническая эндотоксическая агрессия. Для диагностики использовали микро-ЛАЛ-тест. На фоне применения Энтеросгеля у 18 (75%) пациентов отмечалось значительное снижение концентрации эндотоксина в сыворотке крови, у пяти (21%) содержание ЛПС в общем кровотоке осталось на прежнем уровне, у одного (4%) концентрация повысилась с 1,25 до 2,0 ЕУ/мл. Энтеросгель способен снижать концентрацию кишечного эндотоксина в общем кровотоке больных хроническими воспалительными заболеваниями [27].

Современная энтеросорбция в терапии алкогольной интоксикации

Результаты исследования влияния препарата Энтеросгель на степень выраженности алкогольного опьянения представлены в работе М.У. Volkov и соавт. (2014). Пациенты контрольной группы принимали только алкоголь, без Энтеросгеля. Авторы сообщили, что прием Энтеросгеля способствует уменьшению степени алкогольного опьянения и его продолжительности, по субъективной оценке пациентов, независимо от режима применения препарата. Установлено, что Энтеросгель в любом из изученных режимов способствует снижению содержания паров этанола в выдыхаемом воздухе после приема крепкого алкогольного напитка [28].

В исследовании И.И. Кутько и В.М. Фролова (2006) участвовали 182 пациента с алкогольным делирием на фоне острой инфекционной патологии. Все пациенты получали стандартную антипсихотическую терапию и при необходимости антимикробную по поводу инфекционных заболеваний. 102 больным основной группы одновременно назначали энтеросорбенты (Энтеросгель, Полисорб или Силард П). В результате у этих пациентов нормализовался уровень малонового диальдегида ($p > 0,1$) [29].

Г.И. Макарова (2013) проанализировала эффективность комбинированного лечения пациентов с алкогольной болезнью, которые находились в психиатрическом стационаре. В качестве энтеросорбен-

тов применялись активированный уголь, раствор сорбитола, Энтеросгель. Благодаря такому подходу удалось существенно улучшить результаты лечения (сократить сроки, уменьшить летальность и количество осложнений и т.п.) [30].

К.В. Ryabuhin (2015) наблюдал 281 женщину с алкогольной зависимостью в возрасте от 26 до 68 лет. Препаратами выбора на первом этапе лечения алкогольной зависимости были зопиклон и диазепам. В комплексе детоксикационной терапии (солевые растворы, витамины, метоклопрамид) использовался Энтеросгель 15 г три раза в день. Благодаря разработанной схеме фармакотерапии удалось нормализовать соматическое состояние пациенток [31].

А.М. Семенюк (2006) определил оптимальную клинически эффективную дозу кремнийорганического состава «Си-Эн» (симетикон и Энтеросгель) 0,27 г/кг, которая при трехразовом суточном приеме в течение 14 дней обеспечила в 70,7% случаев ($p = 0,05$) восстановление психосоматического статуса и микроэлементного состава (Si, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn, Al, Pb, Ni, V) крови, слюны и мочи в комплексном лечении хронической алкогольной интоксикации в постабстинентном периоде, коррекцию у лиц с хронической алкогольной интоксикацией в постабстинентном периоде [2].

Е.М. Локтин (2009) наблюдал за 289 мужчинами в возрасте от 28 до 57 лет с распространенным перитонитом, находившимися на лечении в хирургическом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии городской больницы. Первую группу составили 146 пациентов с распространенным перитонитом, вторую – 143 пациента с распространенным перитонитом на фоне повышенного содержания этанола в крови. Больные были случайным образом распределены на две подгруппы, в которых проводились дискретный плазмаферез или энтеросорбция. В группу сравнения вошли 180 здоровых доноров. Энтеросгель назначали в послеоперационном периоде в дозе 0,5 г/кг/сут в течение семи суток при восстановлении моторики желудочно-кишечного тракта. При включении дискрет-

ного или мембранного плазмафереза и энтеросорбции в программах комплексной интенсивной терапии наблюдалось снижение высокого содержания IgA, IgM и IgG, что не позволило развиваться затяжному характеру заболевания и выраженным деструктивным осложнениям. Был достигнут полноценный иммунный ответ [32].

В.В. Шаповалов и соавт. (2012) разработали способ фармакотерапии запойных состояний у наркоманов с алкогольной зависимостью. Этот способ предусматривает применение антипсихотического препарата, внутрисосудистой или трансдермальной лазерной терапии и препарата Энтеросгель в разовой дозе 15 г три раза в сутки с курсовым лечением от семи до 14 дней [33].

О.И. Осадчая и соавт. (2011) обследовали 132 больных с АБП в стадии обострения заболевания. Всем больным в остром периоде заболевания назначали базисную терапию, направленную на детоксикацию и коррекцию нарушений основных параметров гомеостаза. Пациентам экспериментальной группы одновременно с базисной терапией назначали Энтеросгель в стандартной дозе. При оценке содержания перекисного окисления липидов в периферической крови больных контрольной группы установлено значительное повышение этих показателей на протяжении всего периода исследования с незначительным снижением на 10–15-е сутки. У пациентов экспериментальной группы на 10–15-е сутки отмечалась тенденция к повышению ЛПС-чувствительных нейтрофильных гранулоцитов по отношению к исходным значениям, однако эти показатели были снижены относительно показателей в группе здоровых лиц ($p < 0,05$) [34].

В работе И.М. Скалича и Н.И. Жигаренко (1998) описаны позитивные результаты использования Энтеросгеля в комплексном лечении хронических заболеваний печени алкогольной этиологии (цит. по В.Н. Николаеву [10]).

В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ, при острой интоксикации

гастроэнтерология



предусмотрено назначение энтеросорбентов.

Профилактика и лечение осложненной АБП

И.В. Гавриш (2013) изучал влияние препарата *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* Бифилакт Экстра (LB) и Энтеросгеля на уровни среднемолекулярных пептидов у пациентов с циррозом печени и сопутствующим дисбиозом кишечника. У таких пациентов наблюдается повышение уровней обеих фракций молекулярных пептидов на фоне уменьшения нуклеотид-пептидного индекса в сыворотке крови, что указывает на наличие синдрома эндотоксической интоксикации (СЭИ). Показано, что комбинированное лечение больных циррозом печени

и сопутствующим дисбиозом кишечника с применением препаратов Бифилакт и Энтеросгель приводит к нормализации этих показателей и ликвидации СЭИ [35].

И.Е. Гридчик (2015) проанализировал результаты лечения 29 пациентов с циррозом печени с клиникой нарастающей полиорганной недостаточности. Всем пациентам назначали стандартную терапию, в том числе Энтеросгель. У пациентов на фоне применения Энтеросгеля отмечалось улучшение состояния [36].

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о возрастающем интересе к применению современной энтеросорбции в лечении АБП, что обусловлено воздействием данного метода фар-

макотерапии на доказанные патогенетические механизмы развития заболевания. Очевидно, это связано с тем, что современная энтеросорбция не имеет системного действия. Данный метод можно использовать при гепато- и нефропатии.

Результаты многочисленных доклинических и клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность полиметилсилоксана полигидрата в купировании повреждающего действия как самого алкоголя, так и его сочетания с другими токсическими веществами.

Необходимы дальнейшие исследования использования полиметилсилоксана полигидрата в различных схемах комбинированного лечения АБП. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 6. С. 20–40.
2. Семенюк А.М. Коррекция психосоматического и микроэлементного статуса организма с помощью кремнийорганических энтеросорбентов у лиц с хронической алкогольной интоксикацией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2006.
3. Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной болезни печени // www.nogr.org/index.php/res/372-guid-14.
4. Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 41. Гастроэнтерология № 4. С. 30–37.
5. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. № 2. P. 399–420.
6. Sidhu S.S., Goyal O., Kishore H., Sidhu S. New paradigms in management of alcoholic hepatitis: a review // Hepatol. Int. 2017. Vol. 11. № 3. P. 255–267.
7. Бондарев С.В., Рибачук Д.В. Экспериментальне дослідження можливості використання нового ентеросорбенту цеоліту при лікуванні виразкової хвороби шлунка // Фармакон. 2002. № 2. С. 168–170.
8. Горчакова Н.А., Чекман И.С., Бабак В.В. и др. Изучение фармакологической активности и безопасности препарата «Энтеросгель» // Провизор. 2005. № 19; provisor.com.ua/archive/2005/N19/art_42.php.
9. Howell C., Markaryan E., Allgar V. et al. Enterosgel for the treatment of adults with acute diarrhoea in a primary care setting: a randomised controlled trial // dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000287.
10. Николаев В.Г. Энтеросгель. К.: Богдана, 2010.
11. Бодренков С.М. Оценка воздействия препарата «Энтеросгель» на показатели обмена аминокислот при моделировании острой алкогольной интоксикации // Современные научные исследования и разработки. 2018. № 4 (21). С. 111–112.
12. Ищенко И.Ю., Мичурина С.В. Воздействие сорбента «Энтеросгель» на тканевой микрорайон печени и регионарные лимфатические узлы у крыс с хроническим токсическим гепатитом // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 1 (119). С. 61–65.
13. Бондарев Е.В. Экспериментальне обґрунтування можливості використання нового ентеросорбента грацеолу як гепатопротектора // Клінічна Фармація. 2004. Т. 8. № 1. С. 57–61.
14. Бойко Л.А., Фіра Л.С., Лихацький П.Г. Ефективність застосування ентеросгелю в умовах одночасного ураження шлурів карбофосом і тетрахлорметаном // Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Med. 2014. № 5 (2). С. 125–130.
15. Ковшова О.Ю., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А., Рибачук В.Д. Дослідження детоксикуючих властивостей таблеток та пасти цеоліту за умови експериментального гепатиту у щурів // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали II Міжнарод. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2018 року). Х.: НФаУ, 2018. Т. 2. С. 181–182.
16. Гнатюк М.С., Кліщ І.М., Галей М.М. Морфологічні зміни печінки та їх корекція при змодельованій обтураційній жовтяниці // Шпитальна хірургія. 2008. № 4. С. 78–82.
17. Геращенко С.Б., Дельцова О.І., Захараш А.Д. и др. До свідчення застосування комп'ютерної морфометрії в експериментальних і клінічних дослідженнях патологічного стану печінки // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2012. № 4 (20). С. 43–48.
18. Грек О.Р., Мишенина С.В., Путьшев А.Б. Протективное действие энтеросгеля на лизосомы печени крыс при введении комплекса цитостатических препаратов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.

2002. Т. 134. № 10. С. 413–417; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533758.
19. *Посохова К.А., Ніколаєв В.Г., Шевчук О.О. и др.* Корекція гепатотоксичної дії антиретровірусних засобів за допомогою ентеросорбенту Ентеросгель // Ліки України. 2010. № 10 (146). С. 91–93.
 20. *Терехина А.Г., Фридман Е.М., Зорин М.Г., Терехин Г.А.* Антитоксическая активность мексидола, этомерзола и энтеросорбентов при острых отравлениях этанолом в эксперименте // Скорая медицинская помощь. 2006. № 2. С. 86.
 21. *Бардахівська К.І., Ніколаєв В.Г.* Вплив ентеросорбенту Ентеросгель на перебіг індукованої дисліпідемії у кролів // Ліки України. 2011. № 6 (152). С. 105–108.
 22. *Башикірова Ю.В.* Показатели функциональной активности печени под влиянием энтеросорбентов при хроническом токсическом гепатите: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1999.
 23. *Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В. и др.* Гепатопротекторный эффект композиции энтеросорбента и природного антиоксиданта // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 73–75.
 24. *Сафонова Н.Г.* Коррекция микробиоценоза кишечника, функционального состояния печени композиционными смесями сорбентов и эфирных масел у крыс при остром СС14-гепатите: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
 25. *Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и др.* Цитокины и алкогольная болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т. 26. № 1. С. 41–46.
 26. *Еремина Е.Ю.* Алкогольная болезнь печени. Часть 1 // Архив внутренней медицины. 2012. № 6 (8). С. 50–54.
 27. *Чернихова Е.А., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К. и др.* Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксической агрессии // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 3. С. 135–136.
 28. *Volkov M.Y., Tkachenko E.I., Avalueva E.B. et al.* Relief of acute alcohol with Enterosgel // Minerva Gastroenterol. Dietol. 2014.
 29. *Кутько И.И., Фролов В.М.* Неотложная терапия при алкогольном делирии на фоне острых инфекционных заболеваний // Медицина неотложных состояний. 2006. № 2. С. 73–76.
 30. *Макарова Г.И.* Преимущество энтеральной терапии пациентов с алкогольной болезнью // Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XXIV Международной научно-практической конференции. Новосибирск, 2013. С. 45–56.
 31. *Ryabuhin K.V.* Influence of gender status of women alcohol dependence on psychopharmacotherapy // Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol. 5. № 9. P. 170–182.
 32. *Локтин Е.М.* Эфферентные технологии в интенсивной терапии у больных с распространенным перитонитом на фоне повышенного содержания этанола в крови: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2009.
 33. *Шаповалов В.В., Шаповалов В.В. (мл.), Шаповалова В.А. и др.* Способ фармакотерапии запойных состояний у наркопациентов с алкогольной зависимостью. Номер патента 507, номер заявки 1100685 // Патентный вестник (Душанбе). 2012. № 70. С. 5–6.
 34. *Осадчая О.И., Шматова Е.А., Барчук М.А. и др.* Оптимизация оценки клинической эффективности применения детоксикационной терапии у больных с алкогольным поражением печени // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011. № 2 (24). С. 131–135.
 35. *Гавриш І.В.* Синдром ендогенної інтоксикації у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника // Журнал Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013. Т. 13. Вип. 3 (43). С. 99–102. Кибер Ленинка: cyberleninka.ru/article/n/sindrom-endogennoyi-intoksikatsiyi-uvhorih-na-tsiroz-pechinki-u-poednanni-z-disbiozom-kishechnika.
 36. *Гридчик И.Е., Курдюков А.В., Матвеев А.И.* Опыт применения гепатопротектора ремаксол в лечении цирроза печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 12. С. 11–14.

The Place of Modern Enterosorption in Alcoholic Liver Disease Treatment and Prevention (Literature Review)

A.I. Pavlov, MD, PhD^{1,2}, A.V. Khovanov, PhD³, A.K. Khavanshanov¹, Zh.V. Fadina¹, A.B. Shames, MD, PhD¹

¹ A.A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital

² Moscow State University of Food Production

³ TNK SILMA, LLC

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

Alcoholic liver disease is one of the most urgent pathologies in gastroenterological practice. In severe cases, it affects not only the liver, but also the kidneys, the central nervous system, the mucous membrane of the gastrointestinal tract. Often there is the addition of bacterial complications. An important role in the pathogenesis of alcoholic liver damage is played by the translocation of lipo-polysaccharides through the intestinal wall. Bacterial endotoxin is an additional stimulator of the production of pro-inflammatory cytokines that cause damage to target cells with the development of the picture of multiorgan failure. This makes it important to use drugs that help restore the integrity of the enterogemetic barrier and prevent excessive intake of endotoxin (lipopolysaccharide) into the blood. The article presents the results of studies confirming the feasibility and effectiveness of the use of enterosorbents, in particular polymethylsiloxane polyhydrate, in the treatment of alcoholic liver disease.

Key words: alcoholic liver disease, endotoxin, enterosorbents, polymethylsiloxane polyhydrate, Enterosgel



Гепатит дельта – 2019. Часть I: этиология, эпидемиология, особенности течения и исходы

Б.Н. Левитан, д.м.н., проф., А.В. Дедов, к.м.н.

Адрес для переписки: Болеслав Наумович Левитан, boleev@mail.ru

Для цитирования: Левитан Б.Н., Дедов А.В. Гепатит дельта – 2019. Часть I: этиология, эпидемиология, особенности течения и исходы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-42-50

В мире насчитывается около 400 млн лиц с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B virus, HBV). Из них от 15 до 25 млн имеют признаки инфицирования вирусом гепатита D (Hepatitis D virus, HDV). Данный вирус считается вирусом – спутником HBV и для своей репликации и сборки использует ферменты и белки (HBsAg) HBV. Он несколько похож на вирионы растений, но выделен в отдельное семейство и отдельный вид гепатотропных вирусов. HDV характеризуется эндемичностью распространения: его обнаруживают преимущественно в Южной Европе, определенных регионах Азии, Африки и Латинской Америки. В России эндемичность по HDV установлена в отношении Астраханской области и ряда районов восточнее Урала. Вирус вызывает коинфекцию и суперинфекцию, которые протекают как острый гепатит либо первично хронические формы с высокой активностью, быстрым развитием цирроза печени с тяжелым прогрессирующим течением и повышенной частотой развития гепатом. Показано значение генетического фактора (антигена HLA) в развитии той или иной формы дельта-инфекции. В последние годы наблюдается тенденция не только к снижению встречаемости вируса в эндемичных регионах и смягчению тяжести течения гепатита и цирроза печени дельта-вирусной этиологии (патоморфоз), но и к повышению частоты выявления HDV в зонах усиленной миграции населения.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита D, хронический гепатит, цирроз печени, коинфекция, суперинфекция, эндемичность

Введение

Вирус гепатита D (Hepatitis D virus, HDV) был открыт в 1977 г. М. Rizzetto и коллегами при исследовании биоптатов печени, полученных от больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B virus, HBV), с наиболее выраженными повреждениями печени. Иммунофлуоресцентный анализ гепатоцитов показал наличие специфического антигена – дельта-антигена (HDAg). Одновременно в сыворотках крови данных пациентов были обнаружены специфические антитела к этому антигену (HDAb) [1–3].

Позднее было продемонстрировано, что инфекция HBV, ассоциированная с HDAg (HBV/HDV), не развивается у шимпанзе, у которых в крови ранее выявлялись титры антител к поверхностному антигену HBV (HBsAg). При этом отмечалось быстрое повышение и персистенция HDAg у шимпанзе, хронически инфицированных HBV. Было высказано предположение, что HDAg – новый маркер трансмиссивного патогена,

вариант вируса гепатита В либо новый вирус, которому необходим HBV в качестве «помощника». При изучении сывороток М. Rizzetto и соавт. обнаружили наличие антител HDAb у больных из Италии и всего мира, что позволило говорить о широкой распространенности HDV [2–5]. Впоследствии было установлено, что помимо ассоциации нового антигена с HBsAg он объединен с небольшой РНК, являющейся возможным генетическим материалом подобных вирусов. Это также указывало на независимость данного генетического материала от генома HBV [6].

Таким образом, геном HDV оказался самым мелким из всех известных вирусов РНК, содержащих около 1682 пар нуклеотидов, и напоминал вирусы растений. В 1986 г. HDV был назван первым вирусом животных с идентифицированной циркулярной РНК, что свидетельствовало о его происхождении от растительных вирусов. По размеру и вторичной структуре он схож с растительными аироидами и вирусоидами [7, 8].

Еще одной необычной особенностью РНК HDV стала открытая в 1989 г. способность к саморасщеплению (из-за присутствия фермента рибозима) на геномную и антигеномную последовательность РНК, представляющую собой цепочку из 85 нуклеотидов, которые самостоятельно расщепляются и связываются воедино. Рибозимы также встречаются в виридах растений, хотя и имеют иную структуру, чем вирус дельта [9, 10].

Лишь в 1993 г. были опубликованы результаты важнейшего исследования Т.В. Fu и J. Taylor [11], позволившие расширить знания о роли HBV и гепатоцитов в репликации HDV. Транскрипция геномной и антигеномной вирусной РНК осуществляется при участии РНК-полимеразы двух гепатоцитов. Предполагалось, что особая форма вирусной РНК может распознаваться РНК-полимеразой-2 как стандартная двухцепочечная ДНК. Конечный

итог репликации – преобразование геномной и антигеномной РНК, катализированной рибозимом, с разведением продукта транскрипции (геномная – антигеномная РНК) в форму циркулярной РНК вируса HDV [11–14]. Таким образом, HDV – дефектный РНК-вирус, требующий HBsAg от HBV для сборки вириона, его высвобождения и передачи. Вирус представляет собой частицу размером 36 нм с внутренним рибонуклеопротеиновым комплексом примерно 20 нм в диаметре, состоящим из РНК-содержащего генома, объединенного со структурным белком – HDAg, окруженным оболочечным гликопротеином HBsAg. В инфицированных клетках формирование рибонуклеопротеида не зависит от HBV, однако без покрытия HBsAg он не может выходить из клетки и инфицировать другие гепатоциты. Следовательно, HDV является вирусом – спутником HBV и может инфицировать лиц, которые либо одновременно получают HBV (коинфекция), либо уже являются носителями HBsAg (суперинфекция). Важный момент: при наличии антител к HBsAg (иммунные к HBV-инфекции) пациенты невосприимчивы к HDV [15–17].

Классификация

Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) HDV признан новым видом вирусов позвоночных, единственным представителем которого является семейство *Deltaviridae*, а видом – *Deltavirus*. Хотя HDV имеет простое строение и по способу репликации похож на фитопатогены, вириды и вирусоиды, он существенно отличается от других вирусов и считается особым видом. HDV обычно классифицируется как спутниковый вирус, или спутник HBV: основной биологический принцип его функционирования заключается в том, что HDV не способен к инфекции в отсутствие HBV [12, 18, 19].

Строение вируса

На поверхности HDV имеется сферическое липопротеиновое покрытие, содержащее HBsAg [20]. Внутри вириона находится рибонуклеопротеин, состоящий из вирусного генома и HDAg. Вирусный геном состоит из одноцепочечной циркулярной РНК (ssRNA) молекулярной массой около 1,7 кДа с отрицательной полярностью. Из-за большого количества гуанина и цитозина около 74% нуклеотидов в этой молекуле элементарны сами по себе, могут образовывать особую вторичную структуру и объединяться с HDAg [21, 22].

HDAg – единственный белок, кодируемый HDV. Этот фосфопротеин может находиться в двух особых формах: короткой – HDAg-S и длинной – HDAg-L молекулярной массой 24 кДа (195 аминокислот) и 27 кДа (214 аминокислот) соответственно.

Как показали результаты исследований, HDAg-S способствует репликации РНК, тогда как HDAg-L обеспечивает образование покрытия HDV RNA и сборку вириона [23–27].

Во время цикла репликации антигеномная РНК подвергается посттранскрипционной модификации, а ген, кодирующий HDAg-S, модифицируется ферментом аденозин-дезаминазой (ADAR1), белком хозяина (гепатоцит), меняющим аденин на инозин, непрямым образом меняющим стоп-кодон UAG на УГГ (триптофан), известный под названием «сайт Янтарь/W», что дает начало гену, кодирующему HDAg-L с дополнительными 19 аминокислотами [29–31].

Различия между двумя формами HDAg – 19 дополнительных аминокислот в С-терминальном регионе HDAg-L. Обе изоформы HDAg совместно имеют многочисленные функциональные домены, включая RNA-связывающий домен (RBD), ядерный локализационный сигнал (NLS), спирально свернутый домен (CCD), и С-терминаль-



ную часть последовательности, богатой пролином и глицином. 19 дополнительных аминокислот протеина HDaG-L являются сигнальной последовательностью для сборки вируса (VAS), который является высоко вариабельным и имеет специфическую последовательность для каждого генотипа. Будучи ключевым в сборке вирусной частицы, он служит связующим звеном при взаимодействии HBsAg и мембраны. HDaG подвергается нескольким посттранскрипционным модификациям, таким как фосфорилирование, ацетилирование и метилирование, а в случае с HDaG-L – изопренилирование. Метилирование Arg13, ацетилирование Лиз72 и фосфорилирование Сер177 и Сер123 связаны с внутриклеточной локализацией HDaG и репликацией РНК. Большая часть из этих изменений важны для участия HDaG-S в репликации HDV РНК, которая происходит путем прямой стимуляции продолжения транскрипции через замену транскрипционного фактора супрессии транскрипции, связанного с РНК-полимеразой-2 [32–42]. Репликация генома полностью управляется РНК, то есть весь синтез новой РНК осуществляется с использованием непосредственно РНК HDV как матрицы, без промежуточного образования матричной ДНК для репликации. В гепатоцитах HDV синтезирует комплементарную РНК, получившую название антигеномной, на основе генома исходной РНК вируса. Геном и антигеном содержат один рибозимный домен по 85 нуклеотидов, способный к саморасщеплению и самосвязыванию. Это необходимо для репликации вирусной РНК [43–46]. HDV использует способ репликации, называемый двойным скользящим кругом, что очень напоминает репликацию вироидов, вирусоидов и вироидоподобных сателлитных РНК [47]. Главной особенностью этого

типа репликации является использование циркулярной цепи РНК в качестве исходной матрицы, которая транскрибируется РНК-зависимой РНК-полимеразой хозяина или вируса-помощника. Заслуживает внимания тот факт, что HDV – единственный человеческий патоген, который использует фермент хозяина [48–50]. Вместе с тем в случае с вирусом HDV, где клеткой хозяина является гепатоцит, вследствие отсутствия РНК-зависимой РНК-полимеразы в эукариотических клетках данный вирус «вводит в заблуждение» и использует собственную РНК-полимеразу гепатоцита. Далее новая цепь РНК подвергается рибозим-каталитическому расщеплению и в конце концов связывается с ферментами клетки хозяина [51]. Исследования последних десятилетий расширили понимание репликации HBV, что позволяет предположить участие аналогичных механизмов в развитии начальных этапов инфицирования гепатоцитов [52, 53]. В начале поверхностные белки – производные оболочки вируса HBV связываются с гепарансульфат-протеогликанами (HSPG). Эта связь, несмотря на низкую аффинность, важна при инфекционном процессе, так как помогает адгезии вириона к клеточному рецептору, Na⁺-таурохолат ко-транспортному полипептиду (NTCP). Лишь после первого шага – связи с NTCP возникает высокоаффинная связь, запускающая процесс проникновения вирусной частицы за счет эндоцитоза внутрь клетки. После проникновения в клетку рибонуклеопротеид HDV высвобождается в цитоплазму и переносится, транлоцируется при участии HDaG в клеточное ядро через сайт с ядерной локализацией (NLS). Переносится рибонуклеопротеид транспортными белками клетки – импортинами [54–59]. В ядре, особенно в нуклеоплазме, геномная РНК транскрибируется РНК-полимеразой-2

в немодифицированную м-РНК, которая в свою очередь мигрирует в цитоплазму, где транскрибируется в HDaG-S (требующий для репликации РНК HDV). В ядре, точнее в нуклеосоме, геномная РНК транскрибируется с помощью РНК-полимеразы-1 в комплементарную РНК-матрицу, называемую антигеномной РНК. В нуклеоплазме антигеномная РНК транскрибируется РНК-полимеразой-2 в новую геномную РНК [41, 60]. Позднее часть антигеномной РНК, чтобы стать матрицей для редактированной геномной РНК, подвергается редактированию через ADAR1. Так редактируется м-РНК и далее становится источником HDaG-L. Согласно данным исследований, ошибки, возникающие в процессе работы полимераз и катализируемых ADAR1 редактирование Янтарь/W, а также рекомбинации РНК, способствуют генетической гетерогенности HDV. Причем ряд исследований показал, что рекомбинации не являются чем-то редким [61–63]. В исследовании В.Т. Су и соавт. показано, что происходит в геноме HDV при рекомбинации в положении nt908, локализованной ниже рибозимной активности (Rz), до полиаденилирования и формирования полиадениловой сигнальной последовательности. Эта рекомбинация может способствовать вариативности генотипов HDV [64]. Две изоформы HDaG посылаются в ядро, где они связываются с новой редактированной геномной РНК, образуя новый рибонуклеопротеин, который переносится в цитоплазму. Таким образом, РНК-HDV может реплицироваться в гепатоцитах и образовывать РНК-HDV без помощи HBV [17]. Вместе с тем HBV необходим для активной HDV-инфекции: при сборке вириона HDaG-L будет взаимодействовать с HBsAg в эндоплазматической сети с образованием инфекционной вирусной частицы, где после высвобождения новых вирусных частиц

через комплекс Гольджи эти частицы начнут инфицировать другие клетки [64, 65].

Генотипы и эпидемиология

По оценкам исследователей, в мире насчитывается 400 млн хронических носителей HBV, из которых у 15–20 млн имеются серологические свидетельства наличия HDV [63, 66].

Разнообразие генетики вирусов связано с географическим происхождением изолятов. Выявлено и классифицировано восемь генотипов, которые идентифицированы, – с HDV-1 до HDV-8 [67–70].

Традиционно к регионам с высокой эндемичностью HDV относят Центральную и Северную Африку, бассейн Амазонки, Восточную Европу и Средиземноморье, Средний Восток и части Азии [69]. HDV-1 распространен повсеместно [75] и выявлен в США, Европе и на Среднем Востоке, а также в России, Африке, Азии и Бразилии [24, 71–76].

HDV-2, ранее известный как генотип IIa, обнаруживается в Японии, на Тайване и в России [77–79]. HDV-3 был изолирован в Амазонском регионе (Перу, Колумбия, Эквадор, Бразилия) [80–83]. Этот генотип относится к наиболее агрессивным среди всех генотипов HDV и характеризуется развитием острых гепатитов, нередко с фульминантным течением [72, 82]. HDV-4 (ранее генотип IIb) выявляется на Тайване и в Японии [84]. Генотипы HDV-5, HDV-6, HDV-7 и HDV-8 в основном обнаруживаются в Африке [67].

В странах СНГ и Прибалтике встречаемость HDV у хронических носителей HBsAg низкая (большая часть Европейской части России, Украина, Белоруссия). Молдавия считается гиперэндемичной по HDV. Маркеры HDV широко распространены в Средней Азии, Казахстане, Азербайджане (15–17%), а также в ряде регионов Сибири [85–94]. При проведении исследований в Астраханской области нами

было установлено, что у носителей HBsAg частота обнаружения HDAb составляет 2,7%. При этом среди лиц с острым HBV-гепатитом HDAb обнаруживается почти в 10% случаев. За период 1990–2010 гг. сывороточные маркеры HDV (HDAb) были исследованы у 266 пациентов с хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП). При этом со временем наблюдалась отчетливая тенденция к снижению частоты выявления HDAb в Астраханском регионе. Так, за 1990–2000 гг. HDAb выявлен у 50,3% больных ХГ и ЦП, а за 2001–2010 гг. – лишь у 25%. Причем у четверти всех лиц с наличием сывороточных маркеров HDV при проведении иммуноферментного анализа HBsAg не обнаружен. Этот факт указывает на необходимость определения маркеров HDV даже в отсутствие признаков HBV-инфекции. Кроме того, доказана связь между частотой ХГ D и ЦП D и алкогольным фактором. Как уже отмечалось, после 2000 г. маркеры HDV, согласно полученным данным, стали встречаться при ХГ и ЦП более чем вдвое реже, чем в предшествовавшем периоде наблюдения (25 < 50,3% соответственно; $p < 0,01$). При этом злоупотребление алкоголем у дельта-позитивных больных ХГ с 1995 по 2010 г. снизилось с 31 до 13% ($p > 0,05$), а при ЦП – с 89 до 44% ($p < 0,05$). Однако, несмотря на наличие положительной динамики, HDV остается важным этиологическим фактором развития хронических диффузных заболеваний печени в Астраханской области [89, 95].

Течение гепатита D

Клинический исход острого HDV зависит от типа инфекции. В то время как коинфекция HBV/HDV хронизируется лишь в 2% случаев, суперинфекция HDV переходит в хроническую форму примерно в 90% случаев. Начиная с самых ранних исследований HDV рассматривают как высокопатогенный вирус, вызывающий более тяжелую

форму ХГ вирусной этиологии во всех возрастных группах. ЦП развивается примерно в 70–80% случаев в течение десяти лет после дебюта HDV. При этом имеются сообщения о благоприятном клиническом течении заболевания, сопровождающемся минимальным повреждением печени [89, 96–98].

Отсутствие длительных проспективных исследований естественного течения заболевания затрудняет определение долгосрочных последствий ХГ D, таких как развитие ЦП, декомпенсация функционального состояния печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Таким образом, большая часть данных получена в ретроспективных исследованиях, предоставляющих общую картину естественного течения гепатита D. Однажды возникнув, ЦП может стать стабильной болезнью в течение десятилетия, хотя позднее в ходе прогрессирования заболевания значительная часть больных умирает от печеночной декомпенсации или ГЦК, независимо от проведения трансплантации печени. Ежегодная частота развития печеночной декомпенсации при ЦП D варьируется от 2,6 до 3,6%, а ГЦК – от 2,6 до 2,8% [99–102]. В течение двух последних десятилетий зарегистрировано значительное снижение частоты HDV-инфекции в развитых странах, особенно в Южной Европе, вследствие всеобщей вакцинации против HBV и улучшения социально-экономических условий. Резкое изменение в эпидемиологии привело к значительному уменьшению новых случаев гепатита D в Европе с преобладанием лиц с декомпенсированным ЦП либо неактивной, не прогрессирующей болезнью. В настоящее время новые и высокоактивные формы гепатита D определяются в Европе лишь у мигрантов из областей с распространенной эндемичной HDV-инфекцией или внутривенных наркоманов [103].



Дельта-инфекция характеризуется определенной генетической гетерогенностью. Ее клинические особенности, варианты течения, предрасположенность и резистентность к данной патологии могут быть связаны с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека – HLA. Так, согласно данным наших исследований, у русских пациентов с дельта-вирусными ХГ и ЦП чаще встречаются антигены HLA-B8, B35, редко – HLA-B18. При этом у пациентов с аналогичными заболеваниями печени, вызванными только вирусом HBV, наблюдается повышенная частота прежде всего HLA-B18, в меньшей степени HLA-B35. У казахских пациентов отмечается ассоциация дельта-инфекции с антигенами HLA-B35 и B40, а также с гаплотипами A2/B35 и A1/B35 [89, 104–106].

Вирус гепатита D и ГЦК

Гепатоцеллюлярная карцинома является важной медико-социальной проблемой и остается второй по частоте причиной смерти от рака в мире. С ГЦК связаны более чем 90% случаев первичного рака печени. ГЦК ассоциируется с особенно плохим прогнозом, возникновением 700 000 новых случаев в год и ежегодной смертностью до 600 000 [107, 108].

Все виды вирусных гепатитов склонны к хронизации и являются этиологическим фактором более чем 80% случаев ГЦК. Подсчитано, что в настоящее время примерно 170 млн хронических носителей HCV, 350 млн носителей HBV и 15–20 млн носителей HDV составляют общее число инфицированных вирусными гепатитами в мире [109].

Некоторые механизмы развития ГЦК и ее прогрессирования доказаны при наличии вирусной гепатотропной инфекции. Они включают антивирусный противовоспалительный ответ, иммунную «зачистку» инфицированных клеток и последующую регенерацию гепатоцитов,

которые приводят к генетическим и эпигенетическим изменениям, предрасполагающим к развитию ГЦК [74, 110–112]. Эксперты IARC разделили ряд инфекционных агентов на группы по частоте развития рака:

- ✓ группа 1 – высокая частота канцерогенеза у человека;
- ✓ группа 2A – возможный эффект канцерогенеза;
- ✓ группа 2B – низкий канцерогенный эффект;
- ✓ группа 3 – недостаточная доказанность канцерогенеза.

HBV и HCV отнесены IARC к группе 1. HDV уже несколько лет причисляют к группе 3, так как доказательств роли HDV как фактора, способствующего развитию ГЦК при HBV, недостаточно. Однако имеются данные, что риск ГЦК выше при наличии суперинфекции вирусом HDV на фоне инфекции HBV [113–115].

Повышенная частота ЦП, ассоциированная с повышенным развитием печеночного воспаления, у хронических носителей HDV представляет не прямой фактор риска в отношении ГЦК. Тем не менее дальнейшее повышение онкогенности вследствие собственно HDV-инфекции не доказано [116, 117].

В ряде исследований в отличие от моноинфекции HBV коинфекция HBV/HDV повышала риск ГЦК, приводя к трехкратному росту частоты ГЦК и двукратному росту смертности [100, 118]. Между тем ретроспективный анализ 962 больных с HBV, из которых 82 имели коинфекцию HDV, показал одинаковые уровни ГЦК в обеих группах. Таким образом, подобные взаимодействия носят противоречивый характер, и роль HDV в индукции и развитии ГЦК подлежит дальнейшему изучению [119].

R. Romeo и соавт. показали, что высокая скорость репликации HDV у нецирротических больных ассоциируется с ускорением прогрессирования цирроза и развитием ГЦК (при мультивариантном анализе относитель-

ный риск 1,42; 95%-ный доверительный интервал 1,04–1,95; $p = 0,03$). Роль HDV-виремии как предиктора неблагоприятного исхода у больных ЦП менее существенна [120].

Таким образом, HDV остается потенциальным фактором риска тяжелого течения заболевания печени и развития ГЦК, но в отличие от HBV и HCV, при которых высокая частота канцерогенеза считается доказанным фактом, установление подобной закономерности для HDV требует дальнейших исследований.

Заключение

HDV обладает уникальными особенностями строения и жизненного цикла, является «помощником» вируса гепатита В. Он крайне неравномерно распространен в мире, причем площадь эндемичных зон сравнительно невелика.

Дельта-инфекцию принято подразделять на ко- и суперинфекцию с развитием тяжелых форм острого и хронического гепатита, нередко с быстро прогрессирующим течением заболевания и развитием осложнений.

Распространение вакцинации против гепатита В значительно снизило частоту HDV к 2000–2010 гг., однако резкое усиление миграции из эндемичных регионов и распространение внутривенных наркотиков вновь сделали проблему HDV актуальной в развитых странах.

Результаты абсолютного большинства исследований указывают на высокую частоту развития ЦП как исхода заболевания с быстрым развитием декомпенсации печени. В отношении гепатомы данные противоречивы: имеется информация о высокой частоте развития ГЦК при дельта-вирусной инфекции и незначительном вкладе HDV в канцерогенез. В мире вновь возрастает интерес к дельта-инфекции в силу тяжелых проблем, в частности связанных с лечением. ●

Продолжение следует

Литература

1. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // *Gut*. 1977. Vol. 18. № 12. P. 997–1003.
2. Rizzetto M., Purcell R.H., Gerin J.L. Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of anti-delta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers // *Lancet*. 1980. Vol. 1. № 8180. P. 1215–1218.
3. Rizzetto M., Shih J.W., Gerin J.L. The hepatitis B virus-associated delta antigen: isolation from liver, development of solid-phase radioimmunoassays for delta antigen and anti-delta and partial characterization of delta antigen // *J. Immunol*. 1980. Vol. 125. № 1. P. 318–324.
4. Rizzetto M., Canese M.G., Gerin J.L. et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees // *J. Infect. Dis*. 1980. Vol. 141. P. 590–602.
5. Smedile A., Rizzetto M. HDV: thirty years later // *Dig. Liver Dis*. 2011. Vol. 43. Suppl. 1. P. S15–188.
6. Bonino F., Hoyer B., Ford E. et al. The delta agent: HBsAg particles with delta antigen and RNA in the serum of an HBV carrier // *Hepatology*. 1981. Vol. 1. № 2. P. 127–131.
7. Rizzetto M., Hoyer B., Canese M.G. et al. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980. Vol. 77. № 10. P. 6124–6128.
8. Kos A., Dijkema R., Arnberg A.C. et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA // *Nature*. 1986. Vol. 323. № 6088. P. 558–560.
9. Wu H.N., Lin Y.J., Lin F.P. et al. Human hepatitis delta virus RNA subfragments contain an autocleavage activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. Vol. 86. № 6. P. 1831–1835.
10. Salehi-Ashtiani K., Luptak A., Litovchick A., Szostak J.W. A genomewide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene // *Science*. 2006. Vol. 313. № 5794. P. 1788–1792.
11. Fu T.B., Taylor J. The RNAs of hepatitis delta virus are copied by RNA polymerase II in nuclear homogenates // *J. Virol*. 1993. Vol. 67. № 12. P. 6965–6972.
12. Lai M.M.C. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus // *J. Virol*. 2005. Vol. 79. № 13. P. 7951–7958.
13. Chang J., Nie X., Chang H.E. et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II // *J. Virol*. 2008. Vol. 82. № 3. P. 1118–1127.
14. Taylor J.M. Structure and replication of hepatitis delta virus RNA // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2006. Vol. 307. P. 1–23.
15. Rizzetto M. The delta agent // *Hepatology*. 1983. Vol. 3. № 5. P. 729–737.
16. Schaper M., Rodriguez-Frias F., Jardim R. et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D // *J. Hepatol*. 2010. Vol. 52. № 5. P. 658–664.
17. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis // *J. Hepatol*. 2016. Vol. 64. Suppl. 1. P. S102–S116.
18. Rizzetto M. The adventure of delta // *Liver Int*. 2016. Vol. 36. Suppl. 1. P. 135–140.
19. Taylor J.M. Hepatitis delta virus // *Virol*. 2006. Vol. 344. № 1. P. 71–76.
20. Bonino F., Heermann K.H., Rizzetto M., Gerlich W.H. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope // *J. Virol*. 1986. Vol. 58. № 3. P. 945–950.
21. Wang K.S., Choo Q.L., Weiner A.J. et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome // *Nature*. 1986. Vol. 323. № 6088. P. 508–514.
22. Kuo M.Y., Chao M., Taylor J. Initiation of replication of the human hepatitis delta virus genome from cloned DNA: role of delta antigen // *J. Virol*. 1989. Vol. 63. № 5. P. 1945–1950.
23. Taylor J., Negro F., Rizzetto M. Hepatitis delta virus: from structure to disease expression // *Rev. Med. Virol*. 1992. Vol. 2. P. 161–167.
24. Makino S., Chang M.F., Shieh C.K. et al. Molecular cloning and sequencing of a human hepatitis delta virus RNA // *Nature*. 1987. Vol. 329. № 6137. P. 343–346.
25. Glenn J.S., White J.M. Trans-dominant inhibition of human hepatitis delta virus genome replication // *J. Virol*. 1991. Vol. 65. № 5. P. 2357–2361.
26. Sheu S.Y., Chen K.L., Lee Y.W., Lo S.J. No intermolecular interaction between the large hepatitis delta antigens is required for the secretion with hepatitis B surface antigen: a model of empty HDV particle // *Virol*. 1996. Vol. 218. № 1. P. 275–278.
27. Sheu G.-T. Initiation of hepatitis delta virus (HDV) replication: HDV RNA encoding the large delta antigen cannot replicate // *J. Gen. Virol*. 2002. Vol. 83. Pt. 10. P. 2507–2513.
28. Casey J.L. Control of ADAR1 editing of hepatitis delta virus RNAs // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2012. Vol. 353. P. 123–143.
29. Casey J.L. RNA editing in hepatitis delta virus // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2006. Vol. 307. P. 67–89.
30. Casey J.L., Bergmann K.F., Brown T.L., Gerin J.L. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus: evidence for a uridine-to-cytidine editing mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89. № 15. P. 7149–7153.
31. Casey J.L., Gerin J.L. Hepatitis D virus RNA editing: specific modification of adenosine in the antigenomic RNA // *J. Virol*. 1995. Vol. 69. № 12. P. 7593–7600.
32. Chang M.F., Baker S.C., Soe L.H. et al. Human hepatitis delta antigen is a nuclear phosphoprotein with RNA-binding activity // *J. Virol*. 1988. Vol. 62. № 7. P. 2403–2410.
33. Mu J.-J., Wu H.-L., Chiang B.-L. et al. Characterization of the phosphorylated forms and the phosphorylated residues of hepatitis delta virus delta antigens // *J. Virol*. 1999. Vol. 73. № 12. P. 10540–10545.
34. Mu J.-J., Tsay Y.-G., Juan L.-J. et al. The small delta antigen of hepatitis delta virus is an acetylated protein and acetylation of lysine 72 may influence its cellular

Гастроэнтерология



- localization and viral RNA synthesis // *Virology*. 2004. Vol. 319. № 1. P. 60–70.
35. Li Y.-J., Stallcup M.R., Lai M.M.C. Hepatitis delta virus antigen is methylated at arginine residues, and methylation regulates subcellular localization and RNA replication // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. № 23. P. 13325–13334.
 36. Glenn J.S., Watson J.A., Havel C.M., White J.M. Identification of a prenylation site in delta virus large antigen // *Science*. 1992. Vol. 256. № 5061. P. 1331–1333.
 37. Huang W.H., Chen C.W., Wu H.L., Chen P.J. Post-translational modification of delta antigen of hepatitis D virus // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. Vol. 307. P. 91–112.
 38. Huang C.-R., Wang R.-Y.-L., Hsu S.-C., Lo S.-J. Lysine-71 in the large delta antigen of hepatitis delta virus clade 3 modulates its localization and secretion // *Virus Res.* 2012. Vol. 170. № 1–2. P. 75–84.
 39. Hong S.-Y., Chen P.-J. Phosphorylation of serine 177 of the small hepatitis delta antigen regulates viral antigenomic RNA replication by interacting with the processive RNA polymerase II // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. № 3. P. 1430–1438.
 40. Tan K.-P., Shih K.-N., Lo S.-J. Ser-123 of the large antigen of hepatitis delta virus modulates its cellular localization to the nucleolus, SC-35 speckles or the cytoplasm // *J. Gen. Virol.* 2004. Vol. 85. Pt. 6. P. 1685–1694.
 41. Modahl L.E., Macnaughton T.B., Zhu N. et al. RNA-dependent replication and transcription of hepatitis delta virus RNA involve distinct cellular RNA polymerases // *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20. № 16. P. 6030–6039.
 42. Mu J.-J., Chen D.-S., Chen P.-J. The conserved serine 177 in the delta antigen of hepatitis delta virus is one putative phosphorylation site and is required for efficient viral RNA replication // *J. Virol.* 2001. Vol. 75. № 19. P. 9087–9095.
 43. Sharmeen L., Kuo M.Y., Dinter-Gottlieb G., Taylor J. Antigenomic RNA of human hepatitis delta virus can undergo self-cleavage // *J. Virol.* 1988. Vol. 62. № 8. P. 2674–2679.
 44. Ferre-D'Amare A.R., Zhou K., Doudna J.A. Crystal structure of a hepatitis delta virus ribozyme // *Nature*. 1998. Vol. 395. № 6702. P. 567–574.
 45. Wu H.N., Lai M.M. RNA conformational requirements of self-cleavage of hepatitis delta virus RNA // *Mol. Cell. Biol.* 1990. Vol. 10. № 10. P. 5575–5579.
 46. Webb C.-H.T., Nguyen D., Myszka M. et al. Topological constraints of structural elements in regulation of catalytic activity in HDV-like self-cleaving ribozymes // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 28–39.
 47. Elena S.F., Dopazo J., Florest R. Phylogeny of viroids, viroidlike satellite RNAs, and the viroidlike domain of hepatitis 6 virus RNA // *Evolution (NY)*. 1991. Vol. 88. № 13. P. 5631–5634.
 48. Tseng C.-H., Lai M.M.C. Hepatitis delta virus RNA replication // *Viruses*. 2009. Vol. 1. № 3. P. 818–831.
 49. Taylor J.M. Hepatitis D. Virus replication // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. Vol. 5. № 11. P. a021568.
 50. Chao M., Wang T.-C., Lin C.-C. et al. Analyses of a whole-genome inter-clade recombination map of hepatitis delta virus suggest a host polymerase-driven and viral RNA structure-promoted template-switching mechanism for viral RNA recombination // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 37. P. 60841–60859.
 51. Flores R., Grubb D., Elleuch A. et al. Rolling-circle replication of viroids, viroid-like satellite RNAs and hepatitis delta virus: variations on a theme // *RNA Biol.* 2011. Vol. 8. № 2. P. 200–206.
 52. Gerlich W.H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now // *Virology*. 2013. Vol. 10. P. 239–243.
 53. Watashi K., Urban S., Li W., Wakita T. NTCP and beyond: opening the door to unveil hepatitis B virus entry // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 2892–2905.
 54. Li J., Tong S. From DCPD to NTCP: the long journey towards identifying a functional hepatitis B virus receptor // *Clin. Mol. Hepatol.* 2015. Vol. 21. № 3. P. 193–199.
 55. Li W. The hepatitis B virus receptor // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2015. Vol. 31. P. 100814–100841.
 56. Xia Y.P., Yeh C.T., Ou J.H., Lai M.M. Characterization of nuclear targeting signal of hepatitis delta antigen: nuclear transport as a protein complex // *J. Virol.* [Internet]. 1992. Vol. 66. P. 914–921.
 57. Tavanez J.P., Cunha C., Silva M.C.A. et al. Hepatitis delta virus ribonucleoproteins shuttle between the nucleus and the cytoplasm // *RNA*. 2002. Vol. 8. № 5. P. 637–646.
 58. Alves C., Freitas N., Cunha C. Characterization of the nuclear localization signal of the hepatitis delta virus antigen // *Virology*. 2008. Vol. 370. № 1. P. 12–21.
 59. Yan H., Li W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide acts as a receptor for hepatitis B and D virus // *Dig. Dis.* 2015. Vol. 33. № 3. P. 388–396.
 60. Greco-Stewart V., Pelchat M. Interaction of host cellular proteins with components of the Hepatitis Delta virus // *Viruses*. 2010. Vol. 2. № 1. P. 189–212.
 61. Wu J.C., Chiang T.Y., Shiue W.K. et al. Recombination of hepatitis D virus RNA sequences and its implications // *Mol. Biol. Evol.* 1999. Vol. 16. № 11. P. 1622–1632.
 62. Wang T.-C., Chao M. RNA recombination of hepatitis delta virus in natural mixed-genotype infection and transfected cultured cells // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. № 4. P. 2221–2229.
 63. Miao Z., Zhang S., Ma Z. et al. Recombinant identification, molecular classification and proposed reference genomes for hepatitis delta virus // *J. Viral. Hepat.* 2018. Vol. 25. P. 1–8.
 64. Sy B.T., Nguyen H.M., Toan N.L. et al. Identification of a natural intergenotypic recombinant hepatitis delta virus genotype 1 and 2 in Vietnamese HBsAg-positive patients // *J. Viral. Hepat.* 2015. Vol. 22. № 1. P. 55–63.
 65. Hwang S.B., Lai M.M. Isoprenylation mediates direct protein-protein interactions between hepatitis large delta antigen and hepatitis B virus surface antigen // *J. Virol.* 1993. Vol. 67. № 12. P. 7659–7662.
 66. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. В 2 т. М.: Медицинское информационное агентство, 2019.
 67. Radjef N., Gordien E., Ivaniushina V. et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. № 5. P. 2537–2544.
 68. Deny P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. Vol. 307. P. 151–171.

69. *Le Gal F., Gault E., Ripault M.P. et al.* Eighth major clade for hepatitis delta virus // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. Vol. 12. № 9. P. 1447–1450.
70. *Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M.* Hepatitis delta virus // *Lancet.* 2011. Vol. 378. № 9785. P. 73–85.
71. *Chao Y.C., Chang M.F., Gust I., Lai M.M.* Sequence conservation and divergence of hepatitis delta virus RNA // *Virology.* 1990. Vol. 178. № 2. P. 384–392.
72. *Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I.* Hepatitis delta virus as a global health problem // *Vaccine.* 1990. Vol. 8. Suppl. P. S10–14.
73. *Shakil A.O., Hadziyannis S., Hoofnagle J.H. et al.* Geographic distribution and genetic variability of Hepatitis Delta virus genotype // *J. Virol.* 1997. Vol. 234. № 1. P. 160–167.
74. *Grabowski J., Wedemeyer H.* Hepatitis Delta: immunopathogenesis and clinical challenges // *Dig. Dis.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 133–138.
75. *Parana R., Kay A., Molinet F. et al.* HDV genotypes in the western Brazilian Amazon region: a preliminary report // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006. Vol. 75. № 3. P. 475–479.
76. *Botelho-Souza L.F., Vasconcelos M.P., de Oliveira Dos Santos A. et al.* Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: isolation of HDV genotype-1 in the western Amazon region of Brazil // *Intervirology.* 2015. Vol. 58. № 3. P. 166–171.
77. *Imazeki F., Omata M., Ohto M.* Heterogeneity and evolution rates of delta virus RNA sequences // *J. Virol.* 1990. Vol. 64. № 11. P. 5594–2299.
78. *Wu J.C., Chiang T.Y., Sheen I.J.* Characterization and phylogenetic analysis of a novel hepatitis D virus strain discovered by restriction fragment length polymorphism analysis // *J. Gen. Virol.* 1998. Vol. 79. Pt. 5. P. 1105–1113.
79. *Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al.* Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia // *J. Gen. Virol.* 2001. Vol. 82. Pt. 11. P. 2709–2718.
80. *Crispim M.A.E., Fraiji N.A., Campello S.C. et al.* Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the western Amazon region, North Brazil // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. P. 94–96.
81. *Vasconcelos M., Pereira D.B., Parana R. et al.* Clinic and laboratory analysis of patients with hepatitis delta in Amazon region // *Brazil. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 3. P. 263–269.
82. *Braga W.S.M.* Hepatitis B and D virus infection within Amerindians ethnic groups in the Brazilian Amazon: epidemiological aspects // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2004. Vol. 37. Suppl. 2. P. 9–13.
83. *Braga W.S.M., da Castilho M.C., Borges F.G. et al.* Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon – far from a vanishing disease // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2012. Vol. 45. № 6. P. 691–695.
84. *Ma S.P., Sakugawa H., Makino Y. et al.* The complete genomic sequence of hepatitis delta virus genotype IIb prevalent in Okinawa, Japan // *J. Gen. Virol.* 2003. Vol. 84. Pt. 2. P. 461–464.
85. *Нечаев В.В., Федуняк И.П., Погромская М.Н. и др.* Эпидемиологические особенности дельта-сочетанной и множественной инфекции в Санкт-Петербурге // *Журнал инфектологии.* 2015. Т. 7. № 3. С. 119–125.
86. *Кузин С.Н., Павлов Н.Н., Семенов С.И. и др.* Вирусные гепатиты в различных популяционных группах в Республике Саха (Якутия) // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2004. № 1. С. 18–22.
87. *Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др.* Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз // *Клиническая гепатология.* 2009. № 1. С. 47–50.
88. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
89. *Левитан Б.Н., Дедов А.В.* Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА, 2001.
90. *Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыглар А.А. и др.* Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе // *Архив внутренней медицины.* 2012. Т. 7. № 5. С. 51–56.
91. *Есмембетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В., Мухин Н.А.* Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия) // *Клиническая медицина.* 2013. Т. 91. № 5. С. 22–26.
92. *Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Лопатухина М.А. и др.* Семейные очаги гепатита дельта в эндемичном регионе Российской Федерации (Республика Тыва) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015. Т. 123. № 11. С. 15–22.
93. *Дадашева А.Э.* К вопросу о широте распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита D в Азербайджане // *Биомедицина (Баку).* 2017. № 1. С. 11–13.
94. *Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И.* Вирусный гепатит дельта. Существует ли в Российской Федерации проблема дельта-инфекции? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014. Т. 112. № 12. С. 4–12.
95. *Дедов А.В., Панов А.А., Орлов Ф.В.* Распространенность маркеров дельта-инфекции и изменения клинической картины у больных хроническим гепатитом и циррозом печени дельта-вирусной этиологии по данным 20-летнего наблюдения (1990–2010 гг.) в Астраханской области // *Астраханский медицинский журнал.* 2014. № 4. С. 25–31.
96. *Farci P., Niro G.A.* Clinical features of hepatitis D // *Semin. Liver Dis.* 2012. Vol. 32. № 3. P. 228–236.
97. *Rizzetto M., Verme G., Recchia S. et al.* Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment // *Ann. Intern. Med.* 1983. Vol. 98. P. 437–441.
98. *Hadziyannis S.J., Papaioannou C., Alexopoulou A.* The role of the hepatitis delta virus in acute hepatitis and in chronic liver disease in Greece // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1991. Vol. 364. P. 51–62.
99. *Rosina F., Conoscitore P., Cuppone R. et al.* Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 117. № 1. P. 161–166.
100. *Fattovich G., Giustina G., Christensen E. et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European

- Concerted Action on Viral Hepatitis // Gut. 2000. Vol. 46. № 3. P. 420–426.
101. Romeo R., Del Ninno E., Rumi M. et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. № 5. P. 1629–1638.
 102. Niro G.A., Smedile A., Ippolito A.M. et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study // J. Hepatol. 2010. Vol. 53. № 5. P. 834–840.
 103. Thomas E., Yoneda M., Schiff E.R. Viral hepatitis: past and future of hepatitis B virus and hepatitis D virus // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2015. Vol. 5. P. 1–11.
 104. Левитан Б.Н., Попов Е.А. Современные аспекты клинической иммуногенетики. Астрахань: АГМА, 2004.
 105. Попов Е.А., Левитан Б.Н., Алексеев Л.П. и др. Иммуногенетические маркеры HLA хронических вирусных гепатитов // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 2. С. 54–59.
 106. Дедов А.В. Клинико-патогенетическое значение антигенов HLA и бета-2-микроглобулина при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Астрахань, 1995.
 107. Romeo R., Pecheur E.I., Petruzzello A., Facetti F. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update // Epidemiol. Infect. 2018. Vol. 146. № 13. P. 1612–1618.
 108. Petruzzello A., Khan N.U., Facetti F., Sabatino R. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma // Open Virol. J. 2018. Vol. 12. P. 26–32.
 109. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. et al. Virus (HCV) genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic HCV positive patients in Southern Italy // J. Liver. 2016. Vol. 5. P. 2–9.
 110. Buti M., Rodrigues-Frias F., Homs M., Funalleras G. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study // J. Viral. Hepat. 2011. Vol. 18. № 6. P. 434–442.
 111. Ajiro M., Zheng Z.M. Oncogenes and RNA splicing of human tumor viruses // Emerg. Microb. Infect. 2014. Vol. 3. № 9. P. e63.
 112. Mesri E.A., Feitelson M.A., Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis // Cell Host. Micr. 2014. Vol. 15. № 3. P. 266–282.
 113. International Agency for Research on Cancer. 1994. Vol. 59. P. 223–242.
 114. International Agency for Research on Cancer. 2012. Vol. 100B. P. 31–33.
 115. Ghamari S., Alavian S.M., Rizzetto M. et al. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients with unusual clinical pictures // Hepat. Mon. 2013. Vol. 13. № 8. P. e6731.
 116. Ji J., Sundquist K., Sundquist J. et al. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma // J. Natl. Canc. Inst. 2012. Vol. 104. № 10. P. 790–792.
 117. Freitas N., Salisse J., Cunha C. et al. Hepatitis delta virus infects the cells of hepadnavirus-induced hepatocellular carcinoma in woodchucks // Hepatol. 2012. Vol. 56. № 1. P. 76–85.
 118. Cross T.J.S., Rizzi P., Horner M. et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London // J. Med. Virol. 2008. Vol. 80. № 2. P. 277–282.
 119. Zachou K., Yurdaydin C., Drebber U. et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis // Liver Int. 2010. Vol. 30. № 3. P. 430–437.
 120. Romeo R., Foglieni B., Casazza G. et al. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 3. P. e92062.

Hepatitis Delta – 2019. Part I: the Aetiology, Epidemiology, Features of the Clinical Course and Outcomes

B.N. Levitan, MD, PhD, Prof., A.V. Dedov, PhD

Astrakhan State Medical University

Contact person: Boleslav N. Levitan, bolevo@mail.ru

There are worldwide about 400 million persons with the chronic infection of hepatitis B virus (HBV). Among them there are from 15 to 25 million patients having the markers of hepatitis D (HDV) infection. HDV is considered to be a satellite virus of HBV as it uses the enzymes and proteins (HBsAg) of HBV for its replication and assembling. It is a little similar to the plant viroids, but HDV is taxonomically placed into the separate family as the separate species of hepatotropic viruses. There is an endemicity in the HDV distribution as it is mostly detected in Southern Europe, certain regions of Asia, Africa and Latin America. In Russia the endemicity of HDV infection is established in the Astrakhan region and some areas to the east of Ural Mountains. The virus may be the cause of the coinfection or the superinfection resulting in acute hepatitis or highly active chronic hepatitis, with the rapid transformation into the liver cirrhosis and the higher frequency of liver cancer. The role of the genetic factor (HLA antigens) in the development of delta-infection is established. Last years the decrease in occurrence of HDV in endemic regions and "mildering" in severity of the chronic hepatitis and liver cirrhosis of delta origin (pathomorphosis) were detected, as well as the increase of revealing of HDV in the regions of the intensive migration of the population during the last years.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis D virus, chronic hepatitis, liver cirrhosis, coinfection, superinfection, endemicity

Приглашаем вас отметить **10**-летний юбилей
Российской школы колоректальной хирургии!
Встречаемся **7-9 июня 2019** года в Москве
в Центре международной торговли на Красной Пресне!

Обсуждаем:

- ◆ лечение рака прямой кишки
- ◆ лечение рака анального канала
- ◆ персонализированное лечение колоректального рака
- ◆ малоинвазивное лечение геморроя

*Пометьте свой
календарь!*

Как всегда вас ждут:

- ◆ лучшие лекторы со всего мира. РШКХ – единственная конференция, которая ежегодно собирает более 50 спикеров из более 15 стран Запада и Востока
- ◆ баланс теории и практики. Обсуждение проверенных протоколов лечения, демонстрация эффективных и малоинвазивных хирургических вмешательств, знакомство с новейшими разработками хирургических технологий
- ◆ демонстрация опыта российских врачей
- ◆ конкурс научных работ



Россия – уникальная страна между Западом и Востоком, с особенными традициями и путем развития.

Российская школа колоректальной хирургии – уникальная конференция. Нигде в мире больше нет такого места, где собираются лучшие западные и восточные специалисты колопроктологи, хирурги и онкологи и обсуждают самые актуальные тенденции в развитии специальности.

Только у российских хирургов есть уникальная возможность пользоваться лучшим в мире опытом без необходимости покидать родную страну.



Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника

М.М. Кудишина, И.В. Козлова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Мария Михайловна Кудишина, aleshechkina-mary@mail.ru

Для цитирования: Кудишина М.М., Козлова И.В. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58

Цель настоящего обзора – описать клинические особенности внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника, патогенетические механизмы их возникновения, подходы к терапии. Литературный обзор базируется на анализе опубликованных данных российских и зарубежных клинических рекомендаций, монографий, когортных исследований. В статье представлены современные данные о специфических и неспецифических внекишечных проявлениях язвенного колита и болезни Крона, связанных и не связанных с активностью заболеваний либо возникших вследствие их лечения. Рассмотрены изменения со стороны опорно-двигательной, гепатобилиарной, дыхательной систем, кожных покровов, ротовой полости и глаз.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа заболеваний с преимущественно иммунологическим механизмом развития, представленная язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК).

ВЗК характеризуются множественным кишечным симптомами и экстраинтестинальными проявлениями. До 40% пациентов с ВЗК имеют внекишечные проявления [1]. Установлено, что распространенность внекишечных симптомов у пациентов с БК выше, чем у больных ЯК. Результаты когортного исследования 2011 г. с учас-

тием 950 больных ВЗК показали, что 43% пациентов с БК и 31% пациентов с ЯК имеют от одного до пяти внекишечных проявлений [2]. Примерно в половине случаев ВЗК дебютируют внекишечными симптомами задолго до диагностирования кишечного заболевания [3].

Экстраинтестинальные проявления при ВЗК можно разделить на несколько групп:

- специфические изменения, имеющие идентичную с основным заболеванием гистологическую картину и, как следствие, общий патогенетический механизм развития;

- неспецифические изменения, связанные или не связанные с активностью заболевания, с неустановленным механизмом развития;
- вторичные – результат осложнений основной патологии или ее лечения.

Внекишечные проявления могут затрагивать практически все системы. Подавляющее большинство экстраинтестинальных проявлений связано с активностью ВЗК. Наиболее распространенными считаются периферический артрит, афтозный стоматит, увеит и узловатая эритема. К не связанным с активностью ВЗК системным проявлениям относят первичный склерозирующий холангит, остеопороз и остеопенический синдром, псориаз [4].

Опорно-двигательная система и ВЗК

Внекишечные проявления со стороны опорно-двигательной системы при ВЗК определяются как серонегативные спондилоартропатии [5]. В зависимости от ведущих симптомов они классифицируются на осевые и периферические. В процесс вовлекаются крестцово-подвздошное сочленение, суставы позвоночника, конечностей [6]. Данная патология характерна для па-

циентов с БК: частота встречаемости – 10–20%. При ЯК этот показатель составляет 5–14%. Появление указанной патологии может предшествовать кишечным симптомам основного заболевания, дебютировать одновременно с ним или спустя время [7]. Обнаружены генетические предпосылки к артропатиям при ВЗК: наличие полиморфизма генов IL23R, IL12B, STAT3 и PTGER4 (связаны с Th17), ILR2 и ORMDDL3 (обусловлены дефектами иммунной реакции). Указанные генетические особенности могут объяснить обратную связь между нозологиями. Установлено, что до 70% пациентов с анкилозирующим спондилитом и спондилоартропатиями имеют гистологические признаки воспаления кишечника определенной степени выраженности [8].

Анкилозирующий спондилит диагностируют на основании результатов магнитно-резонансной томографии или рентгенологических особенностей сакроилеита в сочетании с типичной клинической картиной. Осевой или периферический артрит в большей степени клинический диагноз. В процессе верификации ревматологических изменений при ВЗК необходимо исключить эрозивные изменения и деформацию суставов, остеонекроз, вызванный приемом глюкокортикостероидов (ГКС) [9]. Для редукции клинических симптомов периферического артрита, как правило, достаточно терапии основного заболевания. В случае осевого артрита предпочтительно использовать короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Высокие дозы НПВП и длительный курс их назначения способствуют рецидиву и утяжелению артрита. Иммуносупрессоры характеризуются ограниченной эффективностью в отношении осевого артрита [10]. Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) при спондилитах и артритах на фоне ВЗК

показаны при неэффективности или резистентности к НПВП [11]. К другим проявлениям патологии опорно-двигательного аппарата при ВЗК относятся остеопения и остеопороз.

Остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушением ее микроархитектоники, приводящим к повышенному риску переломов костей. При остеопении снижение плотности костной ткани не столь выражено [12]. Распространенность подобных явлений колеблется от 17 до 41% при остеопорозе и от 22 до 77% при остеопении [13]. Выявлено три фактора, определяющих риск развития остеопенического синдрома: нарушение всасывания витамина D и кальция, системный воспалительный процесс, затрагивающий одновременно и кишечник, и костную систему, и терапия ГКС. Не исключен генетический компонент подобной связи – 570A>T полиморфизм гена VMP2 [14]. При верификации снижения МПКТ у пациентов с ВЗК рекомендуют терапию препаратами кальция и витамина D, бисфосфонатами [15].

I. Krela-Kazmierczak и соавт. (2018) оценивали МПКТ методом ультразвуковой денситометрии и определяли уровни интерлейкина (ИЛ) 6 (как инициатора остеокластогенеза), остеопротегерина (ОПГ) и белка sRANKL в крови на основании иммуноферментного анализа у пациентов с ЯК и БК. Среди пациентов с БК остеопения встречалась у 32,42%, остеопороз – у 18,92%. Среди пациентов с ЯК аналогичные показатели составили 37,84 и 2,7% соответственно. При ЯК наблюдалась обратная взаимосвязь между показателями ИЛ-6 и T-score, при БК – прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и ОПГ. Заболеваемость остеопенией и остеопорозом у пациентов с ВЗК высока и увеличивается с длительностью заболевания и количеством госпитализаций. В отличие от пациентов с ЯК

больные БК находятся в группе высокого риска патологии скелета [16].

Изменения кожи при ВЗК

Кожа и ее производные часто вовлекаются в системное воспаление. Изменения кожи при ВЗК объясняют общими патогенетическими механизмами: гиперпродукцией ИЛ-12 и интерферона-гамма, синтезируемыми Th1-лимфоцитами, ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемыми Th2-лимфоцитами, ИЛ-17 – Th17-лимфоцитами [17].

Узловатая эритема (эритема *nodosum*) – одно из наиболее частых кожных проявлений ВЗК. Встречается у 8–10% пациентов с ЯК, у 10–15% больных БК [18]. У женщин узловатая эритема регистрируется в 3–6 раз чаще, чем у мужчин [19]. Узловатая эритема представляет собой множественные двусторонние симметричные узелки диаметром 1–5 см красного (или синюшно-багрового) цвета, болезненные и горячие на ощупь, иногда возвышающиеся над поверхностью кожи. Локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, как правило на передней поверхности голени, а также на коже икр, туловища и лица [20]. Обычно данное проявление возникает после дебюта типичных кишечных симптомов основного заболевания. Выраженность клинической картины напрямую зависит от периода ВЗК. Это объясняет регресс узловатой эритемы при патогенетической терапии ЯК или БК [21].

Гангренозную пиодермию относят к тяжелым кожным проявлениям ВЗК. Гангренозная пиодермия – реактивный дерматоз с хроническими неинфекционными некротическими очагами [22]. Такое внекишечное проявление с одинаковой частотой встречается и у мужчин, и у женщин, преимущественно в возрасте от 24 до 55 лет [23]. С ВЗК ассоциированы гнойничковая и язвенная формы гангренозной пиодермии. При этом они могут возникать до, во время или пос-



ле дебюта интестинальных симптомов основного заболевания. После дебюта кожного болевого синдрома образуется пустула с последующим изъязвлением. При этом гнойно-некротический центр остается стерильным, окружен голубоватой каймой [24]. Гангренозная пиодермия при ВЗК – диагноз исключения, поскольку в настоящее время не существует патогномичных лабораторных тестов, подтверждающих диагноз. При наличии кожных проявлений у пациентов с ВЗК необходимо исключить заболевания грибковой, инфекционной или бактериальной этиологии, прием препаратов йода или брома, укусы насекомых. Обязательно проведение гистологического исследования участка пораженной ткани: патогномичным для гангренозной пиодермии является наличие нейтрофильной инфильтрации в центре язвы и лимфоцитарной инфильтрации по периферии [25]. При лечении подобного экстраинтестинального проявления используется местная и системная терапия. Установлено, что топические ГКС и триамцинолона ацетат оказывают выраженный положительный эффект. Однако при присоединении вторичной инфекции использование топических ГКС противопоказано. Системная терапия также оказывает выраженный позитивный эффект на гангренозную пиодермию. Препаратом выбора является преднизолон в стандартной дозе 1–2 мг/кг массы тела [26]. Рекомендуются также генно-инженерные биологические препараты. Инфликсимаб оказывает значимый положительный эффект в отношении гангренозной пиодермии, резистентной к ГКС [27]. Синдром Свита – острый нейтрофильный дерматоз, разновидность гангренозной пиодермии, локализуется на коже верхних конечностей, лице и шее, связан с активностью основного заболевания. Чаще встречается у женщин [28]. Этот синдром рассматривают как реакцию

гиперчувствительности на фоне инфекционных, воспалительных или неопластических процессов. Гистологически он проявляется плотной нейтрофильной инфильтрацией кожи полиморфноядерными лейкоцитами, клинически отмечаются диффузно расположенные эритематозные бляшки и папулы, пустулы с гнойным содержимым [22]. Отчетливой патогенетической связи между синдромом Свита и ВЗК не установлено. Терапией выбора считаются системные ГКС. Цитостатики следует назначать при резистентности к лечению или частых рецидивах синдрома Свита [29]. Патология ногтей как внекишечное проявление ВЗК широко обсуждается. Единого мнения в отношении изменений ногтевой пластины нет. Однако в ряде работ обозначены распространенные изменения. Так, О. Ekiz и соавт. (2016) изучали изменения ногтевой пластины у пациентов с ВЗК и пришли к выводу, что подногтевой гиперкератоз и изменение цвета ногтевой пластины – наиболее частые проявления (27,5 и 27,3% соответственно). Отмечались также дистрофия ногтя, онихолизис, ломкость, изъязвления. Распространенность онихомикоза у пациентов с ЯК и БК одинакова, без статистически значимых различий в распределении по полу и длительности течения заболевания. В то же время зафиксирована выраженная корреляция с возрастом пациентов: частота выявления онихомикоза увеличивалась с возрастом больных [30]. Нередко в патологический процесс вовлекается ротовая полость. Поражение полости рта не всегда обусловлено активностью основного процесса. Воспалительные изменения ротовой полости при ВЗК могут быть болезненными, нарушать нормальное функционирование ротовой полости и артикуляцию, приводить к тяжелым депрессивным расстройствам личности из-за обезображивания [31].

Все экстраинтестинальные проявления, локализующиеся в ротовой полости, подразделяют на специфические и неспецифические в зависимости от наличия патогномичных особенностей при гистологическом исследовании. Неспецифические изменения встречаются чаще. Они относятся к внекишечным проявлениям ВЗК. Речь идет об афтозном стоматите, вегетирующем пиостоматите, ангулярном хейлите, персистирующей субмандибулярной лимфаденопатии, рецидивирующих абсцессах щек, глоссите.

Наиболее распространенным вариантом поражения ротовой полости считается афтозный стоматит: воспаление слизистой оболочки ротовой полости, сопровождающееся образованием эрозий с фибринозным экссудатом и эритематозной каймы [32]. Чаще выявляется у пациентов с БК – 20–30% (при ЯК – до 10%) [33]. Афтозный стоматит нередко предшествует развитию основной клинической картины ВЗК. Активное течение БК способно усугубить стоматит. Лечение основного заболевания позволяет контролировать активность афтозного стоматита. Наряду с этим эффективна терапия топическими анестетиками (лидокаин) или ГКС (триамцинолон, дексаметазон), НПВП. В ряде случаев показаны системные ГКС [34].

Вегетирующий пиостоматит (ВП) – хроническое воспаление слизистой оболочки полости рта, представленное множественными белыми или желтыми пустулами с отеком красным основанием, периодически склонными к слиянию с образованием линейных язв [35]. В большей степени характерен для ЯК, чем для БК, в два-три раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [36]. Как правило, появлению ВП предшествует развитие типичной клинической картины ВЗК. Описывают тесную связь с ЯК, даже рассматривают в качестве специфического маркера его активности

[37]. В клинической картине ВП доминируют болевой синдром в полости рта, лихорадка, увеличение подчелюстных лимфоузлов. Для лечения данного проявления рекомендуют системные ГКС в монорежиме или в комбинации с азатиоприном. В отношении ВП эффективны циклоспорин А, анти-ФНО-препараты [38]. Топические ГКС, пероральные антисептики не имеют доказанной эффективности. В единичных случаях описаны ксеростомия, синдром Шегрена, халитоз, расширение мелких слюнных желез, изменение цвета слизистой оболочки ротовой полости, красный плоский лишай, неспецифический гингивит [39].

Гепатобилиарная система и ВЗК

Среди системных проявлений ВЗК выделяют первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

ПСХ относится к наиболее характерному проявлению ВЗК и в большинстве случаев (до 75%) ассоциирован с ЯК. При БК встречается реже [40]. В некоторых географических регионах его частота колеблется в пределах 4–5% среди пациентов с ВЗК. Существует и обратная взаимосвязь между этими заболеваниями: до 70% пациентов с ПСХ страдают ЯК или БК. В 75–95% случаев ПСХ при ВЗК отмечается тотальный колит [41]. Развитие ПСХ на фоне ВЗК определяется выраженным генетическим компонентом.

Согласно результатам недавних исследований GWAS (Genome-wide association, 2011), полиморфизм генов MST1, ИЛ-2, CARD9 и REL определяет развитие ПСХ и во многом ВЗК. К дополнительным предпосылкам относятся генетические дефекты компонентов врожденного иммунитета комплекса HLA [42]. ПСХ проявляется такими симптомами, как недомогание, кожный зуд, боль в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, ночная потливость. Они могут возникать эпизодически или быть

смазанными на фоне симптомов основного заболевания. Нередко ПСХ протекает бессимптомно. 5–10% пациентов не имеют типичных признаков заболевания при магнитно-резонансной холангиографии (МРХ). В подобной ситуации диагноз верифицируется гистологически. Такой вариант заболевания обозначают как ПСХ малых протоков и считают прогностически более благоприятным [43]. Лабораторно подтвержденный холестатический синдром предполагает обследование пациента для выявления ПСХ. При этом другие показатели функциональной активности печени обычно остаются в пределах нормы. Особую диагностическую ценность имеет МРХ, позволяющая выявлять диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков, короткие тяжёлые выпячивания, напоминающие дивертикулы [44]. При ПСХ на фоне ВЗК рекомендована стандартная терапия урсодезокси-холовой кислотой (УДХК) 15–20 мг/кг/сут. При этом следует избегать высокодозной терапии УДХК (25–30 мг/кг/сут). Терапия препаратами анти-ФНО не была изучена должным образом [45]. Наиболее эффективным методом лечения ПСХ остается трансплантация печени. При этом описана трансформация патологии в холангиокарциному, что считается противопоказанием для трансплантации [46].

НАЖБП – частое внекишечное проявление ЯК (до 55%) и БК (до 40%). К факторам риска развития данной патологии при ВЗК относятся фистулообразующая форма БК, распространенность процесса в кишке, синдром мальабсорбции, потеря белка, терапия ГКС, применение метотрексата [47].

Я.А. Краснер и соавт. (2018) изучали распространенность НАЖБП среди пациентов с ВЗК и факторы, ассоциированные с неалкогольной патологией печени. У 40% пациентов с ЯК и 55%

больных БК был диагностирован стеатогепатоз/стеатогепатит. Выявлены различия между изучаемыми патологиями. У пациентов с БК уровень тромбоцитов крови ассоциирован с наличием стеатогепатоза/стеатогепатита. У пациентов с ЯК такими факторами стали более высокий индекс массы тела (ИМТ > 25 кг/м²), артериальная гипертензия, возраст (старше 50 лет) и частота госпитализаций в год (два раза и более) [48].

S. Sagami и соавт. (2017) оценивали особенности НАЖБП у пациентов с БК. Показано, что патология печени у 22% пациентов с БК ассоциирована с более низкими значениями С-реактивного белка (СРБ) крови по сравнению с популяцией пациентов только с диагнозом НАЖБП. Кроме того, НАЖБП служила предиктором более длительного безоперационного периода при БК. Однако механизмы возможного защитного действия неалкогольного заболевания печени не изучались [49]. При анализе зависимости НАЖБП от тяжести ЯК (2017) установлено, что индекс стеатоза печени способен коррелировать с тяжестью ЯК [50].

К более редким проявлениям со стороны гепатобилиарной системы при ВЗК относят желчно-каменную болезнь, панкреатит (острый лекарственный и хронический), амилоидоз, тромбоз воротной вены, гранулематозный гепатит [51].

Патология органа зрения и ВЗК

Для ВЗК типичны экстраинтестинальные офтальмологические проявления. Возникновение этой патологии связывают с дефектом врожденного или приобретенного иммунитета, высказывается предположение о наличии генетических мутаций, однако однозначного мнения нет [52]. Глазные симптомы встречаются нечасто. Исследования их распространенности в группах пациентов с ВЗК немногочисленны, поэтому объективно оценить



данный показатель сложно. В целом частота встречаемости варьируется в пределах 2–12% [53]. Наиболее частыми считаются увеит и эписклерит.

Эписклерит – воспаление соединительнотканной обильно васкуляризированной пластинки, соединяющей конъюнктиву и склеру глаза. Клинические проявления: покраснение одного или обоих глаз, жжение, раздражение, выраженная чувствительность. Снижение остроты зрения не характерно. Эписклерит считается внекишечным проявлением ВЗК, связанным с обострением основного заболевания, и при его лечении глазные симптомы купируются [54].

Увеит – хроническое воспаление сосудистой оболочки глаза, нередко приводящее к снижению и утрате зрения. Чаще встречается у женщин. Проявляется головной и глазной болью, светобоязнью, обычно сопровождается другими внекишечными симптомами ВЗК (суставными и кожными проявлениями). При подозрении на увеит необходима своевременная консультация офтальмолога, применение топических и системных ГКС. При неэффективности рекомендуется назначение инфликсимаба [55].

К более редким глазным проявлениям при ВЗК относят центральную ретинопатию, блефарит, конъюнктивит, синдром сухости глаза, катаракту, в том числе стероидиндуцированную [56].

Дыхательная система и ВЗК

Изменения показателей функционального состояния бронхолегочной системы зачастую

неспецифичны для ЯК и БК, редко определяются клинически. Однако при целенаправленном обследовании легких у 20–55% пациентов выявляются гиперреактивность бронхов, вентиляционные нарушения, лимфоцитоз мокроты, обнаруживаются рентгенологические «находки». К более типичным легочным проявлениям БК относят стеноз гортани, хронический гранулематозный бронхит и бронхиолит, интерстициальные пневмониты [57].

Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания наблюдаются у 35% пациентов с ВЗК, рестриктивные и смешанные – значительно реже. У подавляющего большинства пациентов (73%) имеют место изменения бронхолегочной системы по типу хронического бронхита со склонностью к образованию бронхоэктазов и вовлечению в воспалительный процесс мелких бронхов с формированием дистальной обструкции [58]. У пациентов с ВЗК установлена генетическая предрасположенность к патологии легких. Полиморфизм генов HLA DQB1*02, DQB1*03, DQB1*15 обладает высокой специфичностью в отношении бронхиальной обструкции [58].

Нередко изменения в легких становятся результатом проводимой терапии (ГКС, препараты анти-ФНО). При назначении такого лечения в несколько раз возрастает риск оппортунистических инфекций. В связи с этим перед началом терапии рекомендуются консультация фтизиатра и предварительный скрининг на

инфекции. Частота осложнений со стороны органов дыхания при проведении антицитокиновой и иммуномодулирующей терапии достигает 22–25%. Из них на долю тяжелых инфекционных деструкций (пневмонии, плевриты, абсцессы легких) приходится 11–13% [59].

Обращает на себя внимание патогенетическая взаимосвязь ВЗК и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В популяционном когортном исследовании (2008) с участием 180 239 пациентов с ХОБЛ изучали распространенность ВЗК за период 1987–2002 гг. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ риск возникновения ЯК и БК на 55% выше по сравнению с общей популяцией здорового населения. У родственников пациентов с ХОБЛ первой линии родства выявлен риск развития БК, но не ЯК [60].

Заключение

Разнообразие внекишечных проявлений ЯК и БК предполагает необходимость своевременного установления диагноза и проведения рациональной фармакотерапии. Дебют экстраинтестинальных симптомов совпадает с обострением основной патологии либо опережает его. Изучение и выявление внекишечных проявлений, определение биологических маркеров ВЗК [61], своевременное лечение и, как следствие, контролируемое течение ВЗК – залог высокого качества жизни пациентов. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Isaaks K.L. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? // *Inflamm. Bowel Dis.* 2008. Vol. 14. № 2. P. S198–199.
2. Vavrica S.R., Brun L., Ballabeni P. et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort // *Am. J. Gastr.* 2011. Vol. 106. № 1. P. 110–119.
3. Mendoza J.L., Lana R., Taxonera C. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis // *Med. Clin. (Barc.)*. 2005. Vol. 125. № 8. P. 297–300.
4. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study // *Am. J. Gastr.* 2001. Vol. 96. № 4. P. 1116–1122.
5. Harbord M., Annese V., Vavrica S.R. et al. The first evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease // *J. Crohns Colitis*. 2016. Vol. 10. № 3. P. 239–254.
6. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis

- international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 6. P. 777–783.
7. *Salvarani C., Vlachonikolis I.G., van der Heijde D.M. et al.* Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients // *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. № 12. P. 1307–1313.
 8. *Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature.* 2012. Vol. 491. № 7422. P. 119–124.
 9. *Fornaciari G., Salvarani C., Beltrami M. et al.* Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease // *Can. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 15. № 6. P. 399–403.
 10. *Bonner G.F., Fakhri A., Vennamaneni S.R.* A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2004. Vol. 10. № 6. P. 751–757.
 11. *Baraliakos X., Braun J.* Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new? // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012. Vol. 14. № 5. P. 422–427.
 12. *Kanis J.A.* Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group // *Osteoporos Int.* 1994. Vol. 4. № 6. P. 368–381.
 13. *Ali T., Lam D., Bronze M.S., Humphrey M.B.* Osteoporosis in inflammatory bowel disease // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 7. P. 599–604.
 14. *Krela-Kazmierczak I., Wawrzyniak A., Szymczak A. et al.* Bone mineral density and the 570A>T polymorphism of the bone morphogenetic protein 2 (BMP2) gene in patients with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study // *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. Vol. 68. № 5. P. 757–764.
 15. *Melek J., Sakuraba A.* Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 1. P. 32–44.e5.
 16. *Krela-Kazmierczak I., Szymczak-Tomczak A., Łykowska-Szuber L. et al.* Interleukin 6, osteoprotegerin, sRANKL and bone metabolism in inflammatory bowel diseases // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018. Vol. 27. № 4. P. 449–453.
 17. *Lees C.W., Barrett J.C., Parkes M., Satsangi J.* New IBD genetics: common pathways with other diseases // *Gut.* 2011. Vol. 60. № 12. P. 1739–1753.
 18. *Trost L.B., McDonnell J.K.* Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease // *Postgrad. Med. J.* 2005. Vol. 81. № 959. P. 580–585.
 19. *Requena L., Requena C.* Erythema nodosum // *Dermatol. Online J.* 2002. Vol. 8. № 1. P. 4.
 20. *Fox M.D., Schwartz R.A.* Erythema nodosum // *Am. Fam. Physician.* 1992. Vol. 46. № 3. P. 818–822.
 21. *Orchard T.* Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2003. Vol. 5. № 6. P. 512–517.
 22. *Skok P., Skok K.* Acute febrile neutrophilic dermatosis in a patient with Crohn's disease: case report and review of the literature // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2018. Vol. 27. № 3. P. 161–163.
 23. *Iida T., Hida T., Matsuura M. et al.* Current clinical issue of skin lesions in patients with inflammatory bowel disease // *Clin. J. Gastroenterol.* 2019. [Epub ahead of print]
 24. *Wollina U.* Clinical management of pyoderma gangrenosum // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002. Vol. 3. № 3. P. 149–158.
 25. *Powell F.C., O'Kane M.* Management of pyoderma gangrenosum // *Dermatol. Clin.* 2002. Vol. 20. № 2. P. 347–355.
 26. *Bennett M.L., Jackson J.M., Jorizzo J.L. et al.* Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions // *Medicine (Baltimore).* 2000. Vol. 79. № 1. P. 37–46.
 27. *Grange F., Djilali-Bouzina F., Weiss A.M. et al.* Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab // *Dermatology.* 2002. Vol. 205. № 3. P. 278–280.
 28. *Ytting H., Vind I., Bang D., Munkholm P.* Sweet's syndrome – an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease // *Digestion.* 2005. Vol. 72. № 2–3. P. 195–200.
 29. *Marzano A.V., Ishak R.S., Saibeni S. et al.* Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 45. № 2. P. 202–210.
 30. *Ekiz Ö., Çelik E., Balta İ. et al.* Nail changes in patients with inflammatory bowel diseases // *Turk. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 46. № 2. P. 495–500.
 31. *Lourenço S.V., Hussein T.P., Bologna S.B. et al.* Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 2. P. 204–207.
 32. *Chavan M., Jain H., Diwan N. et al.* Recurrent aphthous stomatitis: a review // *J. Oral. Pathol. Med.* 2012. Vol. 41. № 8. P. 577–583.
 33. *Trikudanathan G., Venkatesh P.G., Navaneethan U.* Diagnosis and therapeutic management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // *Drugs.* 2012. Vol. 72. № 18. P. 2333–2349.
 34. *McBride D.R.* Management of aphthous ulcers // *Am. Fam. Physician.* 2000. Vol. 62. № 1. P. 149–154, 160.
 35. *Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C. et al.* Pyostomatitis vegetans: a review of the literature // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2009. Vol. 14. № 3. P. E114–E117.
 36. *Hegarty A.M., Barrett A.W., Scully C.* Pyostomatitis vegetans // *Clin. Exp. Dermatol.* 2004. Vol. 29. № 1. P. 1–7.
 37. *Lopez-Jornet P., Gomez-Garcia F., Camacho-Alonso F.* Pyostomatitis vegetans. Clinical marker of ulcerative colitis // *NY State Dent. J.* 2012. Vol. 78. № 2. P. 36–37.
 38. *Brinkmeier T., Frosch P.J.* Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: a clinical course of two decades with response to cyclosporine and low-dose prednisolone // *Acta Derm. Venereol.* 2001. Vol. 81. № 2. P. 134–136.
 39. *Rowland M., Fleming P., Bourke B.* Looking in the mouth for Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 332–337.



40. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. № 5. P. 1181–1188.
41. Karlsen T.H., Schrumpf E., Boberg K.M. Update on primary sclerosing cholangitis // *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42. № 6. P. 390–400.
42. Melum E., Franke A., Schramm C. et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci // *Nat. Genet.* 2011. Vol. 43. № 1. P. 17–19.
43. Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 37–41.
44. Karlsen T.H., Boberg K.M. Update on primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 3. P. 571–582.
45. Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A. et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // *Hepatology.* 2009. Vol. 50. № 3. P. 808–814.
46. Rosen C.B., Darwish Murad S., Heimbach J.K. et al. Neoadjuvant therapy and liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: is pretreatment pathological confirmation of diagnosis necessary? // *J. Am. Coll. Surg.* 2012. Vol. 215. № 1. P. 31–38.
47. Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. № 4. P. 1074–1075.
48. Краснер Я.А., Осипенко М.Ф. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. Т. 155. № 7. С. 57–61.
49. Sagami S., Ueno Y., Tanaka S. et al. Significance of non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective cohort study // *Hepatol. Res.* 2017. Vol. 47. № 9. P. 872–881.
50. Jamali R., Biglari M., Seyyed Hosseini S.V. et al. The correlation between liver fat content and ulcerative colitis disease severity // *Acta Med. Iran.* 2017. Vol. 55. № 5. P. 333–339.
51. Tofteland N.D., Nassif I.I. Abnormal liver enzymes in a patient with Crohn's disease, psoriatic arthritis, and recurrent pancreatitis. Answer to the clinical challenges and images in GI question: image 5: idiopathic granulomatous hepatitis // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. № 2. P. e14–15.
52. Martin T.M., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002. Vol. 14. № 4. P. 337–341.
53. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management // *Ann. Med.* 2010. Vol. 42. № 2. P. 97–114.
54. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L., Shah S.A. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2004. Vol. 10. № 2. P. 135–139.
55. Suhler E.B., Smith J.R., Wertheim M.S. et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes // *Arch. Ophthalmol.* 2005. Vol. 123. № 7. P. 903–912.
56. Troncoso L.L., Biancardi A.L., de Morades H.V., Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 32. P. 5836–5848.
57. Desai D., Patil S., Udawadia Z. et al. Pulmonary manifestations in inflammatory bowel disease: a prospective study // *Indian J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 30. № 5. P. 225–228.
58. Михайлова З.Ф. Функция внешнего дыхания у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009. № 5. С. 13–16.
59. Лазебник Л.Б., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Новое в биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011. № 2. С. 7–14.
60. Ekbohm A., Brandt L., Granath F. et al. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD // *Lung.* 2008. Vol. 186. № 3. P. 166–172.
61. Кудишина М.М., Козлова И.В., Пахомова А.Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. Т. 157. № 9. С. 4–9.

Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases

M.M. Kudishina, I.V. Kozlova, MD, PhD, Prof.
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Contact person: Mariya M. Kudishina, aleshechkina-mary@mail.ru

The purpose of this review is to describe the clinical features of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases, pathogenetic mechanisms of their occurrence, approaches to therapy. The literature review is based on the analysis of published data of Russian and foreign clinical recommendations, monographs, cohort studies. The article presents current data on specific and nonspecific extra-intestinal manifestations of ulcerative colitis and Crohn's disease, associated and unrelated to the activity of diseases, or resulting from their treatment. Changes in the musculoskeletal, hepatobiliary, respiratory systems, skin, oral cavity and eyes are considered.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, extra-intestinal manifestations

11-13 СЕНТЯБРЯ 2019

МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

5 ЛЕТ ЕДИНСТВА ЛАБОРАТОРНОГО СООБЩЕСТВА РОССИИ

- **9000 СЛУШАТЕЛЕЙ**
- **450 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
- **160 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного оборудования и расходных материалов
- **120 МЕРОПРИЯТИЙ** – научные секции, панельные дискуссии, круглые столы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, интерактивные семинары, менторские сессии

ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ

- Ключевые вызовы и направления развития системы здравоохранения России

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- Персонализированная медицина
- Клиническая хромато-масс-спектрометрия
- Молекулярная диагностика
- Клиническая цитология
- Клиническая гемостазиология
- Форум по обращению медицинских изделий
- Экономика и организация лабораторной службы

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

- По онкологии, кардиологии, эндокринологии, инфекционным заболеваниям и другим дисциплинам

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Лабораторная диагностика нарушения функций ЦНС
- Проблемы метаболического синдрома
- Лабораторная диагностика в педиатрии



V МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- Постерная зона
- Галерея art lab – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- Фотовыставка «Лабораторный город и его жители»
- Музыка и искусство



СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- День СНГ
- Премия в области лабораторной медицины им. В.В. Миньшикова



ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru





Целиакия – важная проблема современной гастроэнтерологии

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

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

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Целиакия – важная проблема современной гастроэнтерологии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 60–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-60-66

В статье рассматриваются эпидемиология, этиопатогенез целиакии, клиническая симптоматика. Представлены основные классификации заболевания, методы лабораторной и инструментальной диагностики, а также подходы к терапии.

Ключевые слова: целиакия, глютен, трансглутаминаза, мальабсорбция, диета, диагностика, лечение

Целиакия (глутеновая энтеропатия, нетропическая спру, кишечный инфантилизм, «мучная болезнь», болезнь Ги – Гертера – Гейбнера и др.) – мультифакториальное хроническое заболевание тонкой кишки, которое классически проявляется синдромами мальдигестии и мальабсорбции, множественными расстройствами метаболизма и прогрессирующей потерей массы тела вследствие иммуноопосредованного воспалительного повреждения и гиперрегенераторной ворсинчатой атрофии ее слизистой оболочки, развивающимися у наследственно детерминированных лиц в результате непереносимости продуктов и блюд, приготовленных из злаков пшеницы, ржи, ячменя и (отчасти) овса, содержащих белок клейковины этих злаков – глютен [1, 2].

В последнее время классические проявления обнаруживаются у небольшого числа пациентов с целиакией. В большинстве эпи-

зодов атрофические изменения с углублением крипт и увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов отмечаются на небольших участках слизистой оболочки тонкой кишки, а клинические проявления синдрома нарушенного всасывания отсутствуют или выражены незначительно [3]. Заболевание протекает в стертой латентной или субклинической форме и сопровождается лишь внекишечными симптомами аутоиммунного или генетического характера, что затрудняет диагностику [4, 5]. Вследствие недостаточной информированности практикующих врачей о целиакии даже при типичном течении диагноз устанавливается в среднем через 11,7 года [6].

Эпидемиология

Долгое время целиакия считалась редким заболеванием и наблюдалась преимущественно у детей. Однако на основании результатов широкомасштабных иссле-

дований, проведенных в последние годы, это утверждение было опровергнуто. В настоящее время целиакию диагностируют повсеместно в общей популяции, включая среднюю и старшую возрастные группы [7, 8].

Данные массовых серологических исследований с дальнейшим гистологическим анализом дуоденальных биоптатов у лиц с положительными серологическими тестами показали, что частота глютенной целиакии в Европе достигает 1:152–1:300 человек, в США – 1:250 человек [9]. Частота встречаемости целиакии в России ранее не изучалась. Предполагаемая частота составляет примерно 1:100–1:250 [7, 10–12].

Эпидемиология представлена в виде айсберга: соотношение между диагностированными и недиагностированными случаями может достигать 1:5–1:13 [12, 13]. Среди ближайших родственников больных частота целиакии составляет 20%, а конкордантность среди монозиготных близнецов – 86% [14].

Целиакией страдают чаще мужчины, чем женщины, но данные о распространенности целиакии существенно различаются в странах и этнических группах. Так, в Европе целиакия регистрируется примерно в 20 раз чаще у детей, чем у взрослых, а среди больных преобладают женщины [14]. В то же время целиакию редко диа-

гностируют у представителей монголоидной расы (в Монголии, Китае, Японии) и коренных жителей Африки [2, 5, 15].

В связи с высокой частотой в таких странах, как Италия (1:184), Финляндия (1:130), Великобритания, целиакия приравнена по значимости к сахарному диабету и проблемы, связанные с лечением и диагностикой целиакии, решаются на уровне государственных программ [16]. Смертность среди больных с нелеченой целиакией составляет 10–30%, при адекватном лечении – строгой аглютенной диете она снижается до 0,4% [7, 17].

Этиопатогенез

Официально «первооткрывателем» целиакии считается английский врач Бартоломеевского госпиталя в Лондоне Самуэль Джи (1888), который впервые описал ее классические симптомы у детей – диарею, истощение, анемию и отставание в развитии [2].

Причина целиакии была установлена в середине XX в. (1954) голландским педиатром W.K. Dicke, который обнаружил уменьшение симптоматики целиакии у детей на фоне голодания во время Второй мировой войны и рецидивы болезни в послевоенный период при восстановлении традиционного питания и употреблении в пищу мучных изделий из зерновых растений (пшеница, рожь) [8, 18].

Целиакия имеет смешанный аутоиммунный, аллергический, наследственный генез [13]. В последнее десятилетие целиакию склонны рассматривать как системное аутоиммунное заболевание. Достоверно известно, что у лиц, страдающих целиакией, аутоиммунные заболевания возникают в десять раз чаще, чем в популяции, и многие работы посвящены изучению различных путей возникновения данной ассоциации [4].

Глютен представляет собой собирательное название белковых фракций, а именно проламинов и глютеинов злаков – глиадинов пшеницы, гордеинов

ячменя, секалинов ржи и овейнов овса, которые, воздействуя на слизистую оболочку тонкой кишки, вызывают мобилизацию элементов иммунной системы [4, 14]. Повреждающее действие глиадины реализуется через межэпителиальные Т-лимфоциты и защитные клетки собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Т-лимфоциты слизистой оболочки распознают только те пептиды глиадины, которые обладают свойствами антигенов (33-мерный пептид глиадины) [11, 14]. Узнавание антигена через каскад промежуточных реакций и образование иммунных комплексов приводит к повышению продукции специфических антиглиадиновых антител – IgA, IgG (АГА), антител к тканевой трансглутаминазе (тТГ) (фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту, играет важную роль в модификации пептидов глиадины), провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа/бета, интерлейкины 10 и 1-бета, трансформирующий ростовой фактор бета). При этом формируется иммунный ответ, индуцирующий деструктивно-воспалительный процесс, а затем и атрофию слизистой оболочки тонкой кишки с укорочением ворсинок и значительным удлинением крипт, тем самым нарушая пищевую абсорбцию на поврежденном участке [2, 4, 14, 17].

При устранении из пищи глютена купируются клинические проявления и соответственно морфологические изменения [4].

Целиакия – генетически обусловленное заболевание, ассоциированное с HLA-DQ2 и HLA-DQ8, наследуется по аутосомно-доминантному типу [4, 13, 17, 19]. Для гидролиза глиадины, который состоит из 33 аминокислотных остатков, необходима специфическая аминопептидаза глиадин-амидаза. Но из-за врожденно-го генетического дефекта у боль-

ных целиакией она отсутствует [2, 17].

Другими факторами, провоцирующими нарушение толерантности к глютену у генетически предрасположенных к целиакии лиц, являются [5, 13]:

- ранний переход на искусственное вскармливание глютеносодержащими продуктами;
- некоторые аденовирусные инфекции;
- нарушение местных иммунных реакций и барьерной функции тонкой кишки, возникающее при ее повреждениях, болезни Крона, инфекционных, паразитарных и других заболеваниях, при операциях на органах брюшной полости.

Классификация

Несмотря на разнообразные классификации целиакии, в настоящее время практически отсутствует классификация, адаптированная к практике [14].

В 1992 г. M.N. Marsh предложил первую патоморфологическую классификацию целиакии, которая и сегодня остается актуальной. В ней отражены стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки [1, 8, 9].

Стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии по M.N. Marsh [20]:

- Marsh I (воспалительная): структура слизистой оболочки нормальная, но проникновение лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок повышено;
- Marsh II (лимфоцитарный энтерит): помимо увеличения числа лимфоцитов появляется гиперплазия крипт с их удлинением и увеличением митотической активности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок становится уменьшенным – 1:3–1:5;
- Marsh III (деструкция): атрофия ворсинок;
- Marsh IIIA (парциальная атрофия ворсинок) – частичная атрофия ворсинок, которая характеризуется соотношением глубины крипт/высоты ворсинок менее 1;



- Marsh IIIB (субтотальная атрофия ворсинок) означает атрофию ворсинок, когда отдельные из них еще можно распознать;
 - Marsh IIIC (тотальная атрофия ворсинок) – полная атрофия ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую оболочку толстой кишки;
 - Marsh IV (гипопластическая атрофия) – резкое истончение плоской слизистой оболочки, обозначающее необратимые атрофические изменения, вызванные хроническим воспалением. Эта редкая форма атрофии связана с рефрактерной целиакией и развитием энтеропатии, связанной с Т-клеточной лимфомой. Характерна патологическая моноклональная инфильтрация Т-лимфоцитами необычного фенотипа.
- Варианты течения целиакии принято подразделять на клинические формы [1, 6, 11, 14, 19, 21] (таблица). Выделяют следующие периоды заболевания [1, 11, 14]:
- ✓ латентный – от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания (продолжительность от нескольких дней до нескольких лет);
 - ✓ активный – манифестация клинических проявлений разной степени выраженности (продолжительность в течение многих лет);
 - ✓ начальной ремиссии (клиническая ремиссия): начинается после введения строгой безглютеновой диеты, характеризуется уменьшением выраженности основных клинических симптомов заболевания при сохранении повышенных уровней серологических маркеров и атрофических изменений слизистой тонкой кишки (продолжительность – 3–6 месяцев);
 - ✓ неполной ремиссии (клинико-серологическая ремиссия) – купирование основных симптомов заболевания, нормализация серологических маркеров при сохранении отдельных морфофункциональных нарушений в слизистой оболочке тонкой кишки (наступает после 3–6 месяцев безглютеновой диеты);
 - ✓ полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия) – отсутствие клинических симптомов целиакии, полная нормализация лабораторных показателей, структуры и функции слизистой оболочки тонкой кишки (не ранее чем через 1–1,5 года от начала строгой безглютеновой диеты);
 - ✓ декомпенсации – наблюдается при несоблюдении безглютеновой диеты.

Клинические формы целиакии

Клиническая форма	Варианты	Характеристика
Симптомная форма	Типичный вариант (классический, с кишечными проявлениями)	Манифестация чаще в возрасте 10–18 месяцев. Характерные проявления: <ul style="list-style-type: none"> ■ хроническая диарея, рвота, анорексия; ■ запоры, вздутие живота; ■ дистрофия, дефицитные состояния; ■ задержка роста. Позитивные серологические тесты (анти-тТГ, ЭМА). II–III морфологическая стадия по Marsh
	Атипичный вариант (маскированная, с внекишечными проявлениями)	Встречается чаще классической. Манифестация в школьном возрасте и у взрослых. Характерные проявления: <ul style="list-style-type: none"> ■ кишечные симптомы слабо выражены или отсутствуют; ■ герпетический дерматит; ■ дефицит железа, анемия; ■ задержка роста; ■ остеопороз, переломы; ■ гипертрансаминаземия и т.п. Позитивные серологические тесты (анти-тТГ, ЭМА). I–III морфологическая стадия по Marsh
Бессимптомная форма (малосимптомная, стертая, скрытая)	С морфологическими изменениями	Выявляется только скринингом, как правило, у родственников больного. Клиническая симптоматика отсутствует. Серологические тесты (анти-тТГ, ЭМА) положительные. I–III морфологическая стадия по Marsh
	Без морфологических изменений (потенциальная)	То же. 0–I морфологическая стадия по Marsh
Рефрактерная форма (торпидная)	–	Не характерна для детей. Отсутствие ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету

Клинические проявления

В классическом варианте первые симптомы заболевания обнаруживают у детей в возрасте от шести месяцев до двух лет при переходе с естественного на смешанное или искусственное вскармливание, содержащее глютен [5]. В отсутствие лечения симптомы глютенной энтеропатии усиливаются в периоде детства, в юности уменьшаются, но в возрасте 30–40 лет возобновляются. У многих пациентов симптомы заболевания могут быть выражены незначительно, поэтому заболевание в детском и юношеском возрасте не распознается и впервые диагностируется только в среднем или пожилом возрасте [17].

Наиболее типичные клинические признаки целиакии (диарея, боль в животе, кахексия), а также ее внекишечные проявления (афтозный стоматит, глоссит, остеопороз, железодефицитная анемия и др.) неспецифичны, что обуславливает многообразие масок данного заболевания и затрудняет диагностику [22].

Как правило, клинические симптомы целиакии появляются постепенно. Отмечаются нарушения аппетита, беспричинная рвота, снижение массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения ребенка – раздражительность, негативизм, апатия, нарушение сна, потеря интереса к окружающему [14]. Поскольку при заболевании нарушается всасывание питательных веществ, необходимых для роста, дети начинают отставать в физическом развитии, нарушаются белковый (вплоть до гипопропротеинемических отеков), а также липидный и углеводный обмена [14, 17].

Среди других симптомов отмечаются боли в брюшной полости, метеоризм, диарея (на фоне целиакии обычно снижается уровень активности фермента лактазы, способного расщеплять молочный сахар, что клинически проявляется повышенным газообразованием) [14]. При значительном пораже-

нии кишечника (особенно при тяжелом течении заболевания) отмечается частый (до десяти и более раз в сутки), обильный водянистый или полуоформленный, светло-коричневый стул. Часто кал пенистый или мажевидный, содержит большое количество непереваренного жира со зловонным запахом [17]. Дети могут также страдать задержкой полового созревания, рахитом, анемией (вследствие дефицита железа и фолиевой кислоты) [5].

Подростковому возрасту свойственно атипичное течение целиакии с интермиттирующей абдоминальной болью, анорексией, задержкой в половом созревании, артралгией и миалгией, афтозным стоматитом и дефектами зубной эмали, алопецией, витилиго, герпетиформным дерматитом, повышенной раздражительностью или депрессией. В редких случаях у больных вместо анорексии наблюдается полифагия, что не позволяет им соблюдать аглютенную диету [2, 14].

У взрослых целиакия нередко протекает под маской железодефицитной анемии, рефрактерной к традиционной терапии, с симптомами полигиповитаминоза: коагулопатией и геморрагическим синдромом (дефицит витамина К), мегалобластной анемией (дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты), остеопорозом и остеомалацией (на фоне дефицита витамина D и кальция развивается недостаточность минерализации костного матрикса) [2, 23].

Нарушения обмена коллагена и других белков костной ткани обычно объединяют в группу скелетных дисплазий. Нарушения костного метаболизма нередко проявляются болевым синдромом, деформацией и спонтанными переломами костей [19].

Возможно и развитие аллергических проявлений (непереносимость ряда пищевых продуктов, респираторная аллергия, бронхиальная астма), неврологических симптомов (слабость, снижение

работоспособности вплоть до стойкой ее утраты, раздражительность, агрессивность, невротизация, низкая социальная адаптация, мышечная слабость, парестезии) [19].

Диагностика

Диагностика целиакии должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке данных анамнеза, клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований. Необходимо учитывать наличие антигенов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и эффективность проводимой безглютеновой диеты. Таким образом, окончательный диагноз устанавливается не ранее чем через 6–12 месяцев от начала обследования и строгого соблюдения диеты [19].

Нераспознанная целиакия опасна такими осложнениями, как онкологическая патология (аденокарцинома кишечника, ротоглоточные опухоли, интестинальная лимфома), бесплодие, аутоиммунные заболевания [4].

Обследование показано лицам [1, 4, 11, 14]:

- ✓ с типичными для целиакии симптомами (хроническая диарея, метеоризм, потеря веса, сопровождающиеся другими диспепсическими жалобами и синдромом мальабсорбции);
- ✓ симптомами, характерными для атипичной целиакии (не поддающаяся стандартному лечению анемия, остеопороз, алопеция, нарушение строения эмали зубов, частые стоматиты, гипертрансаминаземия необъяснимого происхождения, синдром хронической усталости, задержка физического и/или полового развития);
- ✓ «ассоциированными с целиакией» заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, герпетиформный дерматит, аутоиммунный тиреоидит, селективный дефицит IgA, синдром Дауна, синдромы Шерешевского – Тернера и Вильямса).

Кроме того, обследование показано родственникам первой линии родства, больным целиакией.

**Серологическая диагностика**

Серодиагностические тесты проводятся до назначения безглютеновой диеты. Серологические тесты выполняются для определения [2, 11, 14, 18, 22]:

- антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG-IgA, anti-tTG-IgG или anti-TG2-IgA, anti-TG2-IgG) – тест на определение anti-TG2-IgA используют в качестве скрининга при первичной диагностике целиакии в большинстве случаев;
- антиэндомизимальных антител (EMA-IgA, EMA-IgG) – повышаются в 100% случаев (1:80), золотой стандарт серодиагностики целиакии;
- антиретикулиновых антител (ARA-IgA) – повышаются в 70% случаев;
- антиглиадиновых антител (AGA-IgA, AGA-IgG) – тест на определение антиглиадиновых антител недостаточно чувствителен, в 10–20% случаев дает ложноотрицательный результат, в настоящее время применяется в основном для оценки эффективности лечения целиакии;
- антител к дезаминированным формам пептидов глиадина (DGP-IgA, DGP-IgG).

В настоящее время разработаны быстрые тесты (POC tests), позволяющие в течение десяти минут оценить уровень антител к тканевой тТГ в капиллярной крови пациентов [14]. Данные тесты не исключают дополнительного обследования при неопределенном результате и возможность получения ложноположительных результатов [11].

В качестве дополнительных маркеров целиакии рассматриваются оксид азота (NOx) и тотальный цистеин (Tcys). Установлено, что NOx и Tcys – объективные показатели тяжести патологического процесса. Для пациентов с острой целиакией установлена пороговая величина концентрации NOx/креатинин – 10 мкмоль/ммоль [16]. Последнее время особое внимание уделяется изучению неспецифических маркеров, их перечень

регулярно обновляется. Среди проводимых исследований неспецифических маркеров целиакии выделяются работы, направленные на выявление связи пониженного уровня свободного карнитина и ацилкарнитинов с физическим состоянием больных [24].

Типирование по HLA-DQ2 и HLA-DQ8 обычно применяют для исключения целиакии в случае негативного серологического результата [14].

Согласно протоколу ESPGHAN, диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии детям с характерными симптомами заболевания в случае повышения концентрации антител к тТГ более десяти норм, положительном титре антител к эндомизину и наличии характерных генетических маркеров [14, 18, 23].

Морфологическое исследование

Для гистологической диагностики целиакии необходимо исследовать хотя бы один биоптат из луковицы двенадцатиперстной кишки и биоптаты (не менее четырех) из ее нисходящей части [1, 14, 25]. Морфологическое исследование проводится на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов [14].

Основными критериями морфологической диагностики целиакии служат:

- ✓ уплощение клеток покровного цилиндрического эпителия, покрывающих ворсинки, с нарушением полярности их ядер, истончение их щеточной каемки;

- ✓ укорочение ворсинок от менее чем 500 мкм вплоть до полного их отсутствия;

- ✓ углубление крипт за счет усиления пролиферативной активности энтероцитов. Диагностически значимым считается углубление крипт свыше 300 мкм;

- ✓ уменьшение величины соотношения «длина ворсинок/глубина крипт»;

- ✓ увеличение количества межэпителиальных Т-лимфоцитов (МЭЛ) свыше 30 на 100 эпителиоцитов, среди которых чаще можно наблюдать появление клеток с фигурами митоза [9, 11, 17].

В совокупности эти изменения считаются проявлением так называемой гиперрегенераторной ворсинчатой атрофии слизистой оболочки тонкой кишки [2, 25].

Провокационный тест

Провокационная проба проводится при затруднении в постановке диагноза (например, если пациент на момент обследования уже соблюдает безглютеновую диету и по морфологическим данным на фоне диеты нельзя установить диагноз). Провокация глютеном может проводиться только у детей старше трех лет.

В ходе провокационного теста расширяют диету на срок до шести месяцев при условии наблюдения врачом за состоянием пациента (ежедневная доза глютена не менее 10 г). Через шесть месяцев от начала провокации или раньше, в случае появления симптомов заболевания, проводится повторное гистологичес-

Диагностика целиакии должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке данных анамнеза, клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований. Нераспознанная целиакия опасна развитием онкологической патологии, бесплодия, аутоиммунных заболеваний

кое и серологическое исследование и окончательно решается вопрос о правильности диагноза [1, 14, 23].

Лечение

Основным методом лечения целиакии является строгое пожизненное соблюдение аглютенной диеты: полное исключение из пищевого рациона белого и черного хлеба, любых хлебобулочных изделий, а также блюд, приготовленных из пшеничной, манной, ржаной, ячменной муки и круп [2, 8, 11, 17, 19, 26, 27]. Особое внимание должно уделяться так называемому скрытому глютену, который может входить в состав различных биологических добавок и лекарственных препаратов [17].

Нетоксичными злаками при целиакии являются рис, гречиха, кукуруза, пшено, амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго, тефф. Безопасными считаются мука и крахмал, приготовленные из корнеплодов: картофеля, маниоки, тапиоки, батата, бобовых (бобов, фасоли, гороха, сои), различных орехов [11].

Клиническое улучшение отмечается через четыре недели после применения безглютенной диеты. Через шесть месяцев у большинства пациентов (97,5%) восстанавливается ультраструктура слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и уменьшается лимфоплазмозитарная инфильтрация [13, 19, 26].

Аглютенная диета, будучи патогенетической, не отвечает основным современным физиологическим требованиям, которые базируются на концепции сбалансированного и адекватного питания. Если рассматривать потребление пищи как способ поддержания постоянного молекулярного состава организма, безглютенная диета, исключая из рациона злаковые компоненты, приводит к дефициту микроэлементов и витаминов с развитием соответствующей симптоматики [23, 27].

Пациентам с диагностированной целиакией рекомендуется повысить в пищевом рационе коли-

чество животных белков (140–160 г/сут) в виде нежирного отварного и механически измельченного мяса (телятина, говядина, курица, кролик), а также сливочного и растительного масла (100 г/сут) и углеводов (200–400 г/сут). Прием пищи должен быть дробным (четыре-пять раз в день) [2].

Медикаментозная терапия является симптоматической и включает в себя следующие группы препаратов [2, 8, 11, 17, 19, 23, 26]:

- ингибиторы протонной помпы (пантопразол, рабепразол, омепразол);
- антибиотики (полусинтетические пенициллины);
- препараты противомикробного действия (метронидазол, нифурател) – при выраженных явлениях кишечного дисбиоза;
- прокинетики (итоприд, тримебутин);
- препараты про- и пребиотического действия (Бактистаин, Нормофлорин, Флоролакт и т.д.);
- ферментные препараты (Креон, Мезим форте 10 000 – по 25–40 тыс. ЕД три-четыре раза в день три-четыре недели);
- адсорбенты, вяжущие, обволакивающие средства (Смекта, Таннакомп, Энтеросгель, Энтеродез, лигнин, висмута нитрат);
- цитопротекторы (висмута трикалия дицитрат);
- холеретические и холекинетиические препараты (гимекромон, урсодиооксихоловая кислота, Хофитол);
- спазмолитические средства (мебеверин, дротаверин, симетикон);
- витаминные препараты (при полигиповитаминозе назначают парентеральное введение витаминов: В₁ (20–30 мг/сут), В₆ (50 мг/сут), РР (25 мг/сут), В₁₂ (200 мкг 2 раза/сут), С (100 мг/сут) и др. При явлениях остеопороза – витамин D 200 мкг 2 раза/нед + кальция глюконат или кальций-D₃ Никомед, внутрь);
- препараты железа (Феррум Лек, Фенюльс, Мальтофер, Ферроградумет и др.) – при симптомах железодефицитной анемии.

Пациентам с рефрактерной целиакией рекомендованы глюкокортикостероиды преднизолон (7,5–20 мг/сут), Метипред (16–48 мг/сут) или будесонид (3–9 мг/сут) с последующим снижением суточной дозы до индивидуальной поддерживающей [2, 11, 25]. Данная терапия демонстрирует значительный клинический эффект, улучшает морфологическую структуру слизистой оболочки тонкой кишки.

Кроме того, при тяжелом течении заболевания проводят коррекцию водно-электролитного, белкового, жирового и углеводного обменов [8].

Одним из факторов успешной реабилитации считается пожизненное соблюдение больными безглютенной диеты [6]. Поздняя диагностика, слабая приверженность диете и комплексному лечению целиакии значительно увеличивают риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, Т-клеточной лимфомы тонкой кишки) [14]. Пациенты должны быть информированы о том, что даже незначительная и единичная погрешность в диете приводит к прогрессированию заболевания, которое не имеет ярких клинических проявлений [17].

Все больные глютенной энтеропатией в период обострения заболевания, которое характеризуется развитием синдрома нарушенного всасывания второй-третьей степени тяжести, утратой трудоспособности, подлежат переводу на вторую группу инвалидности сроком от шести месяцев до года в зависимости от тяжести заболевания. В периоды стойкой ремиссии они могут выполнять работу, не связанную с физическим напряжением, нервными нагрузками, перегреванием и переохлаждением, обеспечивающую возможность постоянного соблюдения аглютенной диеты [6]. ●



Литература

1. Камалова А.А., Пирогова М.О. Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 3. С. 40–48.
2. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 800.
3. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 54. № 1. P. 136–160.
4. Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Целиакия как аутоиммунное заболевание // Вопросы детской диетологии. 2015. Т. 13. № 3. С. 33–39.
5. Фарбер А.В., Никонов Е.Л. Целиакия. От патогенеза к лечению // Доказательная гастроэнтерология. 2014. Т. 3. № 4. С. 22–29.
6. Сабельникова Е.А. Глютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, 2008.
7. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Эпидемиология целиакии в мире // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 23–31.
8. Кристалева О.Н., Мельник М.Г. Целиакия у взрослых – современные подходы к диагностике и лечению // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 94. № 3. С. 121–123.
9. Махнева А.Ф., Бекишева А.Н. Морфологическая диагностика целиакии // Medicine (Almaty). 2017. № 9 (183).
10. Булатов В.П., Камалова А.А., Шакирова А.Р. и др. Некоторые аспекты диагностики и ведения больных целиакией // Практическая медицина. 2010. № 7 (46). С. 33.
11. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 6. С. 661–688.
12. Пухликова Т.В., Лебедева Л.Л., Потанова Т.Н. и др. Значение генетических факторов в развитии целиакии // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9. № 4. С. 40–43.
13. Макарова И.А. Целиакия – великий мим // Медицинский вестник. 2015. № 6 (691). С. 13.
14. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Полякова О.В., Самохвалова В.В. Целиакия. Волгоград: ВолгГМУ, 2018.
15. Greco L., Romino R., Coto I. et al. The first large population based twin study of coeliac disease // Gut. 2002. Vol. 50. № 5. P. 624–628.
16. Вохмянина Н.В. Алгоритм лабораторного мониторинга больных целиакией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
17. Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И. и др. Целиакия: болезнь и образ жизни // Земский врач. 2012. № 4 (15). С. 35–38.
18. Ягур В.Е., Капралов Н.В., Достанко Н.Ю., Полянская А.В. Целиакия // Медицинский журнал. 2016. № 3. С. 48–56.
19. Орешко Л.С. Исторические и клинические аспекты целиакии: монография. СПб.: Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, 2011. С. 108.
20. Marsh M.N. Mucosal pathology in gluten sensitivity. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific, 1992. P. 136–191.
21. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потанов А.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. М., 2015.
22. Мясина Ю.Н., Тихонова Т.А. Целиакия: насколько сложно поставить диагноз? // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4. № 8. С. 998–999.
23. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Терапевтический архив. 2017. Т. 9. № 3. С. 94–107.
24. Вохмянина Н.В. Возможность использования неспецифических маркеров целиакии для оптимизации и эффективности проводимого лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 15. № 1. С. 76–79.
25. Хомерики С.Г. Современная морфологическая диагностика целиакии. Тезисы докладов научно-практической конференции «Российский консенсус по целиакии детей и взрослых: от теории к практике». М., 2018.
26. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. и др. Лечение и профилактика глютенчувствительной целиакии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 86–92.
27. Thompson T., Dennis M., Higgins L.A. et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? // J. Hum. Nutr. Diet. 2005. Vol. 18. № 3. P. 163–169.

Celiac Disease is an Important Problem of Modern Gastroenterology

V.V. Skvortsov, MD, PhD, A.N. Gorbach

Volograd State Medical University

Contact person: Vsevolod V. Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

This article provides information on the epidemiology, etiopathogenesis of celiac disease, presents the main classification, clinical symptoms of the disease, as well as methods of laboratory and instrumental diagnostics, basic approaches to therapy.

Key words: celiac disease, gluten, transglutaminase, malabsorption, diet, diagnostics, treatment



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
22-24 октября 2019 года состоится

XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Прием тезисов до 10 июля 2019 года.

2019
Москва, 22-24 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVIII Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний

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

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

Для цитирования: Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 68–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77

Рост числа случаев ожирения принял характер эпидемии. Ожирение является существенным фактором, определяющим вероятность развития ряда серьезных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, неалкогольный стеатогепатит, рак, и смерти от них. Результаты исследований последних лет, выявляющие новые ассоциации ожирения с рядом серьезных заболеваний, дают основание рассматривать ожирение в качестве универсального фактора риска их развития.

Ключевые слова: ожирение, универсальный фактор риска заболеваний

В последние годы регулярно публикуются результаты исследований, благодаря которым выявляются новые ассоциации ожирения с рядом серьезных заболеваний. Современные диагностические возможности для объединенных групп больных из клиник разных стран могут быть основанием для ожидания увеличения числа ассоциированных с ожирением заболеваний, включая новые виды рака.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], «избыточный вес и ожирение определяются как патологическое или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья. Для примерного измерения ожирения используется индекс массы тела (ИМТ) – вес человека (в килограммах), разделенный на его рост (в метрах) в квадрате. Обычно считается, что человек с ИМТ, равным или превышаю-

щим 30, страдает от ожирения, а человек с ИМТ, равным или превышающим 25, имеет избыточный вес».

Всемирная федерация ожирения придерживается позиции, что ожирение является хроническим, рецидивирующим, прогрессирующим заболеванием [2] и связано с более чем 195 патологиями [3].

Ожирение стало серьезной проблемой общественного здравоохранения [4], его распространенность в мире, по данным ВОЗ [5], возросла в 3 раза за период 1975–2016 гг.

В 2016 г. около 2 млрд взрослых имели избыточный вес, из них 650 млн – ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Если нынешние тенденции сохранятся, то, по оценкам ВОЗ, к 2025 г. 2,7 млрд взрослых будут иметь избыточный вес, более 1 млрд – ожирение [6].

В России уже сейчас распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет

46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин. Эти цифры неуклонно растут, и сегодня по распространенности ожирения Россия приближается к лидерам печального рейтинга, в частности к США [7].

Ожирение достигло масштабов глобальной эпидемии и связано с многочисленными сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемию, обструктивное апноэ во сне, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), некоторые виды рака [8], а также с повышенным риском смерти от многих заболеваний, включая рак, СД 2-го типа и сердечно-сосудистые осложнения [9].

По оценкам ВОЗ, высокий ИМТ является причиной 21% случаев ишемической болезни сердца (ИБС), 23% случаев ишемического инсульта, 58% случаев СД 2-го типа и 39% случаев АГ [10]. Распространенность НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) повышается с увеличением массы тела. НАЖБП зарегистрирована у 70–80% людей с ожирением, НАСГ – у 15–20% лиц [11, 12]. Ожирение также увеличивает риск некоторых видов рака, риск нефатальных заболеваний, таких как патология суставов и бесплодие [10].

Ожирение – основная составляющая метаболического синдрома.

Согласно определению Международной Федерации диабета по эпидемиологии и профилактике, Национального института сердца, легких и крови США, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу и Международной ассоциации для изучения ожирения [13], «метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Эти факторы включают дисгликемию, повышенное артериальное

давление, повышенные уровни триглицеридов, низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности и ожирение (особенно центральное)».

Доказано, что ожирение существенно влияет не только на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ИБС, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, но и на уменьшение общей продолжительности жизни [8]. Чрезмерное ожирение тесно связано с первичным инфарктом миокарда без подъема сегмента ST – разновидностью инфаркта, часто встречающейся в молодом возрасте [8].

У лиц пожилого возраста ожирение в большей степени ассоциировано с риском развития АГ и СД [14].

Согласно данным американских авторов [15], предрасположенность к смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанной с ожирением, может быть отчасти обусловлена генетическими особенностями, возрастом и другими факторами, которые пока не определены [16, 17].

Более 87% взрослых с СД имеют избыточный вес или ожирение [18]. СД является компонентом метаболического синдрома и тесно связан с ожирением и НАЖБП, может быть фактором риска развития фиброза печени [19]. Предполагается, что из-за избыточного веса развивается резистентность периферических органов и тканей к инсулину. В исследованиях шведских и финских ученых [20] впервые выделены пять независимых групп СД. Одна из них идентифицирована как MOD (mild obesity-related diabetes – легкий сахарный диабет, связанный с ожирением).

Скандинавские ученые проанализировали данные многолетних наблюдений за пациентами с СД [21] и установили связь избыточного веса и ожирения с повышенным риском LADA (latent autoimmune diabetes in adults –

латентный аутоиммунный сахарный диабет взрослых), особенно в сочетании с наследственным СД. При этом авторы отмечали, что избыточный вес и ожирение и ранее считались основными факторами риска развития СД 2-го типа [22], что подтверждало связь между избыточным весом и резистентностью к инсулину.

Согласно исследованиям японских ученых [23], даже невыраженное ожирение в сочетании с гиперурикемией повышает риск развития СД и АГ.

Рак является основной причиной смертности во всем мире. По оценкам ученых [24], ежегодно фиксируется 12,7 млн новых случаев заболевания и 7,6 млн смертей от него.

В исследовании 2016 г. обобщены мировые данные о частоте различных видов рака, связанных с избыточной массой тела/ожирением. Самая высокая частота развития для колоректального рака, рака поджелудочной железы и постменопаузального рака молочной железы зафиксирована в Соединенных Штатах Америки [25].

Ученые европейских онкологических центров нескольких стран подготовили обзор на основании 204 метаанализов и оценили связь между семью показателями ожирения (ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, вес, прибавка в весе и потеря веса с помощью бариатрической хирургии) и развитием онкологического заболевания и смертностью от 36 форм рака [26].

Хотя связь ожирения с риском развития рака тщательно изучена, достоверно подтверждены ассоциации только для 11 видов рака: аденокарциномы пищевода, рака кардии желудка, толстой кишки, прямой кишки, системы желчевыводящих путей, поджелудочной железы, молочной железы, эндометрия, яичника, почек и множественной миеломы [26].

Почти все доказательства, связывающие ожирение с риском



развития рака, получены в крупных когортных исследованиях. Тем не менее окончательно не доказано, что ожирение вызывает рак [18].

Согласно результатам обзорного исследования [18], опубликованного Национальным институтом онкологии США (National Cancer Institute), сегодня имеются убедительные доказательства, что увеличение количества жира в организме связано с повышенным риском развития ряда видов рака [27]. Люди с избыточным весом или ожирением в два раза чаще, чем лица с нормальным весом, заболевают аденокарциномой пищевода, а люди с чрезмерным ожирением – более чем в четыре раза [28]. На фоне избыточного веса или ожирения в два раза повышен риск развития рака желудка [29], рака печени. Причем связь между избыточным весом, ожирением и раком печени более выражена у мужчин, чем у женщин [30, 31]. Вероятность развития рака поджелудочной железы примерно в 1,5 раза выше у людей с избыточным весом или ожирением, чем у лиц с нормальным весом [32]. Вероятность возникновения колоректального рака на 30% выше у людей с ожирением, чем у лиц с нормальным весом. Высокий ИМТ связан с повышенным риском развития рака прямой кишки, который у мужчин выше, чем у женщин [33]. У людей с ожирением риск развития рака желчного пузыря на 60% выше [34, 35], причем более выражен у женщин, чем у мужчин.

Понимая опасность, которую таят в себе ожирение и избыточная масса тела, не лишним будет напомнить высказывание американского ученого Джорджа А. Брея (G.A. Bray): «Ожирение – бомба замедленного действия, которую следует обезвредить» [7].

Возникает вопрос: можно ли предотвратить развитие сердечно-сосудистой патологии, СД, НАЖБП и рака, проводя борьбу с ожирением?

Вмешательства, направленные на снижение лишнего веса, могут оказать положительное влияние и на обратное развитие факторов риска ССЗ [36]. Доказано также, что изменение образа жизни, включая физические упражнения и постепенное похудение на фоне ограничения калорийности пищевого рациона, приводит к снижению риска развития СД на 60%. Введение в медицинскую практику кардиореабилитации с физическими упражнениями позволило снизить в целом распространенность метаболического синдрома на 37%. Многочисленные исследования также подтвердили улучшение течения НАЖБП на фоне постепенного снижения веса [37–40].

Большинство данных о том, помогает ли снижение веса уменьшить риск развития рака, получены в когортных исследованиях и исследованиях «случай – контроль» (ретроспективные сравнительные исследования в экспериментальной и контрольной группах). Как и в наблюдательных (неэкспериментальных) исследованиях ожирения и риска развития рака, результаты этих работ трудно интерпретировать однозначно [18]. Тем не менее в ряде наблюдательных исследований убедительно продемонстрировано, что люди, которые меньше прибавляют в весе во взрослом возрасте, имеют более низкий риск развития рака толстой кишки, рака почки, а женщины в постменопаузе – рака молочной железы, эндометрия и яичников [41].

Более убедительные доказательства связи между потерей веса и риском развития рака получены в исследованиях с участием пациентов, перенесших бариатрическую операцию (операция на желудке или кишечнике с целью снижения веса). Пациенты с ожирением, перенесшие такую операцию, имеют более низкий риск развития рака, связанного с ожирением, чем лица с ожирением, не имеющие бари-

атрической операции в анамнезе [42].

Как известно, составляющей метаболического синдрома является НАЖБП – от доброкачественного непрогрессирующего стеатоза печени до НАСГ, который способен прогрессировать до цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы. Более поздние стадии НАЖБП ассоциированы со старшим возрастом, более высоким ИМТ, СД, АГ, высоким уровнем триглицеридов и доказанной резистентностью к инсулину. Соотношение «аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза (АЛТ)», превышающее 1, также может указывать на более тяжелое течение заболевания [43].

По данным многочисленных исследований последних лет, наличие НАЖБП – самостоятельный фактор развития ССЗ. У пациентов с НАЖБП риск в 4,12 раза выше, чем у лиц без НАЖБП. НАЖБП повышает и риск смерти от ССЗ в 2 раза [44].

Модификация образа жизни и диета для снижения веса являются краеугольным камнем лечения НАЖБП/НАСГ. Общая цель изменения образа жизни для лечения НАЖБП заключается в достижении постепенного и устойчивого снижения массы тела пациентов с ожирением за счет увеличения физической активности и диеты [43].

Изменение режима питания состоит в снижении потребления продуктов, способствующих резистентности к инсулину или липотоксичности печени (например, продукты с высоким содержанием жира, увеличивающие количество свободных жирных кислот сыворотки крови) [19].

Как показали результаты эпидемиологических исследований, высокое потребление фруктозы связано с развитием резистентности к инсулину и НАЖБП [45–47]. Большое количество фруктозы нарушает механизм окисления свободных жирных кислот печеночной клетки [48, 49], а также механизмы насы-

щения [50, 51], еще больше усугубляя проблему чрезмерного потребления калорий.

Диетологи в качестве мер профилактики ожирения и ассоциированных с ним заболеваний рекомендуют отказаться от западного типа питания, фастфуда, сладких напитков и вернуться к национальным традициям, предписывающим употребление здорового пищевого рациона с высокой долей овощей, фруктов и зелени, произрастающих в регионе проживания [7]. Имеют значение и кратность приема пищи (4–6-разовое), ограничение в питании жиров и легкоусвояемых углеводов, отказ от переизбытка в вечерние и ночные часы. Удачный пример здорового питания – так называемая средиземноморская диета, которая не является диетой в строгом понимании этого слова. Ее считают золотым стандартом, поскольку она предусматривает сочетание овощей, зелени, рыбных продуктов/белого мяса, оливкового масла и характеризуется оптимальным соотношением в рационе белков, жиров и углеводов. У людей, которые придерживаются средиземноморской диеты в течение длительного периода, отмечается снижение избыточной массы тела и ожирения [7].

Показано, что даже небольшие потери веса (от 5 до 10% исходной массы тела) приводят к значительному улучшению течения НАЖБП и НАСГ [52–54]. Ряд наблюдений над людьми [55–58] и животными [59, 60] продемонстрировали уменьшение содержания триглицеридов в печени и нормализацию уровня АЛТ в сыворотке крови с помощью диет, богатых полиненасыщенными жирами. Между тем следует избегать быстрой потери веса (более 1,6 кг в неделю), поскольку это может усугубить стеатогепатит [61].

Наблюдательные исследования показали обратную корреляцию между уровнями физической подготовки и НАЖБП/НАСГ [62–64]. Однако имеются ограни-

ченные данные о влиянии только физических упражнений на течение НАСГ. Изменение образа жизни, сочетающее физические упражнения и потерю веса, эффективно улучшает чувствительность к инсулину и предотвращает СД [65–68]. В большом популяционном исследовании физические упражнения и ограничение калорийности пищевого рациона снижали содержание жира в печени через девять месяцев, несмотря на уменьшение ИМТ всего на 3,2% [69].

Идеальная модификация образа жизни должна предусматривать от 90 до 140 минут аэробных упражнений в неделю с умеренным ограничением калорий (25 ккал/кг/день) [61], чтобы достичь снижения веса на 7–10% в течение 6–12 месяцев [70, 71]. Рекомендуется комплекс упражнений, направленных на повышение выносливости и гибкости. Наиболее комфортными вариантами физической активности являются прогулочная ходьба, фитнес, аквааэробика и др. [7].

Поскольку необходим высокий уровень мотивации похудения, часто возникает проблема плохого соблюдения требований модификации образа жизни [72–75]. Кроме того, наличие других сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, ССЗ, остеоартрит), препятствует достижению целевого уровня физической активности [76]. В связи с этим особый интерес вызывает разработка эффективной фармакотерапии для достижения устойчивой потери веса или улучшения течения НАЖБП/НАСГ другими путями. Остается ряд нерешенных вопросов с фармакотерапией при НАЖБП. Тем не менее лекарственную терапию при НАЖБП можно классифицировать по группам препаратов, которые способствуют снижению веса, уменьшают инсулинорезистентность или предотвращают фиброз [43].

Орлистат снижает всасывание пищевых триглицеридов на 30% за счет ингибирования липаз

желудка и поджелудочной железы. Это приводит к небольшой потере веса [77] наряду с улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину [77–80]. В отдельных исследованиях сообщалось об улучшении функционального состояния [81, 82] и гистологической структуры печени [83]. Результаты двух рандомизированных проспективных исследований не продемонстрировали преимуществ орлистата при НАСГ перед модификацией образа жизни [54, 84]. Обоснованы и опасения относительно безопасности орлистата ввиду имеющихся данных о печеночной недостаточности, возникшей у некоторых пациентов [85].

Сибутрамин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, используемый в качестве средства для снижения веса, уменьшает инсулинорезистентность, способствует нормализации трансаминаз [86]. Тем не менее обеспокоенность по поводу его безопасности привела к тому, что Управление по контролю за продуктами и лекарствами США рекомендовало не применять его у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [87].

Исследования с использованием метформина (препарат группы бигуанидов, улучшающий тканевую чувствительность к инсулину) в течение коротких периодов времени продемонстрировали уменьшение резистентности к инсулину, нормализацию уровня сывороточных трансаминаз и снижение веса (за счет центрального аноректического действия) у 19% больных НАЖБП [88–90]. Кохрейновский метаанализ показал, что метформин приводит к нормализации уровней аминотрансфераз сыворотки крови [91], существенно не влияя на морфологические изменения печени [89, 90, 92]. Кроме того, исследования с более длительным сроком лечения ставят под сомнение сохранение этого эффекта после шести месяцев терапии [93, 94].



В связи с полученными данными метформин не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом инсулинорезистентности, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени. Метформин в дозе 20 мг/кг/сут курсами не менее года назначается пациентам с НАЖБП для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД 2-го типа [95, 44].

Опубликованы шесть исследований [96-101] использования глицлазона – агонистов пероксисомных пролифераторактивированных рецепторов-гамма (PPAR-гамма), которые улучшают чувствительность к инсулину, увеличивая поглощение жирных кислот жировой тканью, уменьшая выработку глюкозы печенью и увеличивая поглощение глюкозы периферическими тканями и мышцами. Последовательно продемонстрировано снижение уровней трансаминаз, уменьшение стеатоза и в меньшей степени фиброза печени гистологически в течение всего периода лечения. Однако существует обеспокоенность по поводу повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечную недостаточность и инфаркт миокарда [102], при использовании глицлазона.

В настоящее время продолжается обсуждение вопроса о возможности применения пиоглитазона в дозе 30 мг/сут для лечения морфологически доказанного НАСГ. Вместе с тем, согласно долгосрочным результатам исследования по оценке эффективности пиоглитазона, терапия этим препаратом не имеет преимуществ перед изменением режима питания и регулярным выполнением физических упражнений. Из-за отсутствия отдаленных результатов исследований безопасности и эффективности пиоглитазона он может быть использован при лечении НАСГ, однако его при-

менение в качестве препарата первой линии не рекомендуется [95].

Использование антиоксидантов в качестве потенциального средства для лечения НАСГ основано на гипотезе, что окислительный стресс является ключевым фактором в патогенезе развития стеатогепатита и фиброза печени. Исследована эффективность нескольких препаратов, в том числе витамина Е, витамина С, комбинации витаминов Е и С [103], пробукола [104, 105], N-ацетилцистеина и др. [106, 107]. В ряде исследований оценивали эффективность сочетания антиоксидантов с другими видами терапии (например, с инсулиновыми сенситайзерами). Однако ни один из антиоксидантов, ни их комбинации не показали значимых результатов с точки зрения улучшения биохимических или гистологических показателей при НАСГ. На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование антиоксидантов для лечения НАСГ.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) давно используется в качестве гепатопротекторного средства [108, 109], что подтверждает ее перспективность для лечения НАСГ. Эффективность УДХК при НАЖБП обусловлена плейотропными свойствами: цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим, статиноподобным. Кроме того, УДХК оказывает модулирующее действие на процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно в поврежденной печени, и, наоборот, стимулирует недостаточно выраженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния желчных кислот на клетки печени и желудочно-кишечный тракт [95]. Тем не менее в более крупных последующих рандомизирован-

ных контролируемых исследованиях не продемонстрировано улучшения гистологической структуры печени при НАСГ, за исключением уменьшения выраженности стеатоза печени [110, 111].

Результаты французского исследования высокодозированной УДХК показали значительное снижение уровней АЛТ сыворотки крови и маркера фиброза печени [112, 113]. Таким образом, у пациентов с НАЖБП применение УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени, дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса «интима – медиа» [95].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Описан их гиполлипдемический эффект. По некоторым данным, у больных НАЖБП ЭФЛ уменьшают выраженность стеатоза печени и снижают уровень активности сывороточных трансаминаз. В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом шестимесячном исследовании с участием пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа наблюдалось улучшение гистологической структуры печени. ЭФЛ продемонстрировали высокую клиническую эффективность и хороший профиль безопасности при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по две капсулы три раза в день) в течение 12 недель [95].

S-аденозил-L-метионин (адметионин) образуется из двух аминокислот – аденозина и метионина в процессе АТФ-зависимой реакции и участвует в трех основных биохимических процессах в организме: транسمетилировании, транссульфурировании и трансаминировании. В ре-

акциях трансметилирования, 85% которых протекает в печени, адеметионин – донор для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. В эксперименте показано, что недостаток S-аденозил-L-метионина приводит к нарушению синтеза фосфатидилхолина и образования липопротеинов очень низкой плотности, ответственных за элиминацию триглицеридов и жирных кислот из гепатоцита, что сопровождается развитием и прогрессированием НАЖБП. Тем не менее убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии S-аденозил-L-метионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено. Препараты адеметионина в клинической практике применяют в дозе 800–1600 мг/сут (таблетирован-

ные формы) или 400–800 мг/сут (форма для внутримышечного или внутривенного введения) [95].

Другие лекарственные средства, которые продемонстрировали перспективность в исследованиях индуцированной НАЖБП на животных (блокаторы рецепторов к ангиотензину [114–116], бетаин [117], пентоксифиллин [118–122], натаглинид [123], римонабант [124, 125], пробиотик VSL#3 [126, 127], синтетический адипонектин [128], инфузия лептина и др. [129, 130]), не могут быть рекомендованы в качестве терапии НАСГ.

В настоящее время в литературе представлены неопровержимые доказательства влияния кишечной микробиоты и ее модуляции нутриентами на развитие метаболических нарушений. Возможность модуляции кишечной микробиоты с помощью анти-

биотиков, пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, применения короткоцепочечных жирных кислот давно обсуждаются в клинической практике. Наиболее приоритетное направление в этой области – определение оптимальной композиции бактерий в кишечнике с учетом метаболической оценки, предотвращение чрезмерного поглощения энергии из пищи, сохранение барьерной функции кишечника и уменьшение транслокации воспалительных продуктов микробиоты [7, 131].

Таким образом, убедительным доказательством профилактики ассоциированных с ожирением заболеваний и осложнений, включая грозные (сердечно-сосудистые заболевания и рак), является модификация образа жизни, включающая диету для снижения массы тела и физическую нагрузку. ●

Литература

- Интернет-сайт Всемирной организации здравоохранения. Вопросы здравоохранения. Ожирение // <https://www.who.int/topics/obesity/ru/>.
- Bray G., Kim K., Wilding J. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // *Obesity Reviews*. 2017. Vol. 18. № 7. P. 715–723.
- Yuen M., Earle R., Kadambi N. et al. A systematic review and evaluation of current evidence reveals 195 obesity-associated disorders. Poster abstract presentation at: The Obesity Society Annual Meeting at ObesityWeek 2016. New Orleans, 2016.
- Stevens G.A., Singh G.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences // *Popul. Health Metr.* 2012. Vol. 10. № 1. P. 22.
- Интернет-сайт Всемирной организации здравоохранения: World Health Organization. Obesity and Overweight Factsheet no. 311 // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Интернет-сайт Всемирной федерации ожирения (World Obesity Federation) // <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>.
- Аметов А.С., Тертычная А.Е., Литвиненко В.М. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 1.
- Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. № 21. P. 1925–1932.
- Dixon J.B. The effect of obesity on health outcomes // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 316. № 2. P. 104–108.
- Интернет-сайт Гарвардской школы общественного здоровья им. Т.Х. Чана в г. Бостон (США) // <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-consequences/health-effects/>.
- Anderson T., Christoffersen P., Gludd C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical morphological and biochemical study // *Int. J. Obes.* 1984. Vol. 8. № 2. P. 107–115.
- Tominaga K., Kurata J.H., Chen Y.K. et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey // *Dig. Dis. Sci.* 1995. Vol. 40. № 9. P. 2002–2009.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120. № 16. P. 1640–1645.
- Patterson R.E., Frank L.L., Kristal A.R. et al. A comprehensive examination of health conditions associated with obesity in older adults // *Am. J. Prev. Med.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 385–390.
- Flint A.J., Rimm E.B. Commentary: obesity and cardiovascular disease risk among the young and old – is BMI the wrong benchmark? // *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35. № 1. P. 187–189.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. 2005. Vol. 365. № 9468. P. 1415–1428.
- Sundell J. Obesity and diabetes as risk factors for coronary artery disease: from the epidemiological aspect to the initial vascular mechanisms // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. Vol. 7. № 1. P. 9–20.



18. Интернет-сайт Национального института рака (США). National Cancer Institute. Obesity and Cancer Risk // <https://www.cancer.gov/about-cancer/prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>.
19. Sato F, Tamura Y, Watada H. *et al.* Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular triglycerides and glucose metabolism in obese subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 8. P. 3326–3329.
20. Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A. *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables // *Lancet Diabetes. Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 5. P. 361–369.
21. Hjort R., Ahlqvist E., Carlsson P.O. *et al.* Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study // *Diabetologia.* 2018. Vol. 61. № 6. P. 1333–1343.
22. Abdullah A., Peeters A., de Courten M., Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 3. P. 309–319.
23. Kim T.J., Shin H.Y., Chang Y. *et al.* Metabolically healthy obesity and the risk for subclinical atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 262. P. 191–197.
24. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
25. Whitman D.C., Wilson L.F. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: a global review // *Cancer Epidemiology.* 2016. Vol. 44. P. 203–221.
26. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G. *et al.* Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature // *BMJ.* 2017. Vol. 356. № 8095. P. 1–10.
27. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. *et al.* Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 8. P. 794–798.
28. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F. *et al.* Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // *Int. J. Epidemiol.* 2012. Vol. 41. № 6. P. 1706–1718.
29. Chen Y., Liu L., Wang X. *et al.* Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. № 8. P. 1395–1408.
30. Chen Y., Wang X., Wang J. *et al.* Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. № 14. P. 2137–2145.
31. Campbell P.T., Newton C.C., Freedman N.D. *et al.* Body mass index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for US adults // *Cancer Research.* 2016. Vol. 76. № 20. P. 6076–6083.
32. Genkinger J.M., Spiegelman D., Anderson K.E. *et al.* A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk // *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 129. № 7. P. 1708–1717.
33. Ma Y., Yang Y., Wang F. *et al.* Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–16.
34. Интернет-сайт Всемирного фонда исследования рака. World Cancer Research Fund International/ American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Gallbladder Cancer. 2015 // <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Gallbladder-Cancer-2015-Report.pdf> Exit Disclaimer.
35. Li L., Gan Y., Li W. *et al.* Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers: a meta-analysis of observational studies // *Obesity (Silver Spring).* 2016. Vol. 24. № 8. P. 1786–1802.
36. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L. *et al.* Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 16. P. 1867–1872.
37. Luyckx F.H., Desai C., Thiry A. *et al.* Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol. 22. P. 222–226.
38. Ranlov I., Hardt F. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity // *Digestion.* 1990. Vol. 47. № 4. P. 208–214.
39. Park H.S., Kim M.W., Shin E.S. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver // *J. Korean Med. Sci.* 1995. Vol. 10. № 6. P. 414–421.
40. Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition // *Acta Med. Scand.* 1986. Vol. 220. № 1. P. 83–88.
41. Keum N., Greenwood D.C., Lee D.H. *et al.* Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies // *J. Nat. Cancer Inst.* 2015. Vol. 107. № 2. P. 1–34.
42. Tee M.C., Cao Y., Warnock G.L. *et al.* Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Surg. Endosc.* 2013. Vol. 27. № 12. P. 4449–4456.
43. Tan H.H., Chang J.P.E. Non-alcoholic fatty liver disease // *Proc. Sing. Health.* 2010. Vol. 19. № 1. P. 36–50.
44. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. Вып. 138. № 2. С. 22–37.
45. Elliott S.S., Keim N.L., Stern J.S. *et al.* Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76. № 5. P. 911–922.
46. Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 79. № 4. P. 537–543.
47. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y. *et al.* Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 993–999.
48. Henry R.R., Crapo P.A., Thorburn A.W. Current issues in fructose metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* 1991. Vol. 11. P. 21–39.
49. Terrier F., Vock P., Cotting J. *et al.* Effect of intravenous fructose on the P-31 MR spectrum of the liver: dose response in healthy volunteers // *Radiology.* 1989. Vol. 171. № 2. P. 557–563.

50. *Teff K.L., Elliott S.S., Tschop M. et al.* Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 6. P. 2963–2972.
51. *Shapiro A., Mu W., Roncal C. et al.* Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 295. № 5. P. 1370–1375.
52. *Tiikkainen M., Bergholm R., Vehkavaara S. et al.* Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. № 3. P. 701–707.
53. *Suzuki A., Lindor K., St Saver J. et al.* Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. № 6. P. 1060–1066.
54. *Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M. et al.* Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 1. P. 80–86.
55. *Cortez-Pinto H., Jesus L., Barros H. et al.* How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 5. P. 816–823.
56. *Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R. et al.* Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 47. № 5. P. 711–717.
57. *Capanni M., Calella F., Biagini M.R. et al.* Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. № 8. P. 1143–1151.
58. *Tanaka N., Sano K., Horiuchi A. et al.* Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 42. № 4. P. 413–418.
59. *Levy J.R., Clore J.N., Stevens W.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. № 3. P. 608–616.
60. *Sekiya M., Yahagi N., Matsuzaka T. et al.* Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. № 6. P. 1529–1539.
61. *Koehler E., Watt K., Charlton M.* Fatty liver and liver transplantation // *Clin. Liver Dis.* 2009. Vol. 13. № 4. P. 621–630.
62. *Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F. et al.* Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 3. P. 683–688.
63. *Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R. et al.* Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a populationbased study // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 1791–1798.
64. *Church T.S., Kuk J.L., Ross R. et al.* Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 7. P. 2023–2030.
65. *Dengel D.R., Pratley R.E., Hagberg J.M. et al.* Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men // *J. Appl. Physiol.* 1996. Vol. 81. № 1. P. 318–325.
66. *Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R. et al.* The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. № 8. P. 611–619.
67. *Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. et al.* Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1673–1679.
68. *Schenk S., Horowitz J.F.* Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. № 6. P. 1690–1698.
69. *Schafer S., Kantartzis K., Machann J. et al.* Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance // *Eur. J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 37. № 7. P. 535–543.
70. *Torres D.M., Harrison S.A.* Diagnosis and therapy of non-alcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 6. P. 1682–1698.
71. *Huang M.A., Greenson J.K., Chao C. et al.* One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1072–1081.
72. *Brehm B.J., Seeley R.J., Daniels S.R. et al.* A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 4. P. 1617–1623.
73. *Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O. et al.* A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 21. P. 2082–2090.
74. *Yancy W.S. Jr., Olsen M.K., Guyton J.R. et al.* A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. № 10. P. 769–777.
75. *Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al.* Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 9. P. 859–873.
76. *Skarfors E.T., Wegener T.A., Lithell H., Selinus I.* Physical training as treatment for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes in elderly men. A feasibility study over 2 years // *Diabetologia.* 1987. Vol. 30. № 12. P. 930–933.
77. *Rucker D., Padwal R., Li S.K. et al.* Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis // *BMJ.* 2007. Vol. 335. № 7631. P. 1194–1199.
78. *Heymsfield S.B., Segal K.R., Hauptman J. et al.* Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 1321–1326.
79. *Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B. et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 8. P. 1288–1294.
80. *Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L.* XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2



- diabetes in obese patients // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 1. P. 155–161.
81. *Harrison S.A., Fincke C., Helinski D. et al.* A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 6. P. 623–628.
 82. *Hussein O., Grosovski M., Schlesinger S. et al.* Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52. № 10. P. 2512–2519.
 83. *Harrison S.A., Ramrakhiani S., Brunt E.M. et al.* Orlistat in the treatment of NASH: a case series // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 4. P. 926–930.
 84. *Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E. et al.* A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 5. P. 639–644.
 85. Интернет-сайт Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США/US Food and Drug Administration; Orlistat (marketed as Alli and Xenical) // <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm180076.htm>.
 86. *Sabuncu T., Nazligul Y., Karaoglanoglu M. et al.* The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Rom. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 12. № 3. P. 189–192.
 87. Интернет-сайт Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США/US Food and Drug Administration; Early communication about an ongoing safety review of Meridia (sibutramine hydrochloride) // <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>.
 88. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet*. 2001. Vol. 358. № 9285. P. 893–894.
 89. *Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R. et al.* A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1082–1090.
 90. *Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al.* Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 537–544.
 91. *Angelico F., Burattin M., Alessandri C. et al.* Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 1. CD005166.
 92. *Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbo H.B. et al.* Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 44. № 7. P. 853–860.
 93. *Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al.* Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 1. P. 23–28.
 94. *Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E. et al.* Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 172–182.
 95. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.
 96. *Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S. et al.* Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. № 1. P. 100–110.
 97. *Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al.* A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 22. P. 2297–2307.
 98. *Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J. et al.* A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. № 12. P. 1107–1115.
 99. *Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al.* Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. № 4. P. 1176–1184.
 100. *Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R. et al.* Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. № 4. P. 1008–1017.
 101. *Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al.* A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 1. P. 188–196.
 102. *Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, openlabel trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9681. P. 2125–2135.
 103. *Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 11. P. 2485–2490.
 104. *Merat S., Malekzadeh R., Sohrabi M.R. et al.* Probucol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-label study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2003. Vol. 36. № 3. P. 266–268.
 105. *Merat S., Aduli M., Kazemi R. et al.* Liver histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53. № 8. P. 2246–2250.
 106. *De Oliveira C.P., Stefano J.T., de Siqueira E.R. et al.* Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatol. Res.* 2008. Vol. 38. № 2. P. 159–165.
 107. *Gulbahar O., Karasu Z.A., Ersoz G. et al.* Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with n-acetylcysteine // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. № 4. P. A1444.
 108. *Beuers U.* Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3. № 6. P. 318–328.

109. Bellentani S. Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 17. № 2. P. 137–140.
110. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 3. P. 770–778.
111. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. № 12. P. 1537–1543.
112. Poynard T., Morra R., Halfon P. et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease // BMC Gastroenterol. 2007. Vol. 7. № 40. P. 1–11.
113. Ratziu V., Massard J., Charlotte F. et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // BMC Gastroenterol. 2006. Vol. 6. № 6. P. 1–13.
114. Wei Y., Clark S.E., Morris E.M. et al. Angiotensin II-induced nonalcoholic fatty liver disease is mediated by oxidative stress in transgenic TG(mRen2)27(Ren2) rats // J. Hepatol. 2008. Vol. 49. № 3. P. 417–428.
115. Sugimoto K., Qi N.R., Kazdova L. et al. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis // Hypertension. 2006. Vol. 47. № 5. P. 1003–1009.
116. Hirose A., Ono M., Saibara T. et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. 2007. Vol. 45. № 6. P. 1375–1381.
117. Barak A.J., Beckenhauer H.C., Junnila M., Tuma D.J. Dietary betaine promotes generation of hepatic S-adenosylmethionine and protects the liver from ethanol-induced fatty infiltration // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1993. Vol. 17. № 3. P. 552–555.
118. Yalniz M., Bahcecioglu I.H., Kuzu N. et al. Amelioration of steatohepatitis with pentoxifylline in a novel nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet // Dig. Dis. Sci. 2007. Vol. 52. № 9. P. 2380–2386.
119. Koppe S.W., Sahai A., Malladi P. et al. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet // J. Hepatol. 2004. Vol. 41. № 4. P. 592–598.
120. Adams L.A., Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 12. P. 2365–2368.
121. Satapathy S.K., Garg S., Chauhan R. et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 10. P. 1946–1952.
122. Rinella M.E., Koppe S., Brunt E.M. et al. Pentoxifylline improves ALT and histology in patients with NASH: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. № 1. P. A88–A89.
123. Morita Y., Ueno T., Sasaki N. et al. Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes // Hepatogastroenterology. 2005. Vol. 52. № 65. P. 1338–1343.
124. Despres J.P., Golley A., Sjoström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 20. P. 2121–2134.
125. Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M. et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial // JAMA. 2006. Vol. 295. № 7. P. 761–775.
126. Solga S.F., Diehl A.M. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // J. Hepatol. 2003. Vol. 38. № 5. P. 681–687.
127. Loguercio C., Federico A., Tuccillo C. et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases // J. Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 39. № 6. P. 540–543.
128. Xu A., Wang Y., Keshaw H. et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. № 1. P. 91–100.
129. Oral E.A., Simha V., Ruiz E. et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 8. P. 570–578.
130. Ebihara K., Kusakabe T., Hirata M. et al. Efficacy and safety of leptin replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. № 2. P. 532–541.
131. Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Кунаева В.А. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и ожирение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Вып. 139. № 3. С. 7983.

Obesity as the Omni-Factor for Serious Diseases

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

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

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

The rise in obesity has become an epidemic. Obesity is a significant factor in setting the likelihood of developing a number of serious diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, nonalcoholic steatohepatitis, cancer and death from them. The results of recent research works that reveal new links of obesity with a number of serious diseases, give reason to consider obesity as an omni risk-factor for the development of them.

Key words: obesity, omni risk-factor for diseases



Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии

О.В. Ахмадуллина, Е.А. Сабельникова, д.м.н., Н.И. Белостоцкий, д.м.н., С.В. Быкова, к.м.н., А.И. Парфенов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Валентиновна Ахмадуллина, olgaakh@inbox.ru

Для цитирования: Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И. и др. Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 78–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-78-81

Цель – оценить активность кишечных карбогидраз у больных целиакией с нормальной структурой слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) на фоне строгой аглютеновой диеты (АГД).

Материал и методы. Обследовано 33 больных целиакией, длительно и строго соблюдавших АГД и имевших нормальную структуру СОТК. Исследованы кишечные карбогидразы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза, лактаза) в биоптатах слизистой оболочки методом Далквиста в модификации Триндера.

Результаты. Среди 33 пациентов с целиакией, длительно соблюдавших АГД и имевших нормальное морфологическое строение СОТК, лактазная недостаточность выявлена в 67,9% случаев, мальтазная – в 39,4%, недостаточность глюкоамилазы и сахаразы – в 45,5%. Недостаточность всех исследованных ферментов выявлена у 18,2% пациентов. Обнаружено, что активность глюкоамилазы, сахаразы и лактазы у больных целиакией с восстановленной СОТК ниже, чем в контрольной группе. Только показатели активности мальтазы сопоставимы с таковыми контрольной группы. Вероятно, это свидетельствует о том, что данный фермент одним из первых начинает активно работать и может служить одним из маркеров восстановления СОТК.

Заключение. Низкая активность кишечных карбогидраз у больных целиакией с нормальным гистологическим строением СОТК говорит о наличии дисахаридазной недостаточности в период гистологической ремиссии.

Ключевые слова: целиакия, аглютеновая диета, карбогидразы, дисахаридазная недостаточность

Как известно, большинство клинических симптомов при целиакии исчезает, а лабораторные показатели нормализуются при строгом соблюдении аглютеновой диеты (АГД) [1]. Однако даже на фоне такой диеты и полного восстановления структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) у части больных длительно сохраняются вздутие живота, метеоризм и неустойчивый стул [2]. Предполагается, что у пациентов с целиакией, длительно соблюдающих АГД, подобные симптомы обусловлены синдромом избыточного бактериального роста [3, 4] или так называемым СРК-подобным синдромом [5, 6], частота развития которого может достигать 38% [5]. Чаще подобный синдром встречается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. По некоторым данным, 33–46% больных язвенным колитом и 42–60% больных болезнью Крона имеют симптомы синдрома раздраженного кишечника в период ремиссии заболевания [7–9]. В то же время появление сходных клинических симптомов можно наблюдать у пациентов с целиакией при нарушении утилизации углеводов на фоне снижения активности кишечных ферментов [10, 11].

Целью данного исследования стала оценка активности кишечных карбо-



гидраз у больных целиакией, строго соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК.

Материал и методы

Обследовано 33 больных целиакией (10 мужчин и 23 женщины, средний возраст – $28,1 \pm 14,7$ и $45,8 \pm 17,0$ года соответственно), строго соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК. У данной группы пациентов диагноз целиакии установлен ранее на основании гистологических и серологических признаков. С момента установления диагноза пациенты строго придерживались АГД – от 1,2 до 35 лет. От года до пяти лет АГД соблюдали восемь (24,2%) больных, от шести до десяти лет – 13 (39,4%), свыше десяти лет – 12 (36,3%) пациентов.

Всем больным проводились анализ жалоб, клиническое обследование, включавшее в себя эзофагогастродуоденоскопию с биопсией из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки и гистологическим исследованием биоптата. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты оценивали на основании международной классификации по Маршу [12], тщательность соблюдения АГД – по уровню антител к глиадину (АГА), степень аутоагрессии – по уровню антител к тканевой трансглутаминазе (АТгТГ). АГА и АТгТГ классов иммуноглобулинов (Ig) А и G определяли с помощью иммуноферментного метода (ELISA) и коммерческих наборов (Orgentec Diagnostics GmbH, Германия).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (десять мужчин и 20 женщин, средний возраст – $33,9 \pm 10,3$ года), сопоставимые по возрасту и полу с больными целиакией.

Активность карбогидраз (гликоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) определяли в биоптатах, полученных из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, методом Далквиста [13] в модификации Триндера. Исследование выполняли в два этапа. На первом этапе осуществлялся гидролиз субстрата с выделением глюкозы. Освободившаяся глюкоза определялась методом Триндера с помощью спектрофотометра [14]. Об активности диасаридаз судили по интенсивности окраски, которую измеряли на спек-

Таблица 1. Основные клинические симптомы у больных целиакией с нормальной структурой СОТК

Клинические симптомы	Больные целиакией с нормальной структурой СОТК, абс. (%)
Полуоформленный стул (тип 5 по Бристольской шкале)	5 (15,1)
Кашицеобразный стул (тип 6 по Бристольской шкале)	12 (36,3)
Оформленный стул (тип 3–4 по Бристольской шкале)	12 (36,3)
Запоры (тип 1–2 по Бристольской шкале)	4 (12,1)
Стул 1–3 раза/сут	22 (66,6)
Стул 4–6 раз/сут	10 (30,3)
Стул 7–9 раз/сут	1 (3,0)
Боль в животе	4 (12,1)
Урчание в животе	30 (90,9)
Вздутие живота	16 (48,4)
Симптомы диспепсии	7 (21,2)
Слабость	8 (24,2)
Похудание	8 (24,2)

Таблица 2. Частота непереносимости углеводов у больных целиакией

Непереносимость продуктов, содержащих углеводы	Целиакия с нормальной СОТК (n = 33), абс. (%)	Контрольная группа (n = 30), абс. (%)
Непереносимость крахмала	12 (36,3)*	0
Непереносимость сахара	9 (27,2)*	0
Непереносимость молока	18 (54,5)*	3 (10)

* $p < 0,05$ при сравнении двух групп.

рофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражалась в нанограммах освобожденной глюкозы на один миллиграмм ткани в минуту ($\text{нг глюкозы/мг ткани} \times \text{мин}$). Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0. Различия считались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе жалоб пациентов обследованной группы установлено, что некоторые клинические симптомы продолжали беспокоить больных, несмотря на длительное соблюдение АГД и полное восстановление структуры СОТК.

У половины (51,4%) пациентов периодически отмечался кашицеобразный или полуоформленный стул, который сопровождался урчанием в животе (90,9%) и вздутием (48,4%). У четверти (24,2%) пациентов наблюдались слабость и снижение веса при появлении кашицеобразного стула (табл. 1).

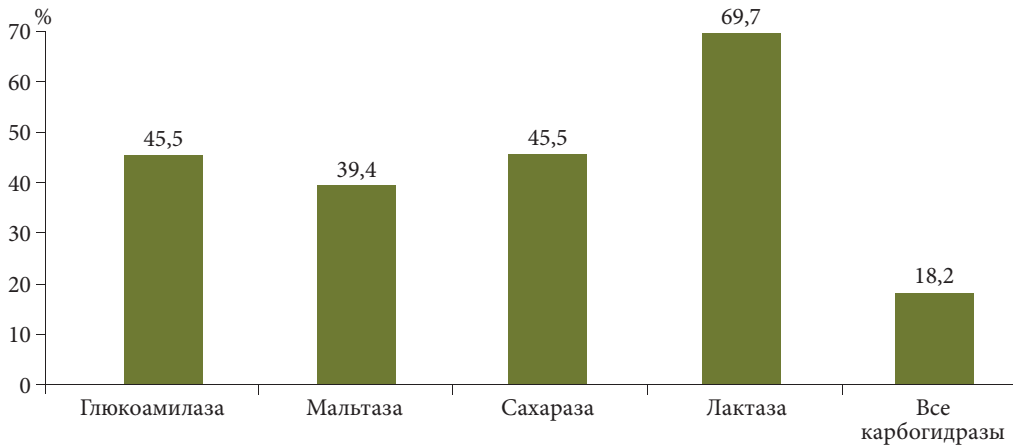
У подавляющего большинства больных уровень АГА и АТгТГ классов IgA и IgG нормализовался через год от начала соблюдения АГД и сохранялся в норме в течение всего периода на-

блюдения, что подтверждало приверженность АГД. Таким образом, длительное сохранение жалоб на неустойчивый стул, склонный к послаблению, вздутие и урчание в животе не могло быть обусловлено обострением целиакии или нарушением АГД.

С учетом выявленных изменений проведено анкетирование больных и проанализирована частота выявления непереносимости углеводов у пациентов с целиакией и лиц контрольной группы.

Показано, что в группе больных целиакией чаще наблюдалась непереносимость всех углеводов. Среди пациентов контрольной группы только в отдельных случаях имели место явления непереносимости молочных продуктов. При статистическом сравнении групп, проведенном на основании анализа четырехпольных таблиц с подсчетом критерия Фишера, установлено достоверное различие непереносимости углеводов (табл. 2).

Таким образом, у больных целиакией с нормальной гистологической структурой СОТК наблюдались клинические симптомы нарушения пищеварения, которые могли быть связаны с непереносимостью крахмала, сахара и молочных продуктов. Наличие дан-



Частота выявления пониженных показателей активности кишечных ферментов (%) у больных целиакией с нормальной структурой СОТК, длительно соблюдавших АГД

Таблица 3. Сравнение активности карбогидраз СОТК у больных целиакией с нормальной структурой СОТК и пациентов контрольной группы (нг глюкозы/мг ткани × мин)

Карбогидразы	Активность карбогидраз Med (V25; V75), %	
	больные целиакией с нормальной СОТК (n = 33)	контрольная группа (n = 30)
Глюкоамилаза	170,0 (113,0; 315)*	490 (231,5; 699,25)
Мальтаза	900 (502,0; 1258)	887,0 (854,5; 1146,0)
Сахараза	69,0 (56,0; 121,0)	124,0 (94,0; 210,0)
Лактаза	13,0 (11,0; 39,0)*	56,0 (46,0; 77,25)

* p < 0,05 при сравнении с группой контроля.

ных клинических симптомов могло быть обусловлено дефицитом ферментов СОТК, принимающих активное участие в переваривании данных продуктов.

Чтобы установить причину развития указанных симптомов у больных целиакией, строго соблюдавших АГД и имевших нормальную структуру СОТК, была изучена активность кишечных карбогидраз.

Установлено, что почти у 40% пациентов основной группы значения глюкоамилазы, сахаразы и мальтазы были снижены, 69,7% больных имели лактазную недостаточность (рисунок). Недостаточность всех названных ферментов выявлена у 18,2% больных.

Для более детального анализа средние показатели активности ферментов сравнивали с таковыми у пациентов контрольной группы (табл. 3).

Как показал анализ полученных данных, активность глюкоамилазы, сахаразы и лактазы у больных целиакией с восстановленной СОТК достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы. Из всех исследуемых ферментов только показатели активности

мальтазы оказались в пределах нормальных значений. Это свидетельствовало о том, что данный фермент одним из первых начинает активно работать и может служить одним из маркеров восстановления СОТК.

Таким образом, у больных целиакией, длительно соблюдавших АГД и имевших нормальную структуру СОТК, выявлен дефицит кишечных карбогидраз. Как следствие – развитие клинических симптомов в результате нарушения ассимиляции углеводов.

Обсуждение

Согласно полученным нами результатам, длительное персистирование клинических симптомов у больных целиакией в стадии гистологической ремиссии может быть связано с нарушением гидролиза углеводов.

Работ, посвященных данной проблеме, немного. Несколько десятилетий назад в исследовании J.G. O'Grady и соавт. [11] у больных целиакией даже на фоне строгой АГД сохранялась низкая активность лактазы, в то время как активность сахаразы и щелочной фосфатазы СОТК находилась в преде-

лах нормы. Результаты еще одного исследования также указывали на то, что соблюдение АГД приводит к увеличению активности сахаразы. Однако ее уровень у больных целиакией не всегда достигает нормальных значений [15]. В единичных работах снижение активности кишечных карбогидраз у больных целиакией отмечалось лишь при наличии выраженной атрофии СОТК – 3В или 3С стадии по классификации Марша [16], а при незначительных изменениях гистологической структуры (атрофии в стадии 2 или 3А) активность ферментов не отличалась от таковой в контрольной группе. Полученные нами результаты подтверждают факт наличия дефицита кишечных карбогидраз и связанного с ним нарушения мембранного пищеварения. Недостаточность последнего, как правило, проявлялась в виде пищевой непереносимости продуктов, содержащих олигомеры, переваривание которых нарушено. Это сопровождалось развитием клинических симптомов, таких как диарейный синдром, вздутие и урчание в животе вследствие избыточного бактериального роста в тонкой кишке, обусловленного нарушением утилизации углеводов [17].

Таким образом, у больных целиакией на фоне строгой АГД отмечается нормализация гистологической структуры СОТК. Однако это не всегда отражает функциональную способность тонкой кишки в отношении участия в процессах пищеварения и всасывания. Для более полного анализа данных процессов, в частности этапа мембранного пищеварения, необходима оценка активности кишечных ферментов СОТК.

Заключение

Среди больных целиакией с нормальным строением СОТК на фоне строгой АГД дефицит кишечных карбогидраз может наблюдаться в 39,4–69,7% случаев. Часто имеет место лактазная недостаточность – 69,7% случаев.

Изменения в активности карбогидраз СОТК могут служить основанием для установления диагноза дисахаридазной недостаточности у больных целиакией, имеющих гистологическую ремиссию заболевания. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 3. С. 94–107.
2. Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Парфенов А.И. и др. Особенности реабилитации больных глютенчувствительной целиакией // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 1. С. 42–47.
3. Ludvigsson J.F., Olén O., Bell M. et al. Coeliac disease and risk of sepsis // Gut. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1074–1080.
4. Cristofori F., Indrio F., Miniello V.L. et al. Probiotics in celiac disease // Nutrients. 2018. Vol. 10. № 12. pii: E1824.
5. Sainsbury A., Sanders D.S., Ford A.C. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 4. P. 359–365.e1.
6. Usai P., Manca R., Cuomo R. et al. Effect of gluten-free diet and co-morbidity of irritable bowel syndrome-type symptoms on health-related quality of life in adult coeliac patients // Dig. Liver Dis. 2007. Vol. 39. № 9. P. 824–828.
7. Ansari R., Attari F., Razjouyan H. et al. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 20. № 1. P. 46–50.
8. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L. et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. № 8. P. 1788, 1789–1794.
9. Minderhoud I.M., Oldenburg B., Wismeijer J.A. et al. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49. № 3. P. 469–474.
10. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 2. С. 24–29.
11. O'Grady J.G., Stevens F.M., Keane R. et al. Intestinal lactase, sucrase, and alkaline phosphatase in 373 patients with coeliac disease // J. Clin. Pathol. 1984. Vol. 37. № 3. P. 298–301.
12. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') // Gastroenterology. 1992. Vol. 102. № 1. P. 330–354.
13. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance // J. Clin. Investigat. 1962. Vol. 41. № 3. P. 463–470.
14. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxygen reception // J. Ann. Clin. Biochem. 1969. Vol. 6. ID 24.
15. Proceedings of the 8th Starch Digestion Consortium Workshop, December 21-22, 2011, Baylor, Texas // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 55. Suppl. 2. P. S1–S47.
16. Prasad K.K., Thapa B.R., Nain C.K. et al. Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. № 8. Pt. 2. P. e348–352.
17. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медэкспресс, 2019.

Disaccharidase Deficiency in Celiac Disease Patients with Histological Remission

O.V. Akhmadullina, E.A. Sabelnikova, MD, PhD, N.I. Belostotsky, MD, PhD, S.V. Bykova, PhD, A.I. Parfyonov, MD, PhD, Prof.

Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Olga V. Akhmadullina, olgaakh@inbox.ru

Objective – to determine the activity of intestinal carbohydrase in celiac disease patients who followed gluten-free (GFD) diet and have normal histological structure of the small intestine.

Material and methods. 33 patients with celiac disease were observed. All patients followed gluten-free diet and have normal histological structure of the small intestine. The disaccharidase activity (lactase, sucrase, glucoamylase and maltase) was measured in tissue by Dahlqvist method with Trinder's reagent for glucose measurement.

Results. Among 33 celiac disease patients with normal histological structure, lactase deficiency was detected in 67.9%, maltase – in 39.4%, glucoamylase and sucrase deficiency – in 45.5%, the insufficiency of all enzymes was revealed in 18.2%. Mean levels of glucoamylase, sucrase and lactase were significantly reduced in GFD group compared to the control group, only mean level of maltase was normal. Perhaps maltase could be one of the enzyme which activity will be a good markers of small intestine recovery in celiac disease patient.

Conclusion. Low activity of intestinal carbohydrases in celiac disease patients with normal histological structure of the small intestine indicates the presence of disaccharidase deficiency in these patients inspite of histological remission.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, carbohydrases, disaccharidase deficiency

гастроэнтерология



¹ Ставропольский
государственный
медицинский
университет

² Ставропольский
краевой клинический
диагностический
центр

Полиморфизм гена рецептора лептина и лептинорезистентность при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с ожирением

А.В. Ягода, д.м.н., проф.¹, Т.В. Гейвандова², С.Ш. Рогова, к.м.н.¹,
Н.И. Гейвандова, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Наталья Иогановна Гейвандова, ngeyvandova@yandex.ru

Для цитирования: Ягода А.В., Гейвандова Т.В., Рогова С.Ш., Гейвандова Н.И. Полиморфизм гена рецептора лептина и лептинорезистентность при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 82–87.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-82-87

Роль адипоцитокина лептина в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) полностью не определена.

Цель – оценить клиническое значение полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина, его взаимосвязь с уровнями лептина и растворимого рецептора лептина у больных НАЖБП, ассоциированной с ожирением.

Материал и методы. Обследовано 114 пациентов с НАЖБП (56 женщин и 58 мужчин, средний возраст – $51,4 \pm 1,34$ года). У 42 больных установлен диагноз неалкогольного стеатогепатита, в остальных случаях диагностирован стеатоз печени. Олигонуклеотидный полиморфизм гена LEPR определяли с помощью аллельспецифической полимеразной цепной реакции (тест-система ООО НПФ «Литех»). Содержание лептина и его растворимого рецептора (sLep-R) в крови устанавливали методом иммуноферментного анализа. Группа контроля состояла из 72 здоровых лиц с индексом массы тела менее 25 кг/м^2 .

Результаты. Гомозиготный генотип гена LEPR Arg223Arg при НАЖБП наблюдался реже, а аллель 223Gln встречался чаще, чем в группе контроля. У пациентов с НАЖБП уровень лептина в крови был выше, а содержание sLep-R ниже, чем у здоровых добровольцев. Показатели лептина и sLep-R находились в состоянии обратной зависимости. Содержание лептина у женщин с НАЖБП превышало таковое у пациентов мужского пола, а уровни sLep-R не различались. Установлено, что лептин в крови напрямую зависит от индекса массы тела, соотношения «объем талии/объем бедер», значений НОМА-индекса, показателей холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. При наличии гомозиготного варианта LEPR Arg223Arg плазменный уровень лептина достоверно ниже, чем при наличии аллеля Gln223 в гомозиготном или гетерозиготном вариантах. Содержание растворимого рецептора в этих группах больных одинаково. **Заключение.** Полиморфизм гена LEPR Gln223Arg ассоциирован с гиперлептинемией у больных НАЖБП. Повышенные уровни лептина могут играть важную роль в патогенезе НАЖБП, особенно неалкогольного стеатогепатита.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, лептин, полиморфизм гена рецептора лептина, растворимый рецептор лептина

Введение

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как одно из связанных с метаболическим синдромом заболеваний или одно из проявлений метаболического синдрома, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью [1, 2]. Ожирение, особенно висцеральное, относится к наиболее распространенным факторам риска развития НАЖБП [3, 4]. Лептин – гормон жировой ткани, секретируемый в основном адипоцитами белой жировой ткани и формирующий сигнал для отрицательной обратной связи в центральной нервной системе, регулирующий аппетит и обмен веществ [5]. За счет снижения потребления пищи и увеличения термогенеза лептин контролирует количество жировой ткани и, следовательно, массу тела. Секреция лептина регулируется различными гормонами, в том числе инсулином, глюкокортикоидами и собственно лептином [6, 7]. Лептин секретируется пропорционально количеству белой жировой ткани и циркулирует либо в свободной, либо связанной с белками форме [8].

У лиц с ожирением экспрессия гена лептина в жировой ткани повышается, что приводит к увеличению уровня лептина в крови. Потенциальным механизмом развития ожирения считается состояние резистентности к лептину по аналогии с инсулинорезистентностью, наблюдаемой при сахарном диабете 2-го типа. Лептинорезистентность чаще выявляется у пациентов с морбидным ожирением, реже у лиц с нормальной массой тела [9]. Доказано наличие лептинорезистентности у больных НАЖБП [10].

К гиперлептинемии и лептинорезистентности могут приводить мутации в генах лептина и его рецептора. Действие лептина в периферических тканях осуществляется путем взаимодействия со специфическими трансмембранными рецепторами. Рецептор лептина (LEPR или Ob-R) принадлежит семейству цитокинов 1-го класса и может служить важным маркером

чувствительности к лептину [11].

Выделено шесть изоформ рецепторов лептина, которые экспрессируются в центральной нервной системе и других периферических тканях [12]. Кроме трансмембранных рецепторов имеется растворимая форма рецептора лептина (sLep-R), или растворимый рецептор лептина, который является основным лептин-связывающим белком, формирующим комплекс с циркулирующим лептином, а баланс между свободной и связанной формами лептина регулирует его биодоступность [13].

Все виды рецепторов лептина кодируются одним геном – LEPR [14]. Наиболее распространенной и изучаемой мутацией гена LEPR считается замена аденина гуанином в 668-м положении (A668G, rs1137101), что приводит к замене глутамина аргинином в 223-й позиции в белке (Gln223Arg, Q223R), а также изменению функциональных особенностей рецептора.

Высказывается мнение, что мутации гена LEPR могут быть факторами риска развития НАЖБП [15, 16]. Однако сведения о связи полиморфизма Gln223Arg LEPR с уровнями лептина и его циркулирующего рецептора при НАЖБП немногочисленны.

Определение роли полиморфизма Gln223Arg LEPR в изменениях продукции лептина и sLep-R у больных НАЖБП, ассоциированной с ожирением, может иметь важное клиническое значение для понимания механизмов развития лептинорезистентности и поиска биомаркеров жировой болезни печени.

Целью данного исследования стала оценка клинического значения полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина, в том числе во взаимосвязи с уровнями лептина и его растворимого рецептора у больных НАЖБП, ассоциированной с ожирением.

Материал и методы

Обследовано 114 пациентов (56 женщин, 58 мужчин) с диагностированной НАЖБП. Средний возраст обследованных –

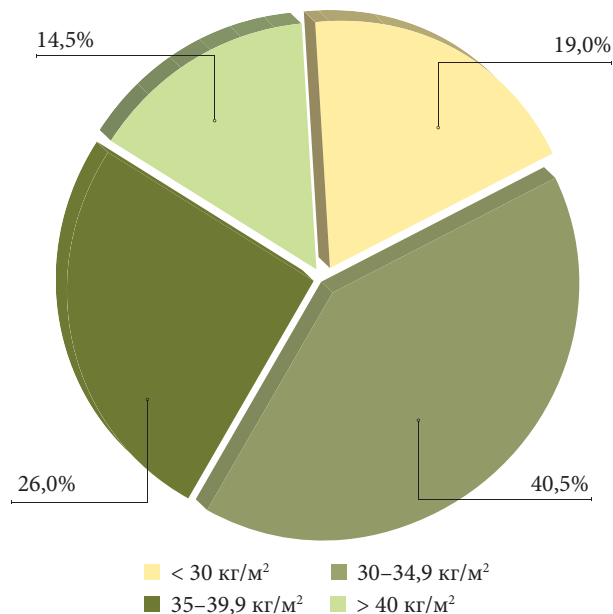


Рис. 1. Распределение пациентов с НАЖБП по ИМТ

51,4 ± 1,34 года. У всех больных диагностировано ожирение или избыточная масса тела, средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 35,46 ± 0,92 кг/м². Распределение пациентов в зависимости от ИМТ представлено на рис. 1. Показатели обмена липидов у пациентов отличались от нормы: общий холестерин (ХС) – 5,83 ± 0,23 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 3,6 ± 0,22 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности – 1,08 ± 0,04 ммоль/л, триглицериды – 2,85 ± 0,35 ммоль/л. У всех пациентов с НАЖБП имела место инсулинорезистентность – показатели НОМА-индекса в группе составили 4,75 (4,14–7,32).

У 42 пациентов установлен диагноз неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), в остальных случаях диагностирован стеатоз печени. Активность ферментов цитолиза в группе НАЖБП в целом была следующей: аланинаминотрансфераза – 61,0 (39,5–93,8) ЕД/л, аспаратаминотрансфераза – 40,0 (29,5–58,5) ЕД/л.

В исследование не включались пациенты с сопутствующим поражением печени алкогольной этиологии (употребление алкоголя в гепатотоксических дозах), с наличием маркеров вирусных

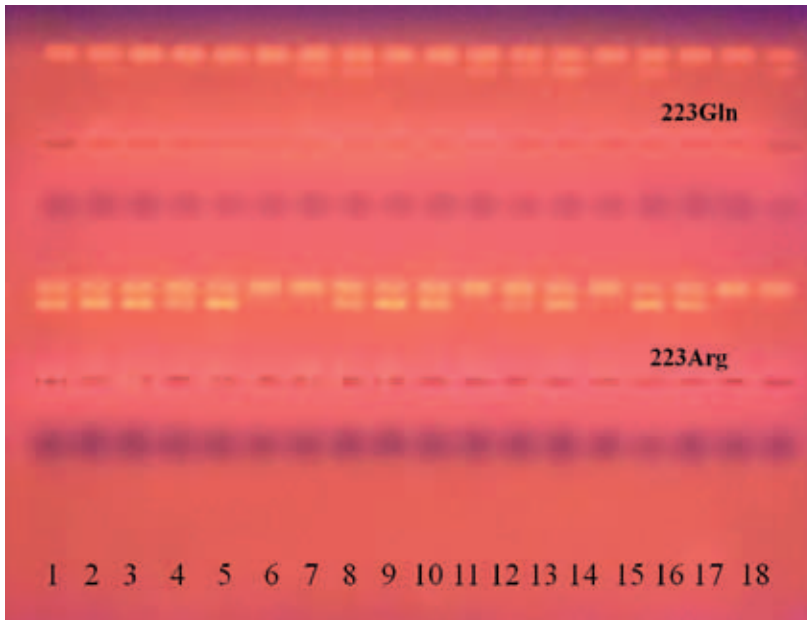


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов амплификации полиморфного локуса LEPR Gln223Arg: образцы 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 16 – Arg223Arg, образцы 8, 12, 13, 15 – Arg223Gln, образцы 7, 11, 18 – Gln223Gln

гепатитов – anti-HCV, HBsAg, с аутоиммунным или лекарственным поражением печени, а также при наличии сахарного диабета (СД) 1-го типа или инсулинозависимого СД 2-го типа. В исследовании не участвовали пациенты с суб- и декомпенсированным циррозом печени (класс В или С по шкале Чайлда – Пью).

В контрольную группу, сопоставимую с основной группой по половозрастным характеристикам, вошли 72 здоровых добровольца с ИМТ < 25 кг/м². Всем лицам контрольной группы выполнено генетическое исследование полиморфизма гена LEPR. Содержание лептина и его рецептора определя-

ли у 42 человек группы контроля. Всем пациентам проведено общеклиническое исследование с обязательным определением антропометрических параметров (ИМТ, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, а также стандартное лабораторно-инструментальное обследование). 37 пациентам для подтверждения диагноза стеатогепатита выполнена пункционная биопсия печени. Олигонуклеотидный полиморфизм гена LEPR (Gln223Arg) определяли с помощью аллельспецифической полимеразной цепной реакции (тест-система ООО НПФ «Литех») с последующей электрофоретической детекцией. На ри-

сунке 2 представлен вариант электрофореграммы продуктов амплификации полиморфного локуса LEPR Gln223Arg.

В плазме крови пациентов определяли содержание sLepr-R и лептина методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем (BioVendor и Diagnostics Biochem Canada Inc.). Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 с встроенной подпрограммой Attestat 10.5.1, IBM SPSS Statistics 21. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга определяли по стандартным формулам. О частоте встречаемости аллеля/генотипа (в долях) судили по соотношению количества его носителей к общему количеству носителей тестируемых аллелей/генотипов в исследуемой выборке. Различия в распределении частот генотипов и аллелей между сравниваемыми группами определяли с помощью критерия хи-квадрат. При нормальном распределении данных количественные значения представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$). Данные выборки с ненормальным распределением описывались в виде медианы и интерквартильного (25-й и 75-й процентиля) размаха (Me (Q1–Q3)). Для сравнения данных в этих группах использовали U-критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Распределение аллелей и генотипов полиморфного локуса LEPR Gln223Arg представлено в табл. 1. Гомозиготный генотип Arg223Arg в группе пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением, встречался реже, чем у здоровых лиц с нормальной массой тела. При этом гетерозиготный вариант Gln223Arg отмечался чаще, но статистических различий установить не удалось ($p = 0,056$). Анализ распространенности от-

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей гена LEPR у пациентов с НАЖБП и здоровых лиц

Генотипы и аллели	НАЖБП (n = 114)	Группа контроля (n = 72)	p
Генотипы			
Arg223Arg	0,39 (n = 44)	0,57 (n = 41)	0,021
Gln223Arg	0,35 (n = 40)	0,21 (n = 15)	0,056
Gln 223Gln	0,26 (n = 30)	0,22 (n = 16)	0,35
Аллели			
223Arg	0,56 (n = 128)	0,67 (n = 97)	0,04
223Gln	0,44 (n = 100)	0,33 (n = 47)	

Примечание. n – количество наблюдений, p – достоверность различий между группой НАЖБП и группой контроля.



дельных аллелей показал, что аллель 223Gln при жировой болезни печени на фоне ожирения наблюдался чаще, а 223Arg, напротив, реже, чем в группе контроля ($p = 0,04$). Данные литературы о вариациях обсуждаемого олигонуклеотидного полиморфизма противоречивы: распространенность аллеля Arg в европейских популяциях варьируется от 32 до 58% [17]. Данные о частоте полиморфизма Gln223Arg при ожирении, метаболическом синдроме и НАЖБП различны. Так, среди жителей Санкт-Петербурга носительство аллеля Arg обнаружено у 44% больных ожирением и 40% в общей популяции [18]. Выявлена более высокая распространенность аллеля Arg223 в гомозиготном состоянии у лиц с избыточным весом и ожирением по сравнению с субъектами с нормальной массой тела [19]. В других исследованиях, наоборот, установлен более высокий риск развития метаболического синдрома у носителей Gln223Gln и Gln223Arg генотипов [20], а также доказан «протективный» эффект аллеля Arg в отношении риска развития ожирения у жителей Тихоокеанских островов [21]. А.В. Морозова и соавт. показали, что носительство аллеля 223Gln может предрасполагать к развитию НАЖБП и в отсутствие ожирения, особенно у женщин [22]. Содержание лептина в крови пациентов с НАЖБП было выше, а sLep-R ниже, чем в группе сравнения (табл. 2). Наши данные сопоставимы с выводами метаанализа 33 исследований, проведенного А.Т. Polyzos и соавт., которые пришли к выводу, что, несмотря на определенную разнородность полученных результатов, у пациентов с НАЖБП повышен уровень циркулирующего лептина по сравнению со здоровыми лицами [23]. Связь свободных фракций лептина в плазме обеспечивает sLep-R, он же регулирует его биодоступность [24]. Развивающийся дисбаланс лептина и sLep-R может свидетельствовать о высокой резистентности периферических тканей к дей-

ствию лептина [10]. Как известно, лептинорезистентность в большей степени проявляется у пациентов с НАЖБП, чем у лиц с ожирением без стеатоза печени [10], а уровни сывороточного лептина при стеатогепатите превышают таковые у здоровых лиц [25]. В то же время у пациентов с НАЖБП концентрация sLep-R значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы [10]. Нами также выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнями лептина и sLep-R у больных НАЖБП – $r_s = -0,61$ ($p = 0,0005$). Эта зависимость отражает характер взаимосвязи системы «лептин – растворимый рецептор лептина». Отмечались определенные различия в содержании лептина в крови у мужчин и женщин. Уровень лептина у женщин с НАЖБП выше, чем у мужчин, – 37,2 (23,5–54,8) и 18,55 (8,8–44,8) нг/мл соответственно ($p = 0,019$). Однако уровни sLep-R у мужчин и женщин не различались. Более высокое содержание лептина у женщин подтверждают и работы других авторов [10, 26]. Лептин секретируется и экспрессируется преимущественно в жировой ткани, и гендерная разница объясняется отчасти более высоким количеством жировых отложений у женщин. Бытует мнение, что к сниженной продукции рецептора лептина приводит полиморфизм его гена. Кроме того, полиморфизм в гене рецептора лептина связан с риском развития НАЖБП [15, 27]. Считается, что полиморфизм гена рецептора лептина способствует развитию НАЖБП, влияя на липидный обмен и чувствительность к инсулину [28]. Мы проанализировали уровни лептина и sLep-R в зависимости от

Таблица 2. Содержание лептина и растворимого рецептора лептина в крови больных НАЖБП (Ме (Q1–Q3))

Группа	Лептин, нг/мл	sLep-R, нг/мл
Контрольная (n = 42)	11,75 (6,6–23,4)	20,2 (16,9–25,6)
НАЖБП (n = 114)	27,8 (9–53,8)	17,6 (15,2–21,2)
p	0,0003	0,026

Примечание. p – достоверность различий между группой НАЖБП и группой контроля, критерий Манна – Уитни.

генотипов полиморфного локуса LEPR (табл. 3). Оказалось, что при гомозиготном варианте Arg223Arg плазменный уровень лептина достоверно ниже, чем при наличии аллеля Gln223 в гомозиготном или гетерозиготном вариантах. При этом содержание растворимого рецептора в группах не различалось. Таким образом, аллель Gln223 ассоциирован с повышенными уровнями лептина в крови пациентов с НАЖБП.

Уровень лептина в крови напрямую зависел от ИМТ ($r_s = 0,31$), соотношения ОТ/ОБ ($r_s = 0,34$), показателей ХС ЛПНП ($r_s = 0,29$) и триглицеридов ($r_s = 0,35$) – во всех случаях $p < 0,05$. Выявленные корреляции подтверждают взаимосвязь гиперлептинемии с ожирением, а также гиперлипидемией, ассоциируемой с липотоксичностью при НАЖБП [10, 29].

Кроме того, установлена положительная корреляционная зависимость между содержанием в плазме лептина и значениями НОМА-индекса – $r_s = 0,39$ ($p = 0,028$). Известно, что лептин может влиять на чувствительность гепатоцитов к сигналам инсулина, поскольку способствует накоплению в клетках печени свободных жирных кислот, приводящему к инсулинорезистентности [29]. Мы не смогли обнаружить прямую зависимость между уровнями лептина и показателями биохимической активности воспалительного про-

Таблица 3. Содержание лептина и растворимого рецептора лептина в крови больных неалкогольной жировой болезнью печени с разными генотипами гена LEPR (Ме (Q1–Q3))

Группы обследованных	Лептин, нг/мл	sLep-R, нг/мл
Генотип Arg223Arg (n = 44)	16,8 (9,0–31,35)	19,8 (15,9–20,3)
Генотипы Gln223Arg + Gln 223Gln (n = 70)	39,2 (16,5–54,3)	16,1 (14,1–21,2)
p	0,047	0,2

Примечание. n – количество наблюдений, p – достоверность различий между пациентами с различными генотипами LEPR.



цесса в печени – уровнями ферментов цитолиза.

Был проведен анализ распространенности полиморфизма гена LEPR в группах с НАСГ и простым стеатозом. Выяснилось, что в группе НАСГ реже, чем при стеатозе, встречался генотип Arg223Arg: 0,26 и 0,46; $p = 0,045$. Было также обнаружено, что при стеатогепатите чаще встречается аллель 223Gln – 0,55 против 0,37 при стеатозе ($p = 0,016$). Отношение шансов наличия стеатогепатита при наличии аллеля 223Gln оказалось равным 2,01 (1,17–3,48); $p = 0,012$. При этом средние значения лептина в группе НАСГ превысили таковые в группе стеатоза – 51,55 (23,8–64,7) и 26,7 (12,2–35,7) нг/мл соответственно ($p = 0,029$). Полученные данные о высоких уровнях лептина у больных

НАСГ подтверждают аналогичные результаты предыдущих исследований [25, 30]. С учетом хорошо известных воспалительных и профиброгенных свойств лептина [30] можно предположить, что наличие полиморфизма гена LEPR предрасполагает к высоким уровням лептина, который в свою очередь способствует развитию воспалительного процесса в стеатозной печени.

Заключение

Гомозиготный генотип гена LEPR Arg223Arg при жировой болезни печени на фоне ожирения наблюдается реже, а аллель 223Gln встречается чаще, чем в группе контроля. У пациентов с НАЖБП уровень лептина в крови выше, а содержание sLepr-R ниже, чем у здоровых добровольцев. Показатели лептина и sLepr-R нахо-

дятся в обратной зависимости. Содержание лептина у женщин с НАЖБП выше, чем у мужчин, а уровни sLepr-R одинаковы. Уровень лептина в крови напрямую связан с ИМТ, соотношением ОТ/ОБ, значением НОМА-индекса, показателями ХС ЛПНП и триглицеридов. При наличии гомозиготного варианта LEPR Arg223Arg плазменный уровень лептина достоверно ниже, чем при наличии аллеля Gln223 в гомозиготном или гетерозиготном вариантах. Содержание растворимого рецептора в группах одинаково.

Таким образом, аллель Gln223 ассоциирован с повышенными уровнями лептина в крови пациентов с НАЖБП. При неалкогольном стеатогепатите чаще, чем при стеатозе печени, встречается аллель 223Gln, реже – генотип Arg223Arg. ●

Литература

1. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 1. P. S47–S64.
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology.* 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
3. Sasaki A., Nitta H., Otsuka K. et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. Vol. 5. ID 164.
4. Subichin M., Clanton J., Makuszewski M. et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2015. Vol. 11. № 1. P. 137–141.
5. Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S., Mantzoros C.S. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 152. № 2. P. 93–100.
6. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002. Vol. 26. № 11. P. 1407–1433.
7. Moon H.S., Dalamaga M., Kim S.Y. et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals // *Endocr. Rev.* 2013. Vol. 34. № 3. P. 377–412.
8. Polyzos S.A., Mantzoros C.S. Leptin in health and disease: facts and expectations at its twentieth anniversary // *Metabolism.* 2015. Vol. 64. № 1. P. 5–12.
9. Lee J.H., Reed D.R., Price R.A. Leptin resistance is associated with extreme obesity and aggregates in families // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25. № 10. P. 1471–1473.
10. Huang X.D., Fan Y., Zhang H. et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 2888–2893.
11. Yang R., Barouch L.A. Leptin signaling and obesity // *Circ. Res.* 2007. Vol. 101. № 6. P. 545–559.
12. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance // *Annu. Rev. Physiol.* 2008. Vol. 70. P. 537–556.
13. Lahlou N., Clement K., Carel J.C. et al. Soluble leptin receptor in serum of subjects with complete resistance to leptin: relation to fat mass // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. № 8. P. 1347–1352.
14. Malendowicz W., Rucinski M., Macchi C. et al. Leptin and leptin receptors in the prostate and seminal vesicles of the adult rat // *Int. J. Mol. Med.* 2006. Vol. 18. № 4. P. 615–618.
15. Li X.-L., Sui J.-Q., Lu L.-L. et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review // *Lipids Health Dis.* 2016. Vol. 15. ID 53.
16. Zhang C., Guo L., Guo X. Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease // *Wei Sheng Yan Jiu.* 2014. Vol. 43. № 5. P. 724–731.
17. Шарафетдинов Х.Х., Юдочкин А.В., Плотникова О.А. Роль генетических факторов в развитии метаболического синдрома // *Вопросы диетологии.* 2016. Т. 6. № 4. С. 29–35.
18. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень лептина и Q223R полиморфизм гена рецептора лептина у пациентов с абдоминальным ожирением // *Проблемы женского здоровья.* 2010. Т. 5. № 2. С. 28–34.



19. Yiannakouris N., Yannakoulia M., Melistas L. et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 9. P. 4434–4439.
20. Gottlieb M.G., Bodanese L.C., Leite L.E. et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2009. Vol. 7. № 4. P. 341–348.
21. Furusawa T., Naka I., Yamauchi T. et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders // Hum. Genet. 2010. Vol. 127. № 3. P. 287–294.
22. Морозова А.В., Мальцева Н.В., Горбатовский и др. Исследование ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 3. С. 49–57.
23. Polyzos A.T., Aronis K.N., Kountouras J. et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // Diabetologia. 2016. Vol. 59. № 1. P. 30–43.
24. Lammert A., Kiess W., Bottner A. et al. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001. Vol. 283. № 4. P. 982–988.
25. Chitturi S., Farrell G., Frost L. et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? // Hepatology. 2002. Vol. 36. № 2. P. 403–409.
26. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14. № 1. С. 30–34.
27. Zain S.M., Mohamed Z., Mahadeva S. et al. Impact of leptin receptor gene variants on risk of non-alcoholic fatty liver disease and its interaction with adiponutrin gene // J. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 28. № 5. P. 873–879.
28. Swellam M., Hamdy N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding leptin receptor // IUBMB Life. 2012. Vol. 64. № 2. P. 180–186.
29. Parker R. The role of adipose tissue in fatty liver diseases // Liver Research. 2018. Vol. 1. P. 35–42.
30. Hassanien M.A., Abou-El-Noeman S.A., Aboueladab E. Oxidative stress, antioxidant and leptin status in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Acad. Essays. 2014. Vol. 1. № 10. P. 17–22.

Polymorphism of the Leptin Receptor Gene and Leptin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated with Obesity

A.V. Yagoda, MD, PhD, Prof.¹, T.V. Geyvandova², S.Sh. Rogova, PhD¹, N.I. Geyvandova, MD, PhD, Prof.¹

¹ Stavropol State Medical University

² Stavropol Regional Clinical Diagnostic Center

Contact person: Natalia I. Geyvandova, ngeyvandova@yandex.ru

Summary. The role of adipocytokine leptin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is not well defined.

Objective: to determine the clinical significance of the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene, it's relationship with the levels of leptin and soluble receptor in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity.

Material and methods. 114 patients with NAFLD (56 women and 88 men, mean age 51.4 ± 1.34 years) were examined. In 42 patients, non-alcoholic steatohepatitis was diagnosed, in other cases, liver steatosis was diagnosed. Oligonucleotide polymorphism of the LEPR gene was determined using allele-specific PCR (test-system NPF Liteh LLC). Leptin and it's soluble receptor (sLep-R) level in blood was determined by ELISA. The control group consisted of 72 healthy individuals with a BMI < 25.

Results. The Homozygous genotype of the LEPR gene Arg223Arg was less frequently observed than in NAFLD, and the allele 223Gln was more frequently observed than in the control group. In patients with NAFLD, the level of leptin in blood is higher, and the sLep-R level is lower than in healthy ones. Leptin and sLep-R are in inverse relationship. Leptin levels were higher in women with NAFLD than in male patients, and sLep-R levels did not differ. Leptin in blood had a direct dependence on the body mass index, the ratio OT/OB, on the values of the HOMA index, the values of low density lipoprotein cholesterol and triglycerides. In the presence of the homozygous LEPR Arg223Arg variant, the plasma leptin level was significantly lower than in the presence of the Gln223 allele in the homozygous or heterozygous variants, and the soluble receptor level in these groups of patients did not differ.

Conclusion. LEPR Gln223Arg gene polymorphism is associated with hyperleptinemia in patients with NAFLD. Elevated levels of leptin can play an important role in the pathogenesis of NAFLD, and especially non-alcoholic steatohepatitis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, leptin, leptin receptor gene polymorphism, soluble leptin receptor

гастроэнтерология



Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля

В настоящее время число больных, получающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, неуклонно растет. При наличии показаний отменить подобную терапию не представляется возможным. Единственное, что могут сделать специалисты, – снизить потенциальные риски. Но для этого необходимо решить ряд комплексных задач. В ходе симпозиума эксперты попытались рассмотреть проблему ведения коморбидного пациента с двух позиций – гастроэнтеролога и кардиолога. Зачастую эти позиции не совпадают. Тем не менее рассчитывать на эффективность и безопасность проводимого лечения, а также минимизацию рисков можно, только достигнув консенсуса в вопросе ведения такого пациента.



Профессор, д.м.н.
Д.С. Бордин

Взгляд гастроэнтеролога

сосудистой патологией без препаратов, предотвращающих повторный инсульт или инфаркт, невозможно. При этом необходимо учитывать, что ряд таких препаратов может негативно влиять на органы пищеварения. Например, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) ассоциируется не только с пользой, но и с риском развития НПВП-гастропатии.

НПВП-гастропатия – патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитие эрозий, язв, их осложнений – кровотечения, пенетрации, перфорации)¹. Речь идет о повреждении слизистой оболочки не только желудка – наиболее проблемной зоны, но также тонкой и толстой кишки, пищевода.

Цель назначения НПВП – модифицировать метаболизм арахидиновой кислоты, уменьшив синтез простагландинов, отвечающих за воспаление, боль, лихорадку и тромбоцитарную активность. Но гастроинтестинальная цитопротекция также обеспечивается простагландинами. Соответственно при снижении синтеза простагландинов увеличивается риск поражения слизистой оболочки желудка. Согласно данным M.R. Tramer и соавт., на фоне приема НПВП или аспирина у одного из пяти пациентов развивается эндоскопическая язва без клинических симптомов и осложнений, у одного из 70 – клиническая язва, у одного из 150 – желудочно-кишечное кровотечение. Один из 1200 пациентов умирает от желудочно-кишечного кровотечения². Как диагностировать НПВП-гастропатию? Существует несколько критериев:

В начале выступления главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН отметил, что ведение пациента с сердечно-

¹ Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (238). С. 3–21.

² Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J., McQuay H.J. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use // Pain. 2000. Vol. 85. № 1–2. P. 169–182.

XIII Национальный конгресс терапевтов

- клинический (изучение жалоб, сбор анамнеза заболевания, установление факта и длительности приема НПВП, АСК, оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии);
- анализ показателей крови, отражающих кровопотерю: общий (уровень гемоглобина, число эритроцитов, гематокрит), биохимический (показатели обмена железа), анализ кала на скрытую кровь;
- эндоскопический, позволяющий выявить повреждения слизистой оболочки.

Особое внимание следует обратить на выявление *Helicobacter pylori* как важного устранимого фактора риска НПВП-гастропатии¹.

Как правило, клиническая симптоматика крайне скудна или отсутствует совсем до развития осложнений. Боль на фоне применения обезболивающих препаратов может не беспокоить, а о кровотечении свидетельствуют снижение уровня гемоглобина, развитие анемии, положительный анализ кала на скрытую кровь. Поэтому на первый план выходят прогнозирование, оценка факторов риска гастропатии у лиц, получающих НПВП. Со стороны пациента это возраст старше 60 лет и язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе. К факторам риска относят:

- ✓ применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы;
- ✓ использование высоких доз НПВП (сочетанное применение двух и более НПВП);
- ✓ сочетанное применение антиагрегантов, антикоагулянтов и/или глюкокортикостероидов (ГКС).

Селективные препараты ассоциируются с меньшим риском, высокие дозы – с более высоким риском. При сочетанном использовании антиагрегантов, антикоагулянтов и/или ГКС риск существенно возрастает.

Не следует забывать и о вероятных факторах риска. Это женский пол, ишемическая болезнь сердца, табакокурение, злоупотребление алкоголем, инфекция *H. pylori*.

В совместных рекомендациях Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли помимо повреждения органов пищеварения указаны сердечно-сосудистые риски, поражения печени и почек. Подчеркивается, что риск развития зависит от НПВП. Факторами высокого риска повреждения органов пищеварения признаны язвенный анамнез, желудочно-кишечные кровотечения или перфорации в анамнезе, применение аспирина, в том числе в низких дозах, или иных антитромбоцитарных препаратов на фоне приема НПВП, возраст старше 65 лет, инфекция *H. pylori*³.

В настоящее время особое внимание уделяется такому фактору риска развития НПВП-гастропатии, как *H. pylori*. Дело в том, что, согласно Маастрихту-V, аспирин и НПВП повышают риск развития язвы у лиц, инфицированных *H. pylori*. Антикоагулянты (аспирин, кумарины, новые пероральные антикоагулянты) повышают риск кровотечения у больных пептической язвой⁴.

Обратите внимание: аспирин, НПВП и *H. pylori* – независимые факторы риска развития язвы и ее

осложнений. Эрадикация *H. pylori* снижает этот риск, особенно у лиц, которые недавно начали принимать НПВП.

Таким образом, перед назначением НПВП следует оценить хеликобактерный статус и при позитивном тесте провести эрадикацию в целях снижения риска развития НПВП-гастропатии.

Сказанное распространяется и на аспирин. Долгосрочная терапия аспирином ассоциируется с существенным повышением частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений. S. Derry и Y.K. Loke провели метаанализ 24 рандомизированных клинических исследований и установили, что кровотечения имели место у 2,47% пациентов, принимавших аспирин. В группе плацебо этот показатель составил 1,42% (отношение шансов 1,68; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,51–1,88)⁵.

В многоцентровом клиническом исследовании у 187 пациентов, принимавших аспирин в низких дозах длительно, распространенность язв достигла 11% (95% ДИ 6,3–15,1), эрозий – 63%⁶.

Эрозии также могут быть источником кровотечения или кровопотери, приводящих к анемии. Вероятно, аспирин в целях первичной профилактики инфаркта миокарда применяться не должен, поскольку риск превышает пользу. Сказанное не относится к вторичной профилактике. Она актуальна. Итак, инфекция *H. pylori* ассоциирована с повышенным риском возникновения гастропатии у пациентов, принимающих НПВП и низкие дозы АСК. Диагностика *H. pylori* перед плановым назначением НПВП и АСК обязательна.

³ Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 69–75.

⁴ Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.

⁵ Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis // BMJ. 2000. Vol. 321. № 7270. P. 1183–1187.

⁶ Yeomans N.D., Lanas A.L., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. № 9. P. 795–801.



Эрадикация инфекции позволяет снизить риск возникновения НПВП-гастропатии¹.

Распространенность инфекции, вызванной *H. pylori*, остается высокой во всем мире. Согласно данным опубликованного в 2017 г. метаанализа, в России инфицировано 78,5% населения⁷.

В настоящее время принято считать, что наличие хеликобактерной инфекции подразумевает наличие хронического гастрита. Гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, является инфекционным заболеванием независимо от наличия клинических симптомов и осложнений в виде пептической язвы и рака желудка^{4,8}.

H. pylori – патоген, передаваемый от человека человеку и вызывающий активный хронический гастрит у всех зараженных лиц. Следствием хронического гастрита могут стать атрофический гастрит, аденокарцинома желудка, MALT-лимфома. Своевременная эрадикация инфекции способна предотвратить развитие этих долгосрочных осложнений⁴.

Доказано, что эрадикация *H. pylori* обеспечивает первичную профилактику рака желудка, поскольку в 90% случаев данная патология обусловлена именно хеликобактерной инфекцией⁴.

Хронический активный гастрит, вызванный *H. pylori*, вкупе с приемом НПВП способен привести к повреждениям, которые могут оказаться фатальными. В связи с этим особую актуальность приобретает адекватная и своевременная диагностика *H. pylori*. Результаты диагностических тестов достоверны, если прием антисекреторных препаратов прекратить за две недели до проведения теста, а антибио-

тиков и препаратов висмута – за четыре недели. Это не относится только к серологической диагностике, но она не может быть использована у лиц, ранее получавших лечение по поводу *H. pylori*.

По окончании лечения обязательно проводится оценка эффективности эрадикации, но не ранее чем через 30 дней после завершения терапии⁴.

Наиболее изученным и рекомендуемым неинвазивным методом в контексте стратегии «тестируй и лечи» считается ¹³C-уреазный дыхательный тест. Он характеризуется максимально высокой диагностической ценностью. Может быть также использован моноклональный тест для выявления антигена *H. pylori* в кале⁴.

В клинической практике при наличии показаний для эндоскопии и отсутствии противопоказаний для биопсии в качестве диагностического теста первой линии целесообразно применять быстрый уреазный тест (БУТ). Положительный результат теста служит основанием для назначения лечения. Однако БУТ характеризуется достаточно низкой чувствительностью и высокой вероятностью ложноотрицательного результата, поэтому не рекомендуется в качестве теста для исключения *H. pylori* и оценки эрадикации после лечения⁴.

При выборе схемы эрадикации Европейская группа по изучению *H. pylori* и микробиоты исходит из известного в популяции параметра резистентности бактерии к кларитромицину. Если резистентность менее 15%, тройная терапия с кларитромицином возможна наряду с альтернативной квадротерапией, если более 15% – невозможна.

В этой ситуации рекомендуется только стандартная квадротерапия с использованием висмута⁴.

В России ситуация с резистентностью не понятна. По данным разных авторов, показатель значительно варьируется – от 6 до 40%¹. Безусловно, владея информацией о резистентности в регионе, можно назначить высокоэффективную схему. Если точных данных нет, целесообразно назначать схему, которая будет эффективна в условиях высокой резистентности.

Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии, 14-дневная тройная терапия (ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) рекомендуется только в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину менее 15%, а также тем пациентам, которые не получали ранее макролиды по любому поводу⁹. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации 2018 г. стандартная тройная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе два раза в сутки, кларитромицин 500 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два раза в сутки, обозначена как терапия первой линии. Однако подчеркивается, что такая терапия проводится на фоне мер, повышающих ее эффективность¹⁰.

Способов повышения эффективности эрадикационной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, несколько. Эффективность собственно стандартной тройной терапии – около 68–72%, продление курса до 14 дней повышает эффективность на 5% (должный уровень при этом не достигается), еще 8% обеспечивает удвоенная доза ИПП и столько же – добав-

⁷ Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.

⁸ Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.

⁹ Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: treatment of Helicobacter pylori infection // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 112. № 2. P. 212–239.

¹⁰ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.

XIII Национальный конгресс терапевтов

ление пробиотика. Определенную лепту (+11,9%) вносит включение в схему терапии ребамипида. Между тем наиболее эффективной считается стратегия, предполагающая использование висмута трикалия дицитрата (ВТД). Добавление к стандартной тройной терапии ВТД 240 мг два раза в сутки или 120 мг четыре раза в сутки повышает ее эффективность на 30–40%^{10, 11}. Такой результат достигается за счет бактерицидного эффекта ВТД по отношению к *H. pylori* и цитопротективных свойств соли висмута. Еще в 2010 г. P. Malfertheiner отмечал, что добавление висмута к тройной терапии позволяет сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *H. pylori*¹². Висмут обладает синергетическим эффектом с антибиотиками, преодолевает резистентность *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину⁴. Согласно данным Европейского регистра *H. pylori*, эффективность

14-дневной стандартной тройной терапии у пациентов, завершивших лечение (per protocol), составляет 87%, однако по критерию intention-to-treat (у пациентов, начавших лечение) она менее 70%. При добавлении висмута аналогичные показатели возрастают до 94 и 85% соответственно¹³. Отечественные данные 2010 г. подтверждают эффективность стандартной тройной терапии, усиленной ВТД. Эффективность десятидневной стандартной тройной терапии (омепразол 20 мг два раза в день, амоксициллин 1000 мг два раза в день, кларитромицин 500 мг два раза в день) – 73,3%, при добавлении ВТД 240 мг два раза в день – 93,3%¹⁴. Добавление висмута, пролонгирование терапии, замена омепразола на эзомепразол повышают эффективность терапии более чем на 20%¹¹. Особое внимание уделяется проблеме постхеликобактерного гастрита. Показано, что через год после успешной эрадикации полная редукция воспаления наблюдается только в 13,2% случаев, частичный регресс – в 58,6%. В 28,2% случаев воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка сохраняется¹⁵. Доказано, что ионы висмута блокируют свободные радикалы кислорода,

ослабляя повреждение клеток желудка, купируют воспалительный процесс. ВТД защищает ДНК от повреждения активными формами кислорода¹⁶. Поэтому после завершения курса эрадикации рекомендуется продолжить прием ВТД (Де-Нол) еще в течение 4–6 недель¹.

Обычно в эрадикационных схемах в качестве макролида используют кларитромицин. В России появился опыт замены кларитромицина джозамицином (Вильпрафен Солютаб). Чем обоснована подобная замена?

Джозамицин характеризуется минимальным влиянием на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других препаратов в печени, отсутствием стимулирующего влияния на моторику кишечника. Препарат практически не воздействует на энтеробактерии и микрофлору желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), разрешен к применению во время беременности. Переносимость джозамицина лучше таковой кларитромицина^{17–20}.

В исследовании «ПАРАД» с участием 3052 пациентов была проанализирована эффективность схемы, включавшей ИПП, Флемоксин Солютаб, Вильпрафен Солютаб и Де-Нол²¹. Адекватные сроки проведения терапии и методы контроля эрадикации имели

¹¹ Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмут трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 92–97.

¹² Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 7. № 10. P. 538–539.

¹³ Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 2. С. 35–42.

¹⁴ Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Khomeriki S.G. Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2010. Vol. 15. № 4. P. 343.

¹⁵ Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? // Лечащий врач. 2011. № 7. С. 7–9.

¹⁶ Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. № 12. P. 2419–2428.

¹⁷ Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides // *Clin. Pharmacokinet.* 1992. Vol. 23. № 2. P. 106–131.

¹⁸ Строчанский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.

¹⁹ Nakayoshi T., Izumi M., Tatsuta K. Effects of macrolide antibiotics on gastrointestinal motility in fasting and digestive states // *Drugs Exp. Clin. Res.* 1992. Vol. 18. № 4. P. 103–109.

²⁰ Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб.

²¹ Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД» // *Вестник практического врача*. 2014. Т. 3. № 3. С. 31–41.



XIII Национальный конгресс терапевтов

место только в 36,7% случаев. Тем не менее у 1121 пациента эффективность тройной терапии с включением Де-Нола достигла 92,7%. В 78% случаев отмечалась хорошая переносимость терапии.

В рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность и безопасность кларитромицина и джозамицина в составе десятидневной тройной эрадикационной терапии с добавлением ВТД²². 60 больных первой группы принимали омепразол (Ультоп) 20 мг два раза в день, ВТД (Де-Нол) 240 мг два раза в день, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб) 1000 мг два раза в день и кларитромицин (Клацид) 500 мг два раза в день. 60 пациентов второй группы получали аналогичную схему, но в комбинации не с кларитромицином, а джозамицином (Вильпрафен Соллютаб) 1000 мг два раза в день. Эффективность антихеликобактерной

терапии в первой и второй группах при ИТТ-анализе составила 70,0 и 75,0% ($p=0,540$), при РР-анализе – 82,4 и 84,9% ($p=0,725$) соответственно. Нежелательные явления на фоне терапии в первой группе наблюдались чаще, чем во второй, – 47,5 против 31,0%. Схема с джозамицином продемонстрировала схожую со схемой с кларитромицином эффективность при меньшей частоте нежелательных явлений и лучшей переносимости²².

Резюмируя сказанное, следует отметить, что медикаментозное лечение НПВП-гастропатии предполагает прежде всего отмену НПВП, если это возможно. Для лечения НПВП-гастропатии рекомендуются ИПП в стандартных дозах. Возможно применение комбинации ИПП и ВТД в течение четырех недель.

Если НПВП и АСК отменить невозможно, целесообразно назна-

чить сопутствующую терапию ИПП на весь период приема этих препаратов. Назначение селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 не исключает развитие осложнений НПВП-гастропатии и не снимает необходимость приема антисекреторных препаратов или гастропротекторов по показаниям.

Перед началом применения НПВП обязательна диагностика *H. pylori*. В случае выявления инфекции проводится эрадикационная терапия, эффективность и переносимость которой выше при добавлении к назначенной схеме ВТД.

Эрадикационная терапия не полностью устраняет риск развития гастродуоденальных язв у пациентов, принимающих НПВП. При наличии факторов риска НПВП-гастропатии больные должны получать ИПП в течение всего периода применения НПВП и АСК.



Профессор, д.м.н.
А.Г. Арутюнов

Взгляд кардиолога

ный синдром, кто-то – нарушение мозгового кровообращения, у кого-то развилась хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Независимо от формы ФП (пароксизмальной или постоянной) пациенту назначают антикоагулянты, а иногда и антиагреганты. Такой пациент рассматривается в первую очередь с позиции кардиологического риска и лишь во вторую – с позиции риска желудочно-кишечного кровотечения.

Фибрилляция предсердий – это не только нагрузка на лечащего врача и систему здравоохранения в целом, но также двукратное увеличение деменции и риска смерти, трехкратное увеличение риска развития ХСН, пятикратное увеличение риска инсульта.

Каждый час продолжительности пароксизма ФП увеличивает риск острого нарушения мозгового кровообращения на 3%²³. В таких случаях без антикоагулянтной защиты не обойтись. Эрозивные изменения слизистой оболочки желудка, наличие инфекции *H. pylori*, безусловно, отягчающие обстоятельства, но на тактику ведения пациентов с ФП не влияют.

Антикоагулянтную терапию должны получать все мужчины с двумя и более баллами и женщины с тремя и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc. Подобная терапия предполагает применение прямых новых оральных антикоагулянтов (НОАК), но не антагонистов витамина К (непрямых антикоагулянтов), например

По словам Александра Григорьевича АРУТЮНОВА, профессора, д.м.н., любой кардиолог в практической деятельности сталкивается с пациентами, которые прошли тяжелый путь от гипертонии до фибрилляции предсердий (ФП). Кто-то перенес острый коронар-

²² Бордин Д.С., Янова О.Б., Войнован И.Н. и др. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs джозамицин // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 51. Гастроэнтерология. № 4. С. 6–11.

²³ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 38. P. 2893–2962.



ХIII Национальный конгресс терапевтов

варфарина. Согласно новым рекомендациям ESC (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов), комбинация антикоагулянтов и антиагрегантов увеличивает риск кровотечения и без особых показаний не применяется²³.

Число пациентов, которым показана антикоагулянтная, антиагрегантная, двойная и даже тройная терапия, увеличивается. И в ближайшие годы эта тенденция сохранится. Задача врача – обеспечить безопасность терапии, но не отменять ее. Первое, что необходимо сделать, – оценить риск кровотечения. Риск может быть:

- модифицируемый: гипертония и уровень артериального давления выше 160 мм рт. ст., лабильное международное нормализованное отношение (МНО) или МНО в диапазоне менее 60% у пациентов, принимающих варфарин, прием НПВП, употребление алкоголя;
- потенциально модифицируемый: анемия, низкая скорость клубочковой фильтрации, почечная недостаточность, низкий уровень тромбоцитов;
- немодифицируемый: возраст 65–75 лет, кровотечения и инсульт в анамнезе, гемодиализ, цирроз печени, онкологические заболевания, генетическая предрасположенность²³.

Риск больших кровотечений возрастает при увеличении степени почечной экскреции НОАК.

Целью метаанализа девяти исследований (12 272 пациента), проведенного J.C. Lega и соавт., было сравнение безопасности

НОАК и антагонистов витамина К у пациентов с почечной недостаточностью, а также оценка взаимосвязи между клиническими событиями и величиной экскреции почечной артерии. Показано, что аписабан, ривароксабан имеют низкий процент почечной элиминации, что обеспечивает более высокий профиль безопасности, меньший риск накопления и осложнений по типу кровотечения²⁴.

Что касается антиагрегантов, ситуация несколько иная. Безрецептурный статус препаратов не позволяет контролировать их потребление. Терапия антиагрегантами и/или антикоагулянтами назначается при наличии у пациента одного из следующих состояний:

- ✓ гипертоническая болезнь очень высокого риска;
- ✓ сахарный диабет 2-го типа;
- ✓ ишемическая болезнь сердца и/или перенесенный инфаркт миокарда;
- ✓ суммарный десятилетний сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE $\geq 10\%$;
- ✓ атеросклероз сонных артерий;
- ✓ критическая ишемия нижних конечностей;
- ✓ аневризма аорты;
- ✓ перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака;
- ✓ ФП.

Не следует забывать, что на фоне двойной антиагрегантной терапии риск кровотечения увеличивается в два-три раза. Максимальная длительность тройной терапии не должна превышать шести месяцев²⁵.

В открытом рандомизированном исследовании WOEST с участием 573 пациентов сравнивали безопасность и эффективность тройной (АСК, клопидогрел и антагонисты витамина К) и двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и антагонист витамина К). Двойная терапия ассоциировалась со статистически значимо меньшей частотой кровотечений и общей смертностью. При этом частота тромбоэмболических событий в группах двойной и тройной терапии была одинаковой²⁶. Это подтверждает целесообразность назначения АСК пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию.

В руководстве EHRA (European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация по сердечному ритму) указано, что совместное применение НОАК и других антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов и НПВП увеличивает риск кровотечений. При назначении двойной или тройной терапии следует оценивать соотношение «польза – вред» в каждой клинической ситуации. Кроме того, в руководстве предусмотрено сокращение продолжительности тройной терапии с дальнейшим переходом на двойную терапию²⁷.

Для минимизации риска развития НПВП-гастропатии и кровотечения, согласно международному консенсусу Маастрихт-V, лицам, инфицированным *H. pylori*, рекомендовано проводить эрадикационную терапию. Эрадикация *H. pylori*

гастроэнтерология

²⁴ Lega J.C., Bertolotti L., Gremillet C. et al. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure // J. Thromb. Haemost. 2014. Vol. 12. № 3. P. 337–343.

²⁵ Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 3. P. 213–260.

²⁶ Dewilde W.J., Janssen P.W., Kelder J.C. et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial // EuroIntervention. 2015. Vol. 11. № 4. P. 381–390.

²⁷ Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 16. P. 1330–1393.



ассоциируется со снижением частоты развития язв у пациентов, недавно начавших принимать антикоагулянты (аспирин, кумарины, новые пероральные антикоагулянты)⁴. Эрадикация *H. pylori* проводится до начала антиагрегантной/антикоагулянтной терапии, сопряженной с высоким риском.

Одним из наиболее часто назначаемых антибиотиков в схеме эрадикационной терапии является кларитромицин. Однако наряду с угрозами в виде развития микробной резистентности, кардиотоксичности, повышения риска внезапной смерти кларитромицин несет в себе еще одну угрозу: он вступает в лекарственное взаимодействие с ривароксабаном и дабигаграном. Может так случиться, что при эрадикации, направленной на снижение риска кровотечения, этот риск увеличится из-за лекарственных взаимодействий, в которые вступит кларитромицин. Поэтому в алгоритм лечения пациента, уже получающего антикоагулянты, целесообразно включать джозамицин как антибиотик с минимальным риском развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Тяжелому коморбидному пациенту следует назначать джозамицин.

Кларитромицин вступает в лекарственное взаимодействие с гипополипидемическими препаратами, антагонистами кальция, амиодароном, бензодиазепинами, трициклически-

ми антидепрессантами, антидепрессантами – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, опиоидными анальгетиками, противогрибковыми средствами, противоопухолевыми препаратами²⁸. С высокой долей вероятности коморбидный кардиологический пациент принимает какие-либо из указанных препаратов. Как уже отмечалось, джозамицин характеризуется минимальным воздействием на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени, не оказывает стимулирующего влияния на моторику кишечника, практически не воздействует на энтеробактерии и микрофлору ЖКТ. Биодоступность препарата не зависит от приема пищи. В эрадикационных схемах лечения эффективность джозамицина превышает 90%. Переносимость схемы с включением этого препарата у пациентов лучше^{17–20, 28–30}.

Далее докладчик коснулся вопроса защиты слизистой оболочки желудка при приеме НПВП. Если врачу известно об отягощенном анамнезе, истории желудочно-кишечных кровотечений, наличии анемии и хеликобактерной инфекции, а пациент принимает антикоагулянты, находится на двойной антиагрегантной терапии, такие пункты анамнеза, как возраст старше 65 лет, наличие язв и эрозий (по данным гастроскопии), анемии, инфекции, вызванной *H. pylori*,

курение, дает врачу основание автоматически назначить ИПП. Как показывают результаты исследований^{31–33}, язвы могут не заживать даже спустя восемь недель от начала монотерапии ИПП. В большей степени это касается пожилых пациентов и пациентов, у которых инфекция, обусловленная *H. pylori*, не выявлена. В таких случаях препаратом выбора может стать ВТД (Де-Нол).

Де-Нол не только повышает эффективность эрадикации, но и обеспечивает многофакторную защиту слизистой оболочки желудка. Продолжительность его применения – восемь недель. Благодаря комплексному механизму действия Де-Нол приостанавливает патологические процессы в слизистой оболочке желудка. Препарат обеспечивает эффективную защиту, снижая риск немедленного кровотечения.

Как показывает практика, при назначении антиагреганта всплеск кровотечений приходится на первый-второй месяц терапии. Затем происходит спад. Именно в первые два месяца от начала антиагрегантной терапии целесообразно назначить Де-Нол восьминедельным курсом.

Профессор А.Г. Арутюнов подверг критике тактику, предусматривающую пожизненный прием ИПП, назвав ее «психологической ошибкой современности». Как правило, врач, открыв рекомендации EHRA и не увидев

²⁸ Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2007.

²⁹ Маев И.В., Яшина А.В., Самсонов А.А. и др. Эффективность антихеликобактерной терапии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной формой функциональной диспепсии // Медицинский совет. 2014. № 13.

³⁰ Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАИДЗЕН» // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 15. Гастроэнтерология. № 1. С. 12–23.

³¹ Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhász L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 11. P. 719–726.

³² Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 11. P. 727–734.

³³ Gregory M.A., Moshal M.G., Spitaels J.M. The effect of tri-potassium di-citrato bismuthate on the duodenal mucosa during ulceration. An ultrastructural study // S. Afr. Med. J. 1982. Vol. 62. № 2. P. 52–55.

XIII Национальный конгресс терапевтов

в них лекарственных взаимодействий ИПП и антикоагулянтов, принимает решение о назначении ИПП. Пациент длительно получает ИПП. При этом повышается риск развития патологии почек. Длительная терапия ИПП приводит к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) и риску развития острого почечного повреждения, что негативно сказывается на прогнозе пациента³⁴.

Ситуация усугубляется, если ХБП сопровождается ФП. Риск инсульта возрастает на 49%. При назначении пациентам с ХБП антикоагулянта в целях предотвращения инсульта риск кровотечения увеличивается на 124%. Длительный прием ИПП ассоциируется с анемией³⁵. Анемия относится к потенциально модифицируемому риску у пациента с кровотечениями. Зачастую источник анемии остается неизвестным. Но достоверно известно, что длительная (более полугода) терапия ИПП увеличивает риск развития анемии. У пациентов, длительно принимающих ИПП, уровень гемоглобина снижается, существенно ухудшая прогноз.

Еще одна глобальная проблема – деменция³⁶. Речь идет о пациентах старше 75 лет. Если пациенты не способны контролировать дозы принимаемых антикоагулянтов, последствия могут быть серьезными.

M. Charlot и соавт. установили, что пациенты, получавшие аспирин после первого инфаркта миокарда, а также принимавшие ИПП, имели более высокий уровень сердечно-сосудистых событий³⁷.

Согласно международному консенсусу Маастрихт-V, лицам, инфицированным *Helicobacter pylori*, для минимизации риска развития НПВП-гастропатии и кровотечения рекомендовано проводить эрадикационную терапию. На фоне применения висмута трикалия дицитрата эффективность такой терапии повышается

Корректное дозирование антикоагулянтов – один из способов предотвратить риск желудочно-кишечного кровотечения. В последних рекомендациях ЕНРА плановые вмешательства классифицированы в зависимости от риска кровотечений и подразделяются на вмешательства с незначительным, низким и высоким риском. Например, банальная эндоскопия с биопсией относится к вмешательствам с низким риском кровотечений. Доза антикоагулянта зависит от планируемого типа вмешательства. Соблюдение этих правил позволяет уменьшить дополнительные риски, в том числе желудочно-кишечные.

При подозрении на передозировку НОАК в отсутствие кровотечений применяют выжидательную тактику: рассчитывают период полувыведения НОАК на основании возраста пациента и оценки функции почек²⁷. Обязательно выдерживается 24-часовой интервал. В целях повышения безопасности считается, что пациент принял избыточную дозу. С позиции кро-

вотечения опасна именно избыточная доза. 24 часа без прямых пероральных антикоагулянтов позволят минимизировать риск кровотечения.

Что касается больных, у которых произошло большое кровотечение, по мнению экспертов ЕНРА, дальнейшую тактику должен определять консилиум врачей: хирург, гастроэнтеролог, кардиолог. Решение об отмене антикоагулянтной терапии принимается, если риск значительно превышает пользу. Можно минимизировать риски, чередуя ИПП с Де-Нолом. В случае распадающейся опухоли желудка у неоперабельных пациентов, то есть у сложных комплексных онкологических больных, либо прекращается прием антикоагулянтов, либо утрачивается контроль над рисками кровотечения.

Доза антиагрегантов также должна быть корректной. Число больных, принимающих антиагреганты, постоянно увеличивается. Соответственно все больше пациентов оказывается в зоне риска. Задача врача – не бороться с неуклонно растущей

гастроэнтерология

³⁴ Arora P, Gupta A., Golzy M. et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease // BMC Nephrol. 2016. Vol. 17. № 1. P. 112.

³⁵ Shikata T, Sasaki N., Ueda M. et al. Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients // Circ. J. 2015. Vol. 79. № 1. P. 193–200.

³⁶ Gomm W, von Holt K., Thomé F. et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis // JAMA. Neurol. 2016. Vol. 73. № 4. P. 410–416.

³⁷ Charlot M., Grove E.L., Hansen P.R. et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study // BMJ. 2011. Vol. 342. d2690.



гастроэнтерология

Благодаря комплексному механизму действия Де-Нол приостанавливает патологические процессы в слизистой оболочке желудка и обеспечивает эффективную защиту, снижая риск немедленного кровотечения

цифрой, а убедиться, что назначение выполнено по показаниям, использована защищенная форма, пациент оценен по шкале риска кровотечений, эрадикация выполнена. Если проведение эрадикации невозможно, рекомендуется применение Де-Нола в течение 4–8 недель. Именно в этот период отмечается всплеск кровотечений.

Докладчик на конкретном примере рассмотрел использование шкалы «риск – польза».

Пациент 60 лет, стентирован, уровни гемоглобина – 130 г/л, лейкоцитов – 7×10^9 /л, креатинина – 100 мкмоль/л. Кровотечения отсутствуют. В этом случае оценка риска по современным шкалам оправданна (класс рекомендаций Пв, уровень доказательности В). Фактически у этого больного очень низкий риск кровотечений, любое кровотечение – 0,5%, значимое – 0,3%. Очевидны преимущества антиагрегантной терапии.

У другого пациента с уровнями гемоглобина от 30 до 60 г/л, креатинина около 400 мкмоль/л, тяжелой ХБП использование двойной антиагрегантной терапии только увеличит риск кровотечений.

Как быть, если кровотечение случилось?

Среднее кровотечение не требует госпитализации. В такой ситуации продолжают двойную антиагрегантную терапию, уменьшают общий период лечения, пере-

водят пациента на клопидогрел (эффективность несколько снижается, но уменьшается и риск), при тройной терапии используют клопидогрел и НОАК.

Значимое кровотечение требует отмены двойной антиагрегантной терапии, уменьшения периода лечения, перехода на клопидогрел, отмены НОАК. При невозможности отмены применяется тройная схема²⁷.

Согласно рекомендациям, при среднем и значимом кровотечении пациентов переводят на клопидогрел. Если в качестве ИПП такие пациенты принимали омепразол, он вступит в лекарственное взаимодействие с клопидогрелом. Как следствие – гиперконцентрация клопидогрела в крови, что совершенно недопустимо. С учетом подобного взаимодействия оптимальным будет выбор рабепразола или пантопразола. Между тем приходится констатировать, что в России 77% случаев назначения ИПП приходится на омепразол.

Завершая выступление, профессор А.Г. Арутюнов подчеркнул, что анемия – чаще всего следствие некорректного подхода к ведению больного, нуждающегося в антикоагулянтной терапии. Если в череде неблагоприятных событий конечная точка – анемия, возникает вопрос, всегда ли причиной кровотечения являются назначенные антикоагулянты?

В исследовании ASCEND на фоне применения АСК риск сердечно-сосудистых событий снижился на 12%, а риск кровотечений возрос на 29%³⁸.

В ряде работ показано, что низкие дозы АСК даже в отсутствие кровотечений способны повышать риск анемии. Врач назначает ИПП. Как следствие – развитие ХБП. Если на первой стадии ХБП риск анемии составляет 8,4%, то на пятой стадии – 53,4%^{34, 35}. Хроническая анемия, равно как и ХСН, неизбежна. В конечном итоге возникают синдром мальабсорбции – нарушение всасывания в кишечнике и железодефицитные состояния. Причем даже в отсутствие снижения уровня гемоглобина качество жизни пациента с ХСН будет ухудшаться.

Причин анемии может быть много. Анемия – повод обследовать больного, но не повод останавливать антиагрегантную/антикоагулянтную терапию, несмотря на потенциальные риски.

Заключение

Количество пациентов, требующих назначения антиагрегантной/антикоагулянтной терапии, неуклонно растет. В ближайшее время эта тенденция сохранится. Задача терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога – не отменять терапию, а минимизировать сопровождающие ее риски, своевременно выполнив эрадикацию *H. pylori* и включив в схему терапии препарат висмута трикалия дицитрат (Де-Нол). В отсутствие инфекции *H. pylori* назначение ВТД позволит воздействовать на все патогенетические механизмы повреждения слизистой оболочки ЖКТ у таких пациентов. ☉

³⁸ Bowman L., Mafham M., Stevens W. et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes // Am. Heart J. 2018. Vol. 198. P. 135–144.



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. м. «Мякинино», 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

Второе полугодие

24 сентября

XIII научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»

2-3 октября

XVII научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

22 октября

XI научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ) по материалам конгрессов Европейского общества кардиологов, Европейского респираторного общества, международных конгрессов по гастроэнтерологии и эндокринологии 2019»

15 ноября

II Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«Боль: от симптома к диагнозу и рациональному лечению»

22 ноября

X юбилейная научно-практическая конференция
«РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ» с симпозиумом «Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

4 декабря

XIV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22 EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU WWW.DISCOVERYMED.RU

• **конференции • выставки • семинары •**

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru

реклама

Де-Нол®

висмута трикалия дицитрат, 120 мг

НА ЗАЩИТЕ КЛЕТКИ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии^{1,2,6}
- Патогенетическое лечение хронического гастрита и язвенной болезни^{3,4,6}
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи^{5,6}



1. Лазебник Л. Б. и соавт. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 2 (138): 3-21. 2. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016; 0:1-25; 3. Аруин Л.И. Эксперимент. и клин гастроэнтерол 2006; 5:40-49; 4. Маев И.В. РМЖ, болезни органов пищеварения 2010; 18(28); 1702-1706. 5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. РМЖ, болезни органов пищеварения 2006; 8 (2): 78-81; 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Де-Нол® (П N 012626/01-201112).

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Де-Нол® (De-Nol®). Регистрационный номер: П N 012626/01. Торговое название: Де-Нол®. МНН или группировочное название: висмута трикалия дицитрат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Действующее вещество: висмута трикалия дицитрат 304,6 мг (в пересчете на оксид висмута Bi_2O_3 120 мг). Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 70,6 мг, повидон К30 – 17,7 мг, полиакрилат калия – 23,6 мг, макрогол 6000 – 6,0 мг, магния стеарат – 2,0 мг. Оболочка: опадрай ОУ-5-7366: гипромеллоза 5 мПа·с – 3,2 мг, макрогол 6000 – 0,5 мг; макрогол 6000 – 0,6 мг. **Описание:** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой кремово-белого цвета, с надписью «gbt 152» выдавленной на одной стороне и графическим рисунком в виде квадрата с прерывистыми сторонами и закругленными углами выдавленным на другой. **Фармакотерапевтическая группа:** антисептическое кишечное и вяжущее средство. **КодАТХ:** A02BX05. **Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Обладает также противоязвенным и вяжущим действием. В кислой среде желудка осаждаются нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, образуются хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий. Увеличивают синтез простагландина Е, образование слизи и секрецию гидрокарбоната, стимулирует активность цитопротекторных механизмов, повышает устойчивость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к воздействию пепсина, соляной кислоты, ферментов и солей желчных кислот. Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Снижает активность пепсина. **Фармакокинетика.** Висмута дицитрат практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Выводится преимущественно с калом. Незначительное количество висмута, поступившее в плазму, выводится из организма почками. **Показания к применению.** Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, в том числе ассоциированная с *Helicobacter pylori*. Хронический гастрит и гастроудуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с симптомами диареи. Функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. **Противопоказания.** Декомпенсированная почечная недостаточность, беременность, лактация, индивидуальная непереносимость препарата, детский возраст до 4 лет. **Способ применения и дозы.** Взрослым и детям старше 12-ти лет препарат назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 минут до приема пищи и на ночь или по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 минут до приема пищи. Детям от 8 до 12 лет препарат назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки за 30 минут до еды. Детям от 4 до 8 лет: назначают в дозе 8 мг/кг/сутки; в зависимости от массы тела ребенка назначают по 1-2 таблетки в сутки (соответственно, в 1-2 приема в день). При этом суточная доза должна быть наиболее близка к расчетной дозе (8 мг/кг/сутки). Таблетки принимают за 30 минут до еды с небольшим количеством воды. Продолжительность курса лечения 4-8 недель. В течение следующих 8 недель не следует применять препараты, содержащие висмут. Для эрадикации *Helicobacter pylori* целесообразно применение Де-Нола в комбинации с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью. **Побочное действие.** Со стороны пищеварительной системы: возможно появление тошноты, рвоты, более частого стула, запоров. Эти явления не опасны для здоровья и носят временный характер. **Аллергические реакции:** кожная сыпь, зуд кожи. При длительном применении в высоких дозах - энцефалопатия, связанная с накоплением висмута в ЦНС. **Передозировка препарата.** Передозировка препарата, вызванная длительным приемом доз, превышающих рекомендуемые, может привести к нарушению функции почек. Эти симптомы полностью обратимы при отмене Де-Нола. При появлении признаков отравления препаратом необходимо сделать промывание желудка, применить активированный уголь и солевые слабительные. В дальнейшем лечение должно быть симптоматическим. В случае нарушения функции почек, сопровождающегося высоким уровнем висмута в плазме крови, можно ввести хелатообразователи (Д-пеницилламин, унитиол). В случае выраженного нарушения функции почек показан гемодиализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** В течение получения и после приема Де-Нола не рекомендуется применение внутрь других лекарственных средств, а также прием пищи и жидкости, в частности, антицидов, молока, фруктов и фруктовых соков. Это связано с тем, что они при одновременном приеме внутрь могут оказывать влияние на эффективность Де-Нола. Совместное применение Де-Нола с тетрациклином уменьшает всасывание последнего. **Беременность и период лактации.** Применение препарата Де-Нол® во время беременности и в период лактации противопоказано. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Данные о влиянии препарата Де-Нол® на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют. **Особые указания.** Препарат не следует применять более 8 недель. Также не рекомендуется во время лечения превышать установленные суточные дозы для взрослых и детей. В период лечения Де-Нолом не следует применять другие препараты, содержащие висмут. По окончании курсового лечения препаратом в рекомендуемых дозах концентрация активного действующего вещества в плазме крови не превышает 3-58 мкг/л, а интоксикация наблюдается лишь при концентрации выше 100 мкг/л. При применении Де-Нола возможно окрашивание кала в темный цвет вследствие образования сульфида висмута. Иногда отмечается незначительное потемнение языка. **Форма выпуска. При производстве на Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды:** По 8 таблеток в блистере из фольги алюминиевой ламинированной. При производстве на АО «Р-Фарм», Россия: По 8 таблеток в блистере из фольги алюминиевой и ламинированного алюминиевой фольгой ПВХ. При производстве на ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия: По 8 таблеток в блистере из фольги алюминиевой и фольги алюминиевой ламинированной. При расфасовке и/или упаковке на АО «ОРТАТ», Россия: По 8 таблеток в блистере из фольги алюминиевой и ламинированного алюминиевой фольгой ПВХ. **Для всех производителей:** По 4, 7 или 14 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптеки.** Без рецепта. **Владельцы регистрационного удостоверения «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:** Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды. **Производитель:** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Хогемаат 2, 7942 LG Меппель, Нидерланды или АО «Р-Фарм», 150061, Россия, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 или ЗАО «ЗиО-Здоровье», 142103, Россия, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2. **Фасовщик (первичная упаковка) / Упаковщик (вторичная/третичная упаковка) / Выпускающий контроль качества:** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Хогемаат 2, 7942 LG Меппель, Нидерланды или АО «Р-Фарм», 150061, Россия, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 или ЗАО «ЗиО-Здоровье», 142103, Россия, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2 или АО «ОРТАТ», 157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново. **Петензии потребителей принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва по адресу:** 109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, д. 16. Телефон: +7 (495) 737-07-55. Факс: +7 (495) 737-07-67

*<http://grrls.rosminzdrav.ru>/Дата обращения 23.11.2018

Для специалистов здравоохранения

реклама

DNL/2018/0031/RU/Dec/2018/Borgez

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7 (495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Всё
началось с...
ЭНТИВИО®



ЭНТИВИО® – единственный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник для лечения болезни Крона и язвенного колита^{1-3*}

Торговое наименование: Энтивио®. Рег.уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** Ведолизумаб – 300 мг. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Болезнь Крона.** Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Способ применения и дозы:** схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-ой недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Следует тщательно оценить целесообразность продолжения лечения у пациентов без признаков улучшения после коррекции дозы. Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Противопоказания:** детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные реакции ($\geq 1/10$): назофарингит, головная боль, артралгия. Частые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертензия, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Особые указания.** Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и примерно одного часа для последующих инфузий. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

RU/EU/0219/0010

* Первый и единственный препарат с селективным блокированием воспаления в кишечнике среди биологических препаратов для лечения ВЗК, зарегистрированных в РФ на 23.04.2018.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энтивио® РУ №ЛП-003697. 2. Soler D, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330 (3): 864-875. 3. Gilroy L, Allen P. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7: 163-172

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска материала: май 2019 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;
www.takeda.com.ru

Реклама

