

Лекции и обзоры

- Г. Ф. Коротько*  
Секреция поджелудочной железы: от Павловских начал к настоящему (К 110-летию присуждения И. П. Павлову Нобелевской премии)..... 4
- Г. М. Дубровина, О. К. Ботвиньев, А. И. Колотилина*  
Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта..... 13
- В. О. Кайбышева, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин*  
Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в материалах Всемирного гастроэнтерологического конгресса (Шанхай, 2013) ..... 22

Оригинальные исследования

- С. Г. Шаповальянц, С. А. Чернякевич, А. И. Михалев, И. В. Бабкова, Г. Н. Сторожук, Е. К. Маят, П. Л. Чернякевич*  
Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза ..... 28
- Е. В. Анисимова, И. В. Козлова, С. В. Волков*  
Хронический холецистит у пациентов с различным трофологическим статусом: механизмы возникновения и особенности течения ..... 36

Гепатология

- С. Н. Маммаев, А. М. Каримова*  
Генетический полиморфизм вируса гепатита С и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы..... 42
- А. В. Морозова, Н. В. Мальцева, Я. А. Горбатовский, О. Ф. Лыкова, С. В. Архипова*  
Исследование ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени..... 49

Клинические рекомендации

- В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, М. В. Маевская, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, Г. Н. Кареткина, Е. А. Климова, С. Л. Максимов, Ю. В. Мартынов, И. В. Маев, Ч. С. Павлов, Е. А. Федосына, А. О. Буеверов, Д. Т. Абдурахманов, Н. А. Мальшев, И. Г. Никитин, Я. Г. Мойсюк, Т. Л. Лапина, А. С. Трухманов, Г. М. Кожевникова, К. В. Жданов, А. Г. Рахманова, В. П. Чуланов, И. В. Шахильдян, В. Е. Сюткин, П. О. Богомоллов*  
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В..... 58

Новости колопроктологии

- Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова, О. С. Шифрин, А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин*  
Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции..... 89

Обмен опытом

- И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев, Ю. С. Субботина*  
Трудности диагностики железодефицитной анемии ..... 98

Информация

- А. А. Шептулин, М. А. Визе-Хрипунова*  
Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника и функциональных запоров в докладах 21-й Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Недели (Берлин, 2013) ..... 104

---

 The lectures and reviews
 

---

*G. F. Korotko*

 Secretion of the pancreas: from the Pavlov's elements to the present time  
 (To the 110-anniversary of Nobel Prize award to I.P. Pavlov) ..... 4

*G. M. Dubrovina, O. K. Botvin'yev, A. I. Kolotilina*

Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases ..... 13

*V. O. Kaybysheva, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin*

 Discussion of gastroesophageal reflux disease issue in World  
 gastroenterological congress abstracts (Shanghai, 2013)..... 22

 Original investigations
 

---

*S. G. Shapovalyants, S. A. Chernyakevich, A. I. Mikhalev, I. V. Babkova,*
*G. N. Storozhuk, Ye. K. Mayat, P. L. Chernyakevich*

 Efficacy of parenteral rabeprazole at acute ulcer gastroduodenal bleeding  
 in patients with high risk of relapse after endoscopic hemostasis ..... 28

*Ye. V. Anisimova, I. V. Kozlova, S. V. Volkov*

 Chronic cholecystitis at patients with the various trophological status:  
 mechanisms and feature of clinical course ..... 36

 Hepatology
 

---

*S. N. Mammayev, A. M. Karimova*

 Genetic polymorphism of hepatitis C virus and risk  
 of hepatocellular carcinoma ..... 42

*A. V. Morozova, N. V. Mal'tseva, Y. A. Gorbatovsky,*
*O. F. Lykova, S. V. Arkhipova*

 Association of leptin receptor Gln223Arg genetic polymorphism  
 with obesity and non-alcoholic fatty liver disease..... 49

 Guidelines
 

---

*V. T. Ivashkin, N. D. Yushchuk, M. V. Mayevskaya, O. O. Znoyko, K. R. Dudina,*
*G. N. Karetkina, E. A. Klimova, S. L. Maximov, Yu. V. Martynov, I. V. Maev,*
*Ch. S. Pavlov, Ye. A. Fedosyina, A. O. Bueverov, D. T. Abdurakhmanov, N. A. Malyshev,*
*I. G. Nikitin, Ya. G. Moysyuk, T. L. Lapina, A. S. Trukhmanov, G. M. Kozhevnikova, K. V. Zhdanov,*
*A. G. Rakhmanova, V. P. Chulanov, I. V. Shahgildyan, V. E. Syutkin, P. O. Bogomolov*

 Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian  
 society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients  
 with hepatitis B ..... 58

 News of coloproctology
 

---

*Ye. A. Poluektova, S. Yu. Kuchumova, O. S. Shifrin,*
*A. A. Sheptulin, V. T. Ivashkin*

 Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients  
 with irritable bowel syndrome and treatment options ..... 89

 Exchange of experience
 

---

*I. V. Maev, D. T. Dicheva, D. N. Andreyev, Yu. S. Subbotina*

Difficulties of iron-deficiency anemia diagnostics ..... 98

 Information
 

---

*A. A. Sheptulin, M. A. Vize-Khripunova*

 Discussion of irritable bowel syndrome issue and functional constipations  
 in reports of the 21<sup>st</sup> United European Gastroenterological Week (Berlin, 2013)..... 104

Учредитель:  
Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

Издатель:  
ООО «ДжиЭйчСи»

Периодичность издания:  
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
15.12.1994 г.  
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале  
находится в Интернете  
на сайтах  
www.gastro-j.ru,  
www.m-vesti.ru

Эл. почта:  
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень  
ведущих научных журналов  
и изданий ВАК Министерства  
образования и науки России,  
в которых должны быть опу-  
бликованы основные научные  
результаты диссертаций  
на соискание ученой степени  
доктора наук

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя  
Ответственность за достовер-  
ность рекламной информации  
несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

**Состав редакционной коллегии  
и редакционного совета журнала**

Главный редактор  
В.Т. Ивашкин

Editor-in-chief  
V.T. Ivashkin

Исполнительный директор проекта  
Г.Г. Пискунов

Production Manager  
G.G. Piskunov

Ответственный секретарь  
Т.Л. Лапина  
(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Editorial Manager  
T.L. Lapina  
(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия  
Е.К. Баранская  
А.О. Буеверов  
С.А. Булгаков  
П.С. Ветшев  
О.М. Драпкина  
А.В. Калинин  
(зам. главного редактора)  
А.В. Кононов  
З.А. Лемешко  
А.Ф. Логинов  
И.В. Маев  
М.В. Маевская  
(зам. главного редактора)  
И.Г. Никитин  
А.В. Охлобыстин  
Ч.С. Павлов  
Ю.М. Панцырев  
Е.А. Полуэктова  
С.И. Рапопорт  
А.П. Сeryakov  
Ю.В. Тельных  
А.С. Трухманов  
(зам. главного редактора)  
П.В. Царьков  
С.А. Черныкевич  
А.А. Шептулин  
(зам. главного редактора)  
О.С. Шифрин

Editorial board  
Ye.K. Baranskaya  
A.O. Buyeverov  
S.A. Bulgakov  
P.S. Vetshev  
O.M. Drapkina  
A.V. Kalinin  
(deputy editor-in-chief)  
A.V. Kononov  
Z.A. Lemeshko  
A.F. Loginov  
I.V. Mayev  
M.V. Mayevskaya  
(deputy editor-in-chief)  
I.G. Nikitin  
A.V. Okhlobystin  
Ch.S. Pavlov  
Yu.M. Pantsyrev  
E.A. Poluektova  
S.I. Rapoport  
A.P. Seryakov  
Yu.V. Tel'nykh  
A.S. Trukhmanov  
(deputy editor-in-chief)  
P.V. Tzar'kov  
S.A. Chernyakevich  
A.A. Sheptulin  
(deputy editor-in-chief)  
O.S. Shifrin

Редакционный совет

С.А. Алексеевко Хабаровск  
О.Я. Бабак Харьков  
Э.И. Быелобородова Томск  
Э.Г. Григорян Ереван  
А.Р. Златкина Москва  
Г.Ф. Коротько Краснодар  
С.А. Курилович Новосибирск  
В.А. Максимов Москва  
С.Н. Маммаев Махачкала  
Ю.Х. Мараховский Минск  
Г.А. Минасян Ереван  
О.Н. Минушкин Москва  
И.А. Морозов Москва  
Ю.Г. Мухина Москва  
А.И. Пальцев Новосибирск  
Л.К. Пархоменко Харьков  
В.Д. Пасечников Ставрополь  
С.Д. Подымова Москва  
Г.В. Римарчук Москва  
В.И. Симоненков Санкт-Петербург  
А.В. Ткачев Ростов-на-Дону  
Е.Д. Федоров Москва  
И.Л. Халиф Москва  
Г.В. Цодиков Москва  
А.В. Шапошников Ростов-на-Дону

Editorial council

S.A. Alexeyenko Khabarovsk  
O.Ya. Babak Kharkov  
E.I. Byeloborodova Tomsk  
E.G. Grigoryan Yerevan  
A.R. Zlatkina Moscow  
G.F. Korot'ko Krasnodar  
S.A. Kurilovich Novosibirsk  
V.A. Maximov Moscow  
S.N. Mammaev Machachkala  
Yu.Kh. Marakhovskiy Minsk  
G.A. Minasyan Yerevan  
O.N. Minushkin Moscow  
I.A. Morozov Moscow  
Yu.G. Mukhina Moscow  
A.I. Pal'tsev Novosibirsk  
L.K. Parkhomenko Kharkov  
V.D. Pasyechnikov Stavropol  
S.D. Podymova Moscow  
G.V. Rimarchuk Moscow  
V.I. Simonenkov Saint-Petersburg  
A.V. Tkachev Rostov-on-Don  
Ye.D. Fedorov Moscow  
I.L. Khalif Moscow  
G.V. Tsodikov Moscow  
A.V. Shaposhnikov Rostov-on-Don

# Секреция поджелудочной железы: от Павловских начал к настоящему

(К 110-летию присуждения И. П. Павлову Нобелевской премии)

Г. Ф. Коротко

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения  
Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

## Secretion of the pancreas: from the Pavlov's elements to the present time

(To the 110-anniversary of Nobel Prize award to I.P. Pavlov)

G. F. Korotko

Federal state-funded healthcare institution Regional hospital N 2,  
Ministry of Healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, Russian Federation

**Цель обзора.** В мемориальном ракурсе представить накопление и становление современных знаний о секреторной деятельности поджелудочной железы с акцентом на регуляцию ее ферментовыделения.

**Основные положения.** И. П. Павлов в острых, затем хронических опытах на фистульных собаках обосновал фазы и регуляторные механизмы экзокреции поджелудочной железы, ее адаптацию к виду принятой пищи, акцентировал в этом ферментный состав секрета. В развитии данных представлений в настоящее время установлены основные рефлекторные, паракринные и гуморальные механизмы стимуляции, ингибиции и модуляции экзо- и эндо-секреции ферментов поджелудочной железой. Описаны оригинальная концепция функциональной неэквивалентности железы и модульный принцип организации ее экзокреции, срочной адаптации ферментовыделения к нутриентному составу дуоденального химуса.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, секреция, ферменты, адаптация, регуляция.

**The aim of review.** To present accumulation and development of modern knowledge of secretory activity of the pancreas with accent on regulation of enzyme production.

**Key points.** I. P. Pavlov in acute, followed by chronic experiences on fistulated dogs has proved phases and regulatory mechanisms of exocrine secretion of the pancreas, its adaptation to types of ingested food, accented in enzymatic secret pattern. In development of concepts basic reflex, paracrine and humoral mechanisms of stimulation, inhibition and modulation of exocrine and endocrine secretions of enzymes by the pancreas are revealed now. The original concept of the functional nonequipotentiality of the gland and modular principle of the organization of its exocrine secretion, acute adaptation of enzyme secretion to nutritional structure of duodenal chyme are described.

**Key words:** pancreas, secretion, enzymes, adaptation, regulation.

Коротко Геннадий Феодосьевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант ГБУЗ ККБ № 2. Контактная информация: korotko@rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6, корп. 2

Korotko Gennady F — Dr. Sci. Biol., professor, scientific adviser of Federal state-funded healthcare institution Regional hospital N 2, Ministry of Healthcare of Krasnodar region. Contact information: korotko@rambler.ru; 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan street, 6/2

По результатам публикаций И. П. Павлова и экспертного посещения его лабораторий солидной комиссией Нобелевского комитета Ивану Петровичу Павлову 20 октября 1904 г. (по новому стилю) была присуждена Нобелевская премия, 10 декабря того же года состоялось торжественное вручение ему Диплома, Золотой медали и самой премии, 12 декабря Иван Петрович там же, в Стокгольме, выступил с Нобелевской речью. Так состоялось международное признание выдающегося научного успеха русского физиолога и его сотрудников — триумф отечественной физиологической науки [30–32].



Академик Иван Петрович Павлов — первый русский лауреат Нобелевской премии, почетный доктор Кембриджского университета, член 132 академий и обществ, старейшина физиологов мира. Научная деятельность Павлова продолжалась более шести десятилетий. С его именем связаны выдающиеся достижения в области физиологии кровообращения, пищеварения и высшей нервной деятельности.

В Дипломе лауреата начертано: «Каролинский Медико-хирургический институт, который, согласно духовного завещания, составленного 15/27 ноября 1895 года Альфредом Нобелем, имеет право присуждать Нобелевскую премию за важнейшие открытия, которыми обогатилась в последнее время физиология и медицина, постановил сего числа присудить премию сего 1904 года Ивану Петровичу Павлову в знак признания его работ по физиологии пищеварения, каковыми работами он в существенных частях пересоздал и расширил сведения в этой области. Стокгольм, 7/20 октября 1904 года. Профессорский Совет Каролинского Медико-хирургического института». В протоколе Нобелевского Комитета предметом открытия было обозначено: «за описание механизмов нервной регуляции пищеварения» ([31] с. 43).

В числе научных интересов и открытий были деятельность практически всех органов системы пищеварения в естественных условиях новаторского хронического эксперимента, установление общепринятого деления секреции пищеварительных желез на фазы, обязательный учет фермен-

товыведения желез и непараллельная секреция ферментов железами для адаптации ферментного спектра секрета к виду принятой пищи, периодичность моторики и секреции органов пищеварения, принципы регуляции эвакуации желудочного содержимого в кишечник и многое великозначимое другое. Однако исследование секреции поджелудочной железы и ее регуляции занимало И. П. Павлова со студенческих лет на протяжении всего его творческого долголетия.

Вопреки предупреждению выдающегося немецкого физиолога Р. Гейденгайна по поводу трудностей в изучении поджелудочной железы, сказавшего «... я должен откровенно признаться, что еще ни разу не предпринимал никаких опытов столь богатых собачьими жертвами и столь бедных собственными результатами» ([39] с. 97), студенты Петербургского университета И. Павлов и М. Афанасьев под руководством блестящего экспериментатора их учителя И. Ф. Циона исследовали роль нервной системы в секреции поджелудочной железы. Их работа была удостоена Золотой медали и опубликована в авторитетном немецком журнале в 1878 г. [41]. В дальнейшем опыты были продолжены и доказано стимулирующее панкреатическую секрецию влияние блуждающих нервов и торможение ее болевыми воздействиями и при снижении кровоснабжения органа [36–40].

В 1879 г. И. П. Павлов предложил разработанную им операцию хронической фистулы протока поджелудочной железы. В экспериментах на оперированных таким образом собаках были получены результаты, составившие основу современных представлений о панкреатической секреции и механизмах ее регуляции. В лаборатории И. П. Павлова устанавливаются различия секреции поджелудочной железы в ответ на скормливание фистульным животным разных видов пищи [38, 40], адаптации секреции ферментов к перевариванию ее нутриентов. Важным было открытие Н. П. Шеповальниковым (1899 г.) синтезируемой в дуоденальной слизистой оболочке энтерокиназы (энтеропептидазы), которая активирует трипсиноген панкреатического секрета. Образующийся в результате этого трипсин активирует другие панкреатические зимогены — химоотрипсиногены, катепсины, проэластазы, прокарибоксидазы, профосфатазы. Это открытие явилось колоссальным успехом энзимологии и физиологии. Уже в наши дни московскими биохимиками установлено, что и энтерокиназа синтезируется дуоденальными эпителиоцитами в виде зимогена, который активируется дуоденальным ферментом дуоденазой также по механизму его ограниченного протеолиза [9, 30].

И. П. Павлов, воспитанный на идеях нервизма, на протяжении всей жизни был проводником и горячим их сторонником. Согласно этим идеям,

нервная система имеет ведущее значение в регуляции всех физиологических функций. В полной мере ученый относил данное положение к регуляции секреции поджелудочной железы, в том числе к открытому в павловской лаборатории И. Л. Долинским (1894 г.) явлению стимуляции панкреатической секреции закислением полости двенадцатиперстной кишки. Полагали, что это обеспечивается дуодено-панкреатическим кислотным рефлексом, механизм которого пытались доказать Л. Б. Попельский и И. П. Павлов (1896–1901 гг.), М. Е. Вертгеймер и М. Лепаж (1901–1902 гг.).

Обе научные школы в экспериментах на животных применяли методы разрушения афферентной и эфферентной иннервации поджелудочной железы, центральной части предполагаемого рефлекса. Однако кислотная дуодено-панкреатическая стимуляция секреции железы такими приемами не выключалась. Эти настойчивые поиски подготовили открытие английскими физиологами У. М. Бейлисом и Э. Г. Старлингом гуморальной природы стимуляции секреции поджелудочной железы (1902 г.). Гуморальный фактор, высвобождаемый дуоденальной слизистой под действием на нее кислоты, был назван секретинном и впервые обозначен общепризнанным ныне термином «гормон». Открытие явилось началом эндокринологии пищеварительного тракта, в котором синтезируется более 30 регуляторных пептидов и аминов. В дальнейшем доказывается единство рефлекторной, паракринной и эндокринной регуляции экзокреции ферментов и электролитов ацинарными и дуктальными glanduloцитами поджелудочной железы [18].

В павловской лаборатории было установлено, что предотвращение поступления панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, в том числе потеря сока через фистулу, вызывает на первых порах гиперсекрецию железы, а возвращение секрета в кишку тормозит секрецию. Так состоялось открытие возвратного торможения секреции поджелудочной железы. В дальнейшем была доказана роль в нем действия на дуоденальную слизистую бикарбоната и особенно панкреатических ферментов.

Данному явлению посвящены исследования многих лабораторий мира. Обнаружено, что возвратное торможение обеспечивается несколькими механизмами, но в основном М-холинергическим и холецистокининовым [15, 18] путем снижения компонентами панкреатического секрета рилизинга эндокриноцитами дуоденальной слизистой секретина и холецистокинина (ХЦК). Последний в естественных условиях является паракринным стимулятором ХЦК-рецепторов вагусных афферентов [10, 19].

Нами доказано, что возвратное торможение секреции может быть генерализованным, когда снижается дебит выделения всех компонентов

секрета, и селективным, при котором каждый компонент секрета, будучи введен в полость двенадцатиперстной кишки, тормозит преимущественно секрецию введенного компонента панкреатического сока. Такая ингибиция секреции снижается одновременным введением в кишку специфического для фермента нутриента. Этим обеспечивается соответствие секреции ферментов количеству того или иного нутриента в дуоденальном химусе. Немаловажно, что не только солибилизированные в химусе, но и адсорбированные дуоденальной слизистой панкреатические гидролазы обладают эффектом снижения их экзокреции поджелудочной железой [18]. Это можно рассматривать в качестве одного из механизмов сопряжения полостного и пристеночного кишечного пищеварения.

В павловской же лаборатории установлено «всасывание» панкреатического сока и его ферментов в кровь из протоков поджелудочной железы после их перевязки. Открытое явление получило название «уклонения» ферментов. Теперь известно, что оно происходит и в условиях нормальной деятельности железы.

Развитие павловских представлений о саморегуляции и регуляции секреции поджелудочной железы продолжается, в том числе на протяжении ряда лет нашим коллективом физиологов и клиницистов. Результаты работ отечественных и зарубежных коллег обобщены в ряде публикаций [14, 17–19, 22].

На рис. 1 представлены три контура саморегуляции экзокреции поджелудочной железы. Первый (I) — дуодено-панкреатический контур, через него производятся стимулирующие и ингибирующие рефлекторные и гуморальные влияния в третью фазу панкреатической секреции с механо- и хеморецепторов дуоденальной оболочки и ее эндо- и паракринных продуцентов регуляторных пептидов и аминов. Стимулятором этих рецептирующих афферентных структур является дуоденальный химус как раздражитель механо- и хеморецепторов дуоденальной стенки; действенными физико-химическими факторами химуса установлены: рН, нутриенты, продукты их гидролиза, осмотическое давление, температура, степень гомогенности, ферментативная активность. В роли стимуляторов ациноцитов и, следовательно, экзокреции панкреатических ферментов выступают (а): ацетилхолин, холецистокинин, гастрин рилизинг пептид, гастрин, секретин, инсулин, NO, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид, пептид гисцидин изолейцин, норадреналин (через  $\beta$ -адренорецепторы). Ингибируют секрецию ферментов ациноцитами (а): соматостатин, глюкагон, субстанция Р, энкефалины, кальцитонин и его рилизинг-фактор, желудочный ингибирующий пептид, панкреатический полипептид, кортикотропин, пептид YY, норадреналин (через  $\alpha$ -адренорецепторы) [18, 19].

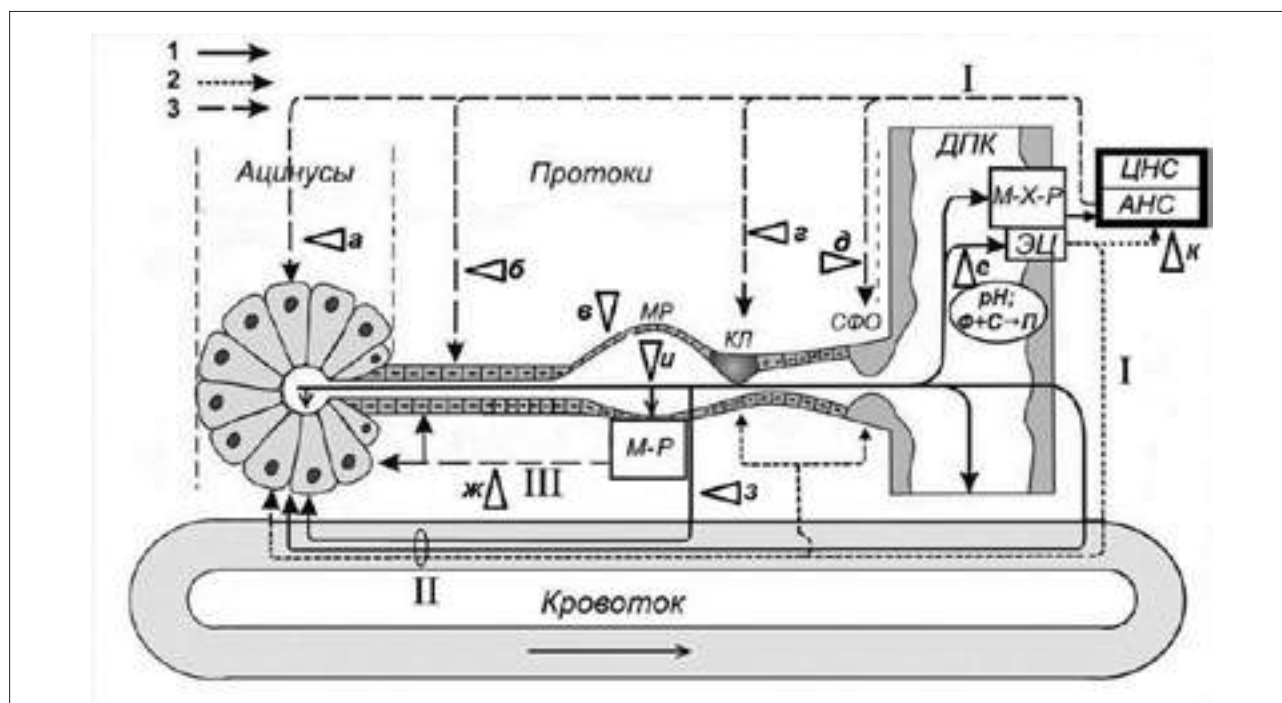


Рис. 1. Контур (I, II, III) саморегуляции секреции поджелудочной железы и возможные влияния (<math>\triangleleft</math>) на них: I – дуодено-панкреатогландулярный; II – гемато-панкреатогландулярный; III – дуктуло-панкреатогландулярный

М-Р и Х-Р – механо- и хеморецепторы; МР – микрорезервуары секрета, СФО – сфинктер Одди; ЭЦ – энтериноциты; ДПК – двенадцатиперстная кишка. рН; Ф+С→П – фермент + субстрат → продукт–комплекс химуса; ЦНС – центральная нервная система; АНС – автономная нервная система; 1 – секрет, его ферменты, электролиты; 2 – регуляторные пептиды; 3 – нейропроводниковые влияния

Стимуляторами дуктулоцитов и, следовательно, экзосекреции воды и гидрокарбонатов, определяющих объем, вязкость и величину рН секрета, выступают (б): секретин, вазоактивный интестинальный пептид, ацетилхолин, холецистокинин, нейротензин, гастрин, рилизинг пептид, пептид гисцидин изолейцин, L-DOPA. Ингибируют секрецию дуктулоцитов, уменьшая объем секреции и дебит электролитов (б): соматостатин, субстанция P, адреналин, простагландины (E), кортикотропин, пептид YY, панкреатический полипептид, кальцитонин, глюкагон, вазопрессин [18, 19]. Существенно конкретизирован молекулярный механизм секреции бикарбонатов дуктулоцитами поджелудочной железы человека [59].

Легко заметить наличие общих селективных стимуляторов и ингибиторов ациноцитов и дуктулоцитов поджелудочной железы, имеющих разные пороги рецепторов на их базолатеральных мембранах. Это позволяет изменять объем и свойства панкреатического секрета.

В реализации секреторных эффектов принимает участие и второй (II) гемато-панкреатогландулярный контур саморегуляции и регуляции экзосекреции поджелудочной железы, реализуемый гормонами и ферментами, транспортируемыми кровотоком. Немаловажно, что разные ее стимуляторы в неодинаковой мере повышают экзосекрецию разных ферментов. Рефлекторные

и гуморальные стимуляторы М-холинорецепторов ацинусов преимущественно повышают секрецию панкреатических протеиназ [44], NO-эргический механизм особо эффективен в стимуляции секреции  $\alpha$ -амилазы [44, 52]; в стимуляции секреции липазы наиболее эффективен нейротензин [18]. Стимуляция разных рецепторов холецистокинина (их четыре типа) усиливает секрецию разных ферментов неодинаково [15, 19]. И, наконец, варьирование соотношения секретина и октапептида холецистокинина во внутривенно вводимой смеси этих пептидов меняет ферментный спектр панкреатического экзосекрета [18].

В протоках поджелудочной железы происходят синтез и секреция дуктальной слизи, выполняющей защитную роль (как желудочной и дуоденальной слизи). Стимуляция ее проводится рефлекторными и гуморальными механизмами, а также посредством  $\text{Ca}^{+2}$ -зависимого механизма, в роли его индукторов выступает трипсин секрета, действующий на *протеиназо-активируемые рецепторы* (ПАР-2) [8, 14, 45, 50, 51, 53, 56, 61].

Выведение экзосекрета из протоковой системы железы происходит под секреторным давлением в зависимости от его градиента, сопротивления току секрета, в том числе в прямой зависимости от вязкости последнего. Протоковая система – это не пассивная система эластичных трубок разного диаметра, а активный транспорт-

ный компонент секреции поджелудочной железы, снабженный механорецепторами, гладкомышечными волокнами и отдельными лейомиоцитами, активными и пассивными клапанами. Наконец, на выходе секрета и желчи образован сложный по строению и регуляции сфинктер Одди [2, 10, 11, 15, 18, 20].

Микрорезервуары, будучи снабжены эластическими волокнами и лейомиоцитами, депонируют секреты, регулируемы (*ϑ*), изменяют объем заключенного в них секрета в зависимости от его люминального давления [2, 18, 54, 55, 60]. Оно, в свою очередь, определяется темпом притока секрета в депо и оттока из него. Последний зависит от состояния расположенных дистальнее микрорезервуаров клапанов. Их сокращение лейомиоцитами открывает клапан, увеличивает просвет протока и способствует оттоку секрета из депо и протоков данного микрорегиона железы. Расслабление клапанов перекрывает отток секрета из них. Это регулируемый миотропными посредниками процесс (*z*). В наших исследованиях в роли миотоника установлен окситоцин, под действием которого активные клапаны сокращаются, в результате происходит оптимизация оттока секрета из железы [2, 21, 22, 25]. Кстати, в прежних экспериментальных работах нами было выявлено: окситоцин повышает секрецию поджелудочной железы [26], что, можно, связать с участием в данном эффекте транспортного протокового компонента.

Дротаверин и холецистокинин (и его аналог — церулеин), наоборот, как миотоники расслабляют клапаны и препятствуют оттоку секрета, поэтому повышается его внутрипротоковое давление. Миолитики усугубляют проявления экспериментального панкреатита, и его церулеиновая модель подтверждает это. Миотоники создают обратный эффект — снижают проявления экспериментального острого панкреатита (в модели интрадуктального введения агрессивной смеси аутожелчи и трипсина) [2, 34].

Функционирование клапанно-резервуарного аппарата протоков в естественных физиологических условиях обеспечивает переменное асинхронное участие регионов железы в формировании объема и состава смешанного секрета, поступающего в двенадцатиперстную кишку, так как повышение внутрипротокового и внутрирезервуарного давления раздражает (*u*) механорецепторы данного региона и тормозит экзосекрецию его glanduloцитов (III контур саморегуляции) [18]. Это лежит в основе модульной морфофункциональной организации секреторной адаптированной секреции поджелудочной железы. Аналогичные морфофункциональные структуры характерны для протоковой системы крупных слюнных и поджелудочной желез человека [28, 29]. Видимо, их наличием можно объяснить чередование функционирования регионов слюнных желез, обнаружен-

ное школой Г. В. Фольборта, одного из учеников И. П. Павлова [43].

Нами обращено внимание на то, что из микрорезервуаров секрета в зависимости от величины его люминального давления секрет «уклоняется» в интерстиций, лимфо- и кровоток [22]. Их ферменты по принципу отрицательной обратной связи тормозят (*κ*) секрецию ациноцитов, что имеет регуляторное и защитное значение. Ферменты всасываются и из тонкой кишки (M) [1, 24], что также играет роль защитного и гомеостатического фактора, участвуют в рециркуляции панкреатических ферментов [17].

Принципиально важно, что ациноциты являются дуакринными glanduloцитами (как и другие ферментсинтезирующие glanduloциты пищеварительных желез), т. е. синтезируемые ими гидролитические ферменты выделяются из ациноцита через его апикальную мембрану в полость ацинуса, откуда транспортируются в протоковую систему железы и в составе экзосекрета поступают в двенадцатиперстную кишку — экзосекреция ферментов; меньшее количество ферментов выводится из ациноцита, через базолатеральную мембрану поступает в лимфоток и венозный кровоток — эндосекреция ферментов [17, 48, 58]. Следовательно, ферменты поступают в кровоток путем их эндосекреции из ациноцитов, резорбции из протоковой системы (преимущественно из микрорезервуаров секрета) и полости тонкой кишки. Транспортированные в кровоток ферменты образуют пул депонированных зимогенных и активных панкреатических ферментов, адсорбированных плазменными белками и эндотелием кровеносных капилляров [17]. Эти ферменты при определенных условиях десорбируются и включаются в пул рекретируемых glanduloцитами ферментов совместно с пулом ферментов, синтезируемых в это же время ациноцитами [17]. Этим объясняется то, что количество транспортируемых в двенадцатиперстную кишку панкреатических ферментов существенно больше того количества, которое может быть синтезировано на максимуме стимулированной приемом пищи или иными путями секреции поджелудочной железы [46, 47, 57].

В управлении экзосекрецией железы и адаптацией спектра ферментов секрета к нутриентным свойствам дуоденального химуса имеют значение раздражения механо- и хеморецепторов двенадцатиперстной кишки (*ж*) и особенно восприятие данных свойств (*e*) полимодальными энтериноцитами. Ведущее значение имеют pH химуса и соотношение в нем соответствующих ферментов, субстратов и продуктов гидролиза последних ( $\Phi + C \rightarrow \Pi$ ). Относительный избыток в химусе фермента селективно и при большом избытке генерализованно тормозит секрецию ферментов посредством ингибции холинергических и холецистокинергических (возможно, секретинергических) стиму-



лирующих влияний на секрецию поджелудочной железы по принципу ее возвратного торможения. В реализации процесса принимают участие и другие механизмы [10, 18].

Во времена И. П. Павлова постулировалась топографическая эквипотенциальность экзокреторной деятельности поджелудочной железы. И. П. Павлов даже предлагал исследовать экзокрет добавочного панкреатического протока, выведенного наружу в кожную рану, для характеристики экзокреции по главному протоку и всей железы, полагая секреты двух протоков равнозначными. Однако исследование секрета добавочного протока с указанной целью не удалось (да и не у всех собак этот проток есть или имеет достаточный дебит секрета), а позже было доказано различие секреции изолированных желудочков большой и малой кривизны, передней и задней стенок желудка [12, 42]. Аналогичный принцип предполагался в характеристике всей желудочной секреции изолированного по Павлову фундального желудочка. Нами были установлены различия ферментативной активности панкреатических секретов правой и левой частей железы собак, ранее —

секретов, полученных из главного и добавочного протоков их желез [18, 21], а также различие спектра ферментов и динамики секретов головки и хвоста железы после ее медиальной резекции у человека [23, 35]. И, наконец, была разработана методика дренирования нескольких (пяти–восьми) секреторных регионов поджелудочной железы в острых опытах на собаках [2, 4]. В этих опытах была продемонстрирована количественная и качественная асинхронность стимулированной разными методами секреции регионов железы [3].

Результаты экспериментов с участием секреции отдельных секреторных регионов поджелудочной железы показали их чрезвычайную вариабельность по выделению различных панкреатических ферментов. Однако данная вариабельность минимизировалась в суммарной секреции всех регионов железы, т. е. происходила интеграция ее секреторных регионов в обеспечении экзокреции всего стимулированного или ингибированного органа [2, 3, 18]. Ранее регуляторную связь между частями железы мы наблюдали в виде торможения экзокреции региона, дренируемого ее добавочным протоком в ответ на повышение гидростатического давления в регионе железы, дренируемом главным протоком [18].

В завершение описания цикла этих клинико-экспериментальных исследований назовем установленное нами проксимально-дистальное различие сенсорных порогов дуоденальной слизистой для разных панкреатических ферментов, вызывающих селективное возвратное торможение их экзокреции [18, 19]. Такие сенсорные различия в управлении секрецией поджелудочной железы установлены и у человека [35].

На основании результатов клинико-экспериментальных исследований нами была сформулирована теория (признанная открытием [25]) морфофункциональной модульной организации секреции поджелудочной железы. По нашим представлениям, поджелудочная железа — это система гетеропотенциальных по управлению ацинодуктулярных секреторно-транспортных модулей. Под таким модулем мы понимаем совокупность панкреатических ацинусов и дуктулоцитов, составляющих секреторный компонент модуля, а также систему протоков с их

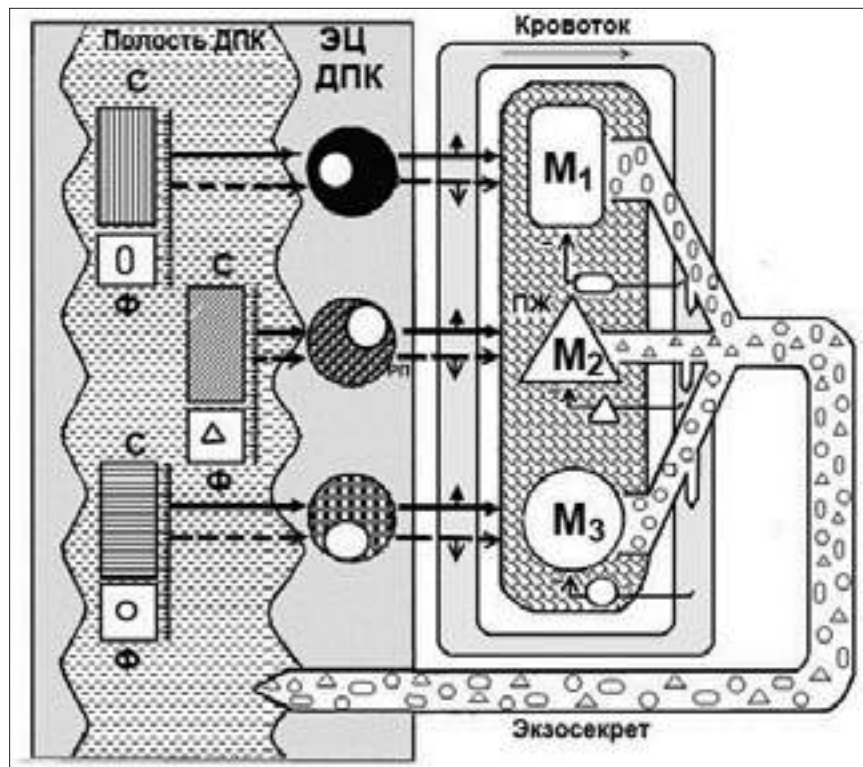


Рис. 2. Принцип адаптогенной пептидергической стимуляции и ингибирования секреции панкреатических модулей субстрат-ферментными комплексами дуоденального химуса

С — субстраты нутриенты; Ф — ферменты дуоденального химуса; ДПК — двенадцатиперстная кишка; ЭЦ — энтериноциты дуоденальной слизистой; РП — дуоденальные регуляторные пептиды; ПЖ — поджелудочная железа;  $M_1, M_2, M_3$  — секреторно-транспортные модули;  $\text{до}0$  — экзо- и эндосекретированные панкреатические ферменты — протеазы, липаза, амилаза;  $\text{---}\rightarrow$  — стимулирующие и ингибирующие влияния;  $\text{---}\leftarrow$  — эндосекреция и резорбция ферментов

клапанными структурами и микродепо секрета, составляющих транспортный компонент модуля, объединенных не только топографически, но и функционально специфическим механизмом управления (рис. 2). Специфичность состоит в особенностях дуоденальной хемосенсорики, в том числе рецепции ферментов дуоденальной слизистой, преимущественных механизмах эфферентации glanduloцитов, их реактивности к управляющим стимулирующим и ингибирующим сигналам [18].

Микросекреторный регион органа состоит из нескольких функциональных секреторно-транспортных модулей поджелудочной железы. В конечном счете, секреция железы — это результат стимуляции и ингибирования функционально специализированных модулей [21, 25]. Варьирование их числа и вида (на рис. 2:  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ) определяет количество и состав панкреатического секрета в ответ на прием различной пищи, особенно на состав и свойства дуоденального химуса. К его нутритивному составу срочно (и отставлено во времени) количественно адаптировано соотношение гидролитических ферментов выводимого в двенадцатиперстную кишку панкреатического секрета и ферментов, транспортируемых в лимфоток и венозный кровоток. На уровне модулей происходит дифференцированное формирование синтезированного ациноцитами пула ферментов и пула рекретируемых glanduloцитами из кровотока ферментов пищеварительных желез [19].

Иллюстрированные (см. рис. 1) и описанные выше контуры регуляции и саморегуляции панкреатической секреции и моторики протоковой систе-

мы железы, системно интегрированные в модулях, встроены в пищеварительный конвейер, идея которого сформулирована И. П. Павловым.

К настоящему времени накапливается экспериментальный и клинический материал о прикладной продуктивности разработанных с нашим участием знаний о деятельности дуодено-панкреатического комплекса в норме и при патологии [7, 8, 13, 14]. Так, установлено нарушение адаптированности секреции панкреатических ферментов при остром и хроническом панкреатитах [5, 34], дуодените [18], при механических (в том числе хирургических) травмах двенадцатиперстной кишки [27] и поджелудочной железы [6, 34], нарушении транспорта панкреатического секрета из железы при оперативных вмешательствах на желудочно-кишечном тракте (и обязательном его нарушении при операциях на поджелудочной железе) как причине послеоперационного острого панкреатита [34]. Разработаны действенные приемы профилактики этого тяжелого и частого «спутника» абдоминальных хирургических вмешательств на основе не только блокады секреторной активности железы, но и дилатации клапанов ее протоков, препятствующей транзиту по ним секрета и беспрепятственному его выделению в двенадцатиперстную кишку. Изложение этого направления секреторной деятельности поджелудочной железы не является предметом настоящего мемориального обзора. Заинтересованных в клиническом аспекте вышеописанных закономерностей ферментовыделительной деятельности поджелудочной железы адресуем к недавним публикациям С. Э. Восканяна и соавторов, его докторской диссертации.

#### Список литературы

1. *Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И.* О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии. *Врач дело* 2000; 2 (1051):3-11.
1. *Veremeyenko K.N., Dosenko V.E., Kizim A.I., Terzov A.I.* Mechanisms of medical action of system enzyme treatments. *The doctor business* 2000; 2:3-11.
2. *Восканян С.Э.* Морфофункциональная организация поджелудочной железы и клинико-экспериментальные аспекты острого послеоперационного панкреатита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 48 с.
2. *Voskanyan S.E.* Morphofunctional organization of the pancreas and clinical and experimental aspects of acute postoperative pancreatitis: Author's abstract MD degree thesis. *Sciences*. М., 2013.48 p.
3. *Восканян С.Э., Коротко Г.Ф.* Дуоденальная энзимингибция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях: Уч.-метод. пособие. М.: Изд-во ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. 30 с.
3. *Voskanyan S.E., Korotko G.F.* Duodenal enzyme inhibition of pancreatic secretion at surgical diseases: educ.-method. manual. М.: Publishing house State educational institution All-Russia educational scientific methodological center, Ministry of the healthcare and social development the Russian Federation, 2006.30 p.
4. *Восканян С.Э., Коротко Г.Ф.* Перемежающаяся функциональная гетерогенность изолированных секреторных регионов поджелудочной железы. *Вестн интенсивной терапии* 2003; 5:51-4.
4. *Voskanyan S.E., Korotko G.F.* Alternating functional heterogeneity of isolated secretory regions of the pancreas. *Vestn intensivnoy terapii* 2003; 5:51-4.
5. *Восканян С.Э., Коротко Г.Ф., Оноприев В.И., Марченко А.Г.* Внешняя секреция поджелудочной железы при экспериментальном остром послеоперационном панкреатите. *Экспер клин гастроэнтерол* 2003; 3:86-90.
5. *Voskanyan S.E., Korotko G.F., Onopriyev V.I., Marchenko A.G.* Exocrine pancreas at experimental acute postoperative pancreatitis. *Eksper klin gastroenterol* 2003; 3:86-90.
6. *Восканян С.Э., Найденов Е.В.* Функциональное состояние поджелудочной железы после клиновидной резекции дуоденальной стенки и парапанкреатической микроирригации. *Вестн Клуба панкреатологов* 2013; 2(19):13-6.
6. *Voskanyan S.E., Naidyonov E.V.* Functional state of the pancreas after wedge-shaped resection of duodenal wall and peripancreatic microirrigation. *Vestn Kluba pankreatologov* 2013; 2:13-6.
7. *Губергриц Н.Б.* Практическая панкреатология. Донецк. 2008. 318 с.
7. *Gubergrits N.B.* Practical pancreatology. Donetsk. 2008.318 p.

8. *Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н.* Метаболическая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2011. 404 с.
8. Gubergrits N.B., Kazulin A.N. Metabolic pancreatology. Donetsk: LLC «Swan», 2011. 404 p.
9. *Замолодчикова Т.С.* Сериновые протеазы в иммунной защите тонкого кишечника. Биохимия 2013; 78(3):293-302.
9. *Zamolodchikova T.S.* Serine protease in immune defense of small intestine. Biochemistry 2013; 78:293-302.
10. *Коротко Г.Ф.* Возвратное торможение в панкреатической секреции. Вестн Клуба панкреатологов 2013; 4(21):5-13.
10. *Korotko G.F.* Feedback braking in pancreatic secretion. Vestn Kluba pankreatologov 2013; 4:5-13.
11. *Коротко Г.Ф.* Дуоденальное сопряжение панкреатической эндосекреции и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(3):13-8.
11. *Korotko G.F.* Duodenal interface of pancreatic endocrine secretion and evacuatory activity of gastroduodenal complex. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21:13-8.
12. *Коротко Г.Ф.* К методике исследования секреторной деятельности задней стенки желудка. Сб. трудов АндГосМИ. 1962. С. 128-32.
12. *Korotko G.F.* Technique of investigation of secretory activity of back wall of the stomach. Collected works AndGsMI. 1962. P. 128-32.
13. *Коротко Г.Ф.* Механизмы эффективности моно- и полиферментных препаратов в гастроэнтерологии. Вестн интенсивной терапии 2012; 5:10-3.
13. *Korotko G.F.* Mechanisms of mono- and polyenzymatic drugs efficacy in gastroenterology. Vestn intensivnoy terapii 2012; 5:10-3.
14. *Коротко Г.Ф.* Протеолиз в регуляции функций системы пищеварения. Экспер клин гастроэнтерол 2013; 10:23-7.
14. *Korotko G.F.* Proteolysis in regulation of functions of digestive system. Ekspier klin gastroenterol 2013; 10:23-7.
15. *Коротко Г.Ф.* Регуляция экзокреции поджелудочной железы. Вестн Клуба панкреатологов 2010; 3:26-32.
15. *Korotko G.F.* Regulation of exocrine secretion of the pancreas. Vestn Kluba pankreatologov 2010; 3:26-32.
16. *Коротко Г.Ф.* Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами. Успехи физиол наук 2003; 34(2):21-32.
16. *Korotko G.F.* Secretion of enzymes and hormones of exocrine glands. Uspekhi fiziol nauk 2003; 34:21-32.
17. *Коротко Г.Ф.* Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. Краснодар: Изд. «ЭДВИ», 2011. 144 с.
17. *Korotko G.F.* Recirculation of enzymes of digestive glands. Krasnodar: editorial house: «EDVI», 2011.144 p.
18. *Коротко Г.Ф.* Секреция поджелудочной железы. 2-е доп. изд. Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. 312 с.
18. *Korotko G.F.* Secretion of the pancreas. 2 ed. add. Krasnodar: KSMI publ. house, 2005. 312 p.
19. *Коротко Г.Ф.* Секреция ферментов поджелудочной железой. Современ мед наука 2013. № 3. С. 6-22.
19. *Korotko G.F.* Secretion of enzymes by the pancreas. Sovrem med nauka, 2013. N 3. P. 6-22.
20. *Коротко Г.Ф.* Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(2):4-13.
20. *Korotko G.F.* Signal and modulating role of enzymes of digestive glands. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21:4-13.
21. *Коротко Г.Ф., Восканян С.Э.* Морфофункциональная организация секреторной деятельности поджелудочной железы (новая парадигма). Экспер клин гастроэнтерол 2003; 3:43-6.
21. *Korotko G.F., Voskanyan S.E.* Morphofunctional organization of secretory activity of the pancreas (new paradigm). Ekspier klin gastroenterol 2003; 3:43-6.
22. *Коротко Г.Ф., Восканян С.Э.* Регуляторные контуры коррекции секреции поджелудочной железы. Успехи физиол наук 2005; 36(3):45-55.
22. *Korotko G.F., Voskanyan S.E.* Regulatory outlines of pancreatic secretion treatment. Uspekhi fiziol nauk 2005; 36:45-55.
23. *Коротко Г.Ф., Восканян С.Э., Гладкий Е.Ю., Макарова Т.М., Булгакова В.А.* О функциональных различиях секреторных бассейнов поджелудочной железы и участии ее протоковой системы в формировании свойств панкреатического секрета. Рос физиол журн им И.М. Сеченова 2002; 88(8):1036-48.
23. *Korotko G.F., Voskanyan S.E., Gladkiy E.Yu., Makarova T.M., Bulgakova V.A.* Functional distinctions of secretory pools of the pancreas and involvement of its ductal system in development of pancreatic secret properties. Ros fiziol zhurn im I.M. Sechenov 2002; 88:1036-48.
24. *Коротко Г.Ф., Курзанов А.Н., Лемешкина Г.С.* и др. О возможности кишечной резорбции панкреатических гидролаз. Мембранное пищеварение и всасывание. Рига: Зинатне, 1986. С. 61-3.
24. *Korotko G.F., Kurzanov A.N., Lemeshkina G.S., et al.* Potential of intestinal resorption of pancreatic hydrolases. Membrane digestion and absorption. Riga: Zinatne, 1986. P. 61-3.
25. *Коротко Г.Ф., Оноприев В.И., Восканян С.Э., Макарова Г.М.* Диплом № 256 на открытие «Закономерность морфофункциональной организации секреторной деятельности поджелудочной железы» 2004, Рег. № 309.
25. *Korotko G.F., Onopriyev V.I., Voskanyan S.E., Makarova G.M.* Diploma № 256 for discovery «Pattern of morphofunctional organization of secretory activity of the pancreas» 2004, reg. N 309.
26. *Коротко Г.Ф., Розин Д.Г.* Влияние питуитрина и окситоцина на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы. Мед журн Узб 1976; 2:34-8.
26. *Korotko G.F., Rozin D.G.* Effect of pituitrin and oxytocin on exocrine activity of the pancreas. Med journ Uz 1976; 2:34-8.
27. *Корсаков Г.Н., Восканян С.Э., Коротко Г.Ф.* Травма дуоденальной стенки как причина развития острого панкреатита. Экспер клин гастроэнтерол 2007; 6:84-7.
27. *Korsakov G.N., Voskanyan S.E., Korotko G.F.* Trauma of duodenal wall as the cause of acute pancreatitis. Ekspier klin gastroenterol 2007; 6:84-7.
28. *Макаров А.К., Макарова Т.М., Восканян С.Э.* Взаимосвязь структуры и функции по протяжению протоковой системы поджелудочной железы. Материалы юбилейной науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. М.С. Макарова. Ставрополь, 1998. С. 49-52.
28. *Makarov A.K., Makarova T.M., Voskanyan S.E.* Interrelation of structure and function on extent of pancreatic ductal system. Proceedings of scient.conf., devoted to the 90th anniversary of prof. M.S. Makarov. Stavropol, 1998. P. 49-52.
29. *Макаров А.К., Макарова Т.М., Восканян С.Э.* Морфологический субстрат элиминационных и антирефлюксных свойств протоковой системы поджелудочной железы. Материалы юбилейной науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. М.С. Макарова. Ставрополь, 1998. С. 52-6.
29. *Makarov A.K., Makarova T.M., Voskanyan S.E.* Morphological substrate of elimination and antireflux properties of ductal system of the pancreas. Proceedings of scient.conf., devoted to the 90th anniversary of prof. M.S. Makarov. Stavropol, 1998. P. 52-6.
30. *Морозов И.А., Воротынцева Т.И., Замолодчикова Т.С.* Иммунологическое выявление синтеза и секреции дуоденазы, ее функциональная роль в протеолитическом конвейере. Рос физиол журн им И.М. Сеченова 1996; 82(5-6):114-20.
30. *Morozov I.A., Vorotyntseva T.I., Zamolodchikova T.S.* Immunologic detection of synthesis and secretion of duodenase, its functional role in proteolytic conveyor. Ros fiziol zhurn im I.M. Sechenova 1996; 82:114-20.
31. *Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Г., Поляков Е.Л., Сабаров Д.А., Хавинсон В.Х.* Нобелевские премии по

- физиологии или медицине за 100 лет. СПб: «Гуманистика», 2002. 688 с.
31. *Nozdrachev A.D., Maryanovich A.G., Polyakov Ye.L., Sabarov D.A., Khavinson V.H.* Nobel Prizes in physiology or medicine for 100 years. SPb: «Gumanistika», 2002. 688 p.
  32. *Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Зеленин К.Н.* и др. И.П. Павлов - первый нобелевский лауреат России. СПб: «Гуманистика», 2004. Т. 1. Нобелевская эпопея Павлова. 528 с.
  32. *Nozdrachev A.D., Polyakov Ye.L., Zelenin K.N., et al.* I.P. Pavlov - the first Nobel prize winner of Russia. SPb: «Gumanistika», 2004. Vol. 1. The Nobel epopoe of the Pavlov. 528 p.
  33. *Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Зеленин К.Н.* и др. И.П. Павлов - первый нобелевский лауреат России. СПб: «Гуманистика», 2004. Т. 3. Ученики и последователи Павлова. 544 с.
  33. *Nozdrachev A.D., Polyakov Ye.L., Zelenin K.N., et al.* I.P. Pavlov - the first Nobel winner of Russia. SPb: «Gumanistika», 2004. Vol. 3. Pupils and followers of the Pavlov. 544 p.
  34. *Оноприев В.И., Восканян С.Э., Корсаков И.Н.* Профилактика острого послеоперационного панкреатита. Кубанский науч мед вестник 2006; 7-8(88-89):107-15.
  34. *Onopriyev V.I., Voskanyan S.E., Korsakov I.N.* Prevention of acute postoperative pancreatitis. Kuban scientific med bulletin 2006; 7-8:107-15.
  35. *Оноприев В.И., Коротко Г.Ф., Роголь М.Л., Восканян С.Э.* Панкреатодуоденальная резекция. Аспекты хирургической техники, функциональные последствия. Краснодар, 2005. 135 с.
  35. *Onopriyev V.I., Korotko G.F., Rogal M.L., Voskanyan S.E.* Duodenopancreatectomy. Aspects of surgical technic, functional consequences. Krasnodar, 2005. 135 p.
  36. *Павлов И.П.* Внешняя работа пищеварительных желез и ее механизм: III Работа поджелудочной железы. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 2. С. 510-33.
  36. *Pavlov I.P.* Exocrine function of digestive glands and its mechanism: III activity of the pancreas. I.P. Pavlov The complete works.: 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 2. P. 510-33.
  37. *Павлов И.П.* Дальнейшие материалы к физиологии поджелудочной железы. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 1. С. 69-87.
  37. *Pavlov I.P.* Additional data on physiology of the pancreas. I.P. Pavlov The complete works.: 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 1. P. 69-87.
  38. *Павлов И.П.* Лекции о работе главных пищеварительных желез. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 2. С. 11-218.
  38. *Pavlov I.P.* Lecture on activity of main digestive glands. I.P. Pavlov The complete works: In 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 2. P. 11-218.
  39. *Павлов И.П.* Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 1. 336 с.
  39. *Pavlov I.P., 1951.* Vol. 2, bk. 1. 336 p.
  40. *Павлов И.П.* Физиология пищеварения. Лекции:1, 19-22. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1952. Т. 5, кн. 1. С. 11-21; 162-94.
  40. *Pavlov I.P.* Physiology of digestion. Lectures: 1, 19-22. I.P. Pavlov The complete works: In 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1952. Vol. 5, bk. 1. P. 11-21; 162-94.
  41. *Павлов И.П., Афанасьев М.М.* Материалы к физиологии поджелудочной железы. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 1. С. 49-68.
  41. *Pavlov I.P., Afanas'yev M.M.* Data on physiology of the pancreas. I.P. Pavlov The complete works: In 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 1. P. 49-68.
  42. *Уголев А.М.* Изолированный желудочек на передней стенке. Бюлл эксперим биол и мед 1957; 7:108-12.
  42. *Ugolev A.M.* Isolated ventricle on anterior wall. Bull eksperim biol i med 1957; 7:108-12.
  43. *Фольборг Г.В.* Пути развития моих исследований. Избранные труды. Киев: Изд. АН УССР, 1962. С. 60-70.
  43. *Folbort G.V.* Pathway of development of my studies. Elected works. Kiev: ed. AS UkrSSR, 1962. P. 60-70.
  44. *Case RM.* Pancreatic exocrine secretion: Mechanisms and control In: The Pancreas (Eds. H.G. Beger et al.) Blackwell Science 1998; 1. P. 63-100.
  44. *Case RM.* Pancreatic exocrine secretion: Mechanisms and control In: The Pancreas (Eds. H.G. Beger et al.) Blackwell Science 1998; 1. P. 63-100.
  45. *Cottrell G.S.* Roles of proteolysis in regulation of GPCR function. Review Br J Pharmacol 2013; 168:576-90.
  45. *Cottrell G.S.* Roles of proteolysis in regulation of GPCR function. Review Br J Pharmacol 2013; 168:576-90.
  46. *Götze HH, Rothman SS.* Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism Nature 1975; 257:607-9.
  46. *Götze HH, Rothman SS.* Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism Nature 1975; 257:607-9.
  47. *Heinrich HC, Gabbe EE, Briiggeman L, et al.* Enteropancreatic circulation of trypsin in man Klin Wschr 1979; 57 (23):1295-7.
  47. *Heinrich HC, Gabbe EE, Briiggeman L, et al.* Enteropancreatic circulation of trypsin in man Klin Wschr 1979; 57 (23):1295-7.
  48. *Isenman L, Liebow C, Rothman S.* The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands Am J Physiol 1999; 276:223-32.
  48. *Isenman L, Liebow C, Rothman S.* The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands Am J Physiol 1999; 276:223-32.
  49. *Isenman LD, Rothman SS.* Transpancreatic transport of digestive enzyme Biochim Biophys Acta 1979; 585:321-32.
  49. *Isenman LD, Rothman SS.* Transpancreatic transport of digestive enzyme Biochim Biophys Acta 1979; 585:321-32.
  50. *Kawabata A, Matsunami M, Sekiguchi F.* Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review Br J Pharmacol 2008; 153:230-40.
  50. *Kawabata A, Matsunami M, Sekiguchi F.* Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review Br J Pharmacol 2008; 153:230-40.
  51. *Kim M-H, Choi Bo-H, Jung S-R, Sernka TJ, et al.* Protease-activated receptor-2 increase exocytosis via multiple signal transduction pathways in pancreatic duct epithelial cells J Biol Chem 2008; 283 (27):18711-20.
  51. *Kim M-H, Choi Bo-H, Jung S-R, Sernka TJ, et al.* Protease-activated receptor-2 increase exocytosis via multiple signal transduction pathways in pancreatic duct epithelial cells J Biol Chem 2008; 283 (27):18711-20.
  52. *Miyasaka K, Shinozaki H, Jimi A, Funakoshi A.* Amylase secretion from dispersed human pancreatic acini: neither cholecystokinin a nor cholecystokinin a B receptors mediate amylase secretion *in vitro* Pancreas 2002; 25 (2):161-5.
  52. *Miyasaka K, Shinozaki H, Jimi A, Funakoshi A.* Amylase secretion from dispersed human pancreatic acini: neither cholecystokinin a nor cholecystokinin a B receptors mediate amylase secretion *in vitro* Pancreas 2002; 25 (2):161-5.
  53. *Ossovskaya VS, Ossovskaya VS, Bunnett NW.* Protease - activated receptors: Contribution to physiology and disease Physiol Rev 2004; 84:579-621.
  53. *Ossovskaya VS, Ossovskaya VS, Bunnett NW.* Protease - activated receptors: Contribution to physiology and disease Physiol Rev 2004; 84:579-621.
  54. *Parry EW, Hallenbeck GA, Grindlay JM.* Pressures of the pancreatic and common ducts; values during fasting, after meals and after sphincterotomy: experimental study Arch Surg 1955; 70:757-65.
  54. *Parry EW, Hallenbeck GA, Grindlay JM.* Pressures of the pancreatic and common ducts; values during fasting, after meals and after sphincterotomy: experimental study Arch Surg 1955; 70:757-65.
  55. *Pirola RC, Davis AE.* Effect of pressure on the integrity of the duct-acinar system of the pancreas Gut 1970; 11:69-73.
  55. *Pirola RC, Davis AE.* Effect of pressure on the integrity of the duct-acinar system of the pancreas Gut 1970; 11:69-73.
  56. *Ramachandran R, Hollenberg MD.* Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more Br J Pharmacol 2008; 153:263-82.
  56. *Ramachandran R, Hollenberg MD.* Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more Br J Pharmacol 2008; 153:263-82.
  57. *Rothman S, Liebow C, Isenman LC.* Conservation of digestive enzymes Physiol Rev 2002; 82:1-18.
  57. *Rothman S, Liebow C, Isenman LC.* Conservation of digestive enzymes Physiol Rev 2002; 82:1-18.
  58. *Seifert I, Ganser R, Rendel W.* Die resorption eines proteolitischen enzyls pflanzlichen ursprunges aus dem magen-darm-trakt in das blut und die lympe von erwachsenen Z Gastroenterol 1979; 17 (1):1-8.
  58. *Seifert I, Ganser R, Rendel W.* Die resorption eines proteolitischen enzyls pflanzlichen ursprunges aus dem magen-darm-trakt in das blut und die lympe von erwachsenen Z Gastroenterol 1979; 17 (1):1-8.
  59. *Sindic A, Sussman CR, Romero MF.* Primerson molecular pathways: Bicarbonate transport by the pancreas Pancreatolgy 2010; 10:660-3.
  59. *Sindic A, Sussman CR, Romero MF.* Primerson molecular pathways: Bicarbonate transport by the pancreas Pancreatolgy 2010; 10:660-3.
  60. *Suzuki A, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Yoshikawa T, Ko SBH, Yamamoto A, Hamada H, Hayakawa T.* 5-Hydroxytryptamine strongly inhibits fluid secretion in guinea pig pancreatic duct cells J Clin Invest 2001; 108:748-56.
  60. *Suzuki A, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Yoshikawa T, Ko SBH, Yamamoto A, Hamada H, Hayakawa T.* 5-Hydroxytryptamine strongly inhibits fluid secretion in guinea pig pancreatic duct cells J Clin Invest 2001; 108:748-56.
  61. *Vergnolle N.* Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut Gut 2005; 54:867-74.
  61. *Vergnolle N.* Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut Gut 2005; 54:867-74.

# Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Г. М. Дубровина, О. К. Ботвиньев, А. И. Колотилина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases

G. M. Dubrovina, O. K. Botvin'yev, A. I. Kolotilina

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Выявление связи между синдромом Жильбера (СЖ) и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Основные положения.** Синдром Жильбера — наследственная, неконъюгационная желтуха, связанная со снижением активности уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы 1A1 (УГТ 1A1) в печени. Распространенность в странах Европы достигает 9%. Основной причиной недостаточности фермента является мутация в кодирующем его гене — A (TA) 7TAA, однако за развитие синдрома и выраженность симптомов отвечают и другие факторы (мужской пол, дополнительные мутации гена и др.). Провоцирующими факторами развития эпизодов желтухи могут быть голодание, инфекционные заболевания, переутомление, влияние принимаемых лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Пациенты предъявляют различные жалобы на нарушения со стороны органов ЖКТ — тошноту, снижение аппетита, изжогу, боли в эпигастрии,

**The aim of review.** To detect relation between Gilbert's syndrome (GS) and other diseases of a gastrointestinal tract (GIT).

**Key points.** Gilbert's syndrome - hereditary, unconjugated jaundice related to decrease of activity of *uridine-diphosphate glucuronosyltransferase 1A1* (UGT 1A1) in the liver. The prevalence in European countries of reaches 9%. Mutation of encoding gene — A (TA) 7TAA A is the principal cause of insufficiency of this enzyme, however development of clinical syndrome and severity of symptoms is related to other factors as well (male gender, additional genetic mutations, et al.). Provoking factors of jaundice attacks include fasting, infectious diseases, overstrain, effect of drugs and xenobiotics. Patients demonstrate various complaints related to disorders — nausea, decrease of appetite, heartburn, epigastric pain, defecation disorders. Gilbert's syndrome quite often is combined to of the upper gastro-intestinal diseases (gastroduodenitis, esophagitis, sphincter disorders). Recent studies have demonstrated, that this

**Ботвиньев Олег Константинович** — доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Botvin'yev Oleg K** — MD, PhD, professor, honorary head of the chair of pediatrics of pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Дубровина Галина Михайловна** — аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: tts801@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2.

**Dubrovina Galina M** — post-graduate student, chair of pediatrics of pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: tts801@rambler.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld 2

расстройства стула. Синдром Жильбера нередко сочетается с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (гастродуоденит, эзофагит, сфинктерные нарушения). Последние исследования показали, что данный наследственный синдром является фактором риска развития заболеваний желчного пузыря, в том числе билиарного сладжа, желчнокаменной болезни. Нарушения со стороны нижних отделов ЖКТ чаще имеют функциональный характер. В литературе появились публикации о более редкой встречаемости среди пациентов с СЖ колоректального рака и болезни Крона. Изучается протективная роль непрямого билирубина в отношении различных заболеваний — сердечно-сосудистых, аутоиммунных, онкологических.

**Заключение.** Причины развития симптомов со стороны органов ЖКТ у пациентов с синдромом Жильбера недостаточно изучены. Можно предположить, что имеет место сочетание с другой патологией ЖКТ. Наиболее часто при СЖ выявляются заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей. По нашему мнению и исходя из данных литературы, это обусловлено эмбриогенетическим сродством и функциональной связью между печенью, билиарным трактом и верхними отделами ЖКТ, нарушением состава и реологических свойств желчи, характерных для СЖ, а также снижением детоксикационной функции печени. От врачей различных специальностей требуется настороженность в отношении заболеваний органов ЖКТ при СЖ.

**Ключевые слова:** синдром Жильбера, гипербилирубинемия, уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза 1A1 (УГТ 1A1).

**С**индром Жильбера (СЖ) — распространенная наследственная неконъюгационная гипербилирубинемия, связанная со снижением активности *уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы 1A1* (УГТ 1A1) в печени, проявляющаяся чаще у мужчин в молодом возрасте и подростков периодическими эпизодами желтухи, диспепсии, астении [1, 2].

Впервые этот синдром описан французским терапевтом Августом Жильбером и педиатром Пьером Леребуле между 1900–1907 гг. Они называли изучаемое заболевание «*la cholemie simple familiale*» — простая семейная холемия [1].

В середине XX века СЖ считался редким состоянием, однако, по последним данным, он встречается среди европейцев с частотой от 3 до 9% [3–5]. Распространенность мутантного гена в странах Европы достигает 35–40%, в некоторых этнических группах Африки превышает 50% [6], в азиатских странах обнаруживается чуть реже (16–33%) [7, 8]. Гомозиготами являются 12% шотландцев, 16% европейцев, 12% индийцев, 8% египтян и 23% афроамериканцев [9]. Распространенность СЖ в России не изучалась.

hereditary syndrome is a risk factor of gallbladder diseases, including biliary sludge, gallstone disease. Lower gastro-intestinal disorders often have functional origin. In the literature publications on rare frequency of colorectal cancer and Crohn's disease in patients with GS have appeared. The protective role of unconjugated bilirubin in relation to various diseases - cardio-vascular, autoimmune, oncologic is studied.

**Conclusion.** The reasons of development of symptoms related to gastro-intestinal organs in patients with Gilbert's syndrome are investigated insufficiently. It can be assumed, that there is combination to other gastro-intestinal diseases. Diseases of the esophagus, stomach, duodenum and biliary tracts develop most frequently at GS. To author's opinion and literature data, it is caused by embryogenetic affinity and functional relation between liver, biliary tract and upper gastro-intestinal tract, disorder of structure and rheologic properties of bile, characteristic for GS, and also decrease of detoxification liver function. Doctors should be concerned in relation of gastro-intestinal diseases GS.

**Key words:** Gilbert's syndrome, hyperbilirubinemia, uridine-diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT 1A1).

При синдроме Жильбера соотношение мужчин и женщин составляет 3–4:1 [10; 2]. Считается, что преобладание лиц мужского пола связано с ингибирующим действием тестостерона на УГТ 1A1 и образованием большего количества билирубина у мужчин [11].

С 50-х по 80-е годы прошлого столетия патогенез развития СЖ активно изучался. Было выявлено уменьшение глюкуронидации непрямого билирубина за счет снижения активности глюкуронилтрансферазы в печени. В 1991 г. ДНК фермента, конъюгирующего билирубин — УГТ 1A1, была идентифицирована и клонирована [12]. Затем было доказано, что УГТ 1A1 — основная трансфераза, конъюгирующая билирубин в печени у человека [13; 9].

В 2000-х годах был открыт ген, кодирующий УГТ, и принцип его работы. Стал известен основной полиморфизм (вариант) гена УГТ 1A1, вызывающий снижение активности фермента, являющийся причиной развития СЖ.

Выявлено, что различные изоферменты УГТ 1A у человека представляют собой продукты одного гена, расположенного на хромосоме 2q37 [9].

Большинство исследователей склоняются к аутосомно-рецессивному наследованию рассматриваемого синдрома [14]. У гетерозигот СЖ диагностируется намного реже, чем у гомозигот. Уровень билирубина у них в норме или незначительно повышен.

Главной причиной недостаточности фермента является мутация в кодирующем его гене — А(ТА)7ТАА. Сообщается, что фенотип, характерный для синдрома Жильбера (Gilbert's phenotype), связан не только с данной мутацией, но и с другими вариантами того же гена [9]. Это отчасти объясняет, почему СЖ развивается не у всех гомозигот по А(ТА)7ТАА.

Неконъюгированный билирубин представляет собой неполярное (жирорастворимое) вещество. В реакции конъюгации он превращается в полярное (водорастворимое) вещество. Эта реакция протекает с помощью микросомального фермента УГТ 1А1, превращающего неконъюгированный билирубин в конъюгированный моно- и диглюкуронид билирубина [15]. В основе патогенеза СЖ лежит недостаточность и снижение активности УГТ 1А1 (UDP-glucuronosyltransferase 1А1) в гепатоцитах. При этом уменьшается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени до 30% от нормального. В желчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени диглюкуронида [2].

В настоящее время семейство ферментов *уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз* (УГТ) продолжают активно изучать. Изоформы УГТ 1А находят в различных отделах *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ): обнаружены УГТ 1А1, УГТ 1А3, УГТ 1А4, УГТ 1А6, и УГТ 1А9 — в печени, УГТ 1А7 — в пищеводе и желудке, УГТ 1А8 — в пищеводе и кишечнике, УГТ 1А10 — в пищеводе, желчных протоках, желудке, кишечнике. УГТ 1А9 в больших количествах определяется в почках. В кишечнике найдены все изоформы УГТ 1А.

Функцией ферментов семейства УГТ 1А является конъюгация как эндогенных метаболитов, гормонов, нейротрансмиттеров, так и экзогенных (различных ксенобиотиков, канцерогенов, лекарственных препаратов) [16, 17].

### Клиническая картина

На основании анализа клинических проявлений и результатов проведенных исследований И.С. Шулятьевым в 2005 г. была предложена классификация синдрома Жильбера по вариантам течения: диспепсический, астеновегетативный, желтушный, латентный [18].

При *диспепсическом варианте* больные жалуются на боли в правом подреберье, эпигастральной области, тошноту, изжогу, нарушение аппетита, тяжесть в животе после еды, хронический запор, диарею. Непрямой билирубин умеренно повышен,

однако желтуха не выражена. Диспепсический синдром преобладает.

*Астеновегетативный вариант* характеризуется недомоганием, головными болями, ухудшением настроения, снижением концентрации внимания, быстрой утомляемостью, слабостью, потливостью, бессонницей, неприятными ощущениями в области сердца. Несмотря на то, что уровень билирубина повышен, астеновегетативные жалобы выходят на первый план.

Не считая присутствия желтухи, приблизительно 30% пациентов с СЖ не предъявляют никаких жалоб (*желтушный вариант*). Желтуха проявляется иктеричностью склер, слизистых оболочек, легкой желтушностью кожи. Цвет мочи чаще всего не изменен, каловые массы окрашены [19; 2, 10]. Первый эпизод желтухи и другие симптомы заболевания появляются нередко после голодания, переутомления, чрезмерной физической нагрузки, лихорадки, острой респираторной вирусной инфекции, острого аппендицита, перенесенного острого вирусного гепатита, приема различных лекарственных препаратов, однако не всегда можно установить причину дебюта [20].

СЖ часто может быть выявлен случайно во время подготовки к операции или планового обследования путем обнаружения в биохимическом анализе крови непрямой гипербилирубинемии при отсутствии каких-либо других жалоб — *латентный вариант* [18, 19].

При СЖ повышен риск образования желчных камней.

### Постановка диагноза. Дифференциальная диагностика

СЖ можно заподозрить при периодических эпизодах желтухи у подростков или молодых людей при обнаружении мягкой непрямой гипербилирубинемии, отсутствии других признаков поражения паренхимы печени, длительном (не менее 3 лет) анамнезе заболевания [21].

В крови пациентов с СЖ обнаруживается повышение содержания непрямого билирубина. Прямой билирубин обычно в границах нормы или составляет менее 20% от общего билирубина [22]. Уровень непрямого билирубина редко превышает 85 мкмоль/л. В моче иногда выявляется небольшая уробилинурия. Цвет мочи, как правило, не изменен. Такие лабораторные показатели, как аминотрансферазы, гемоглобин при СЖ находятся в пределах нормальных значений.

Существуют диагностические пробы для подтверждения СЖ у взрослых. Проба с голоданием выявляет повышение уровня билирубина в сыворотке крови на фоне полного голодания в течение суток или гипокалорийной диеты в течение 48 ч. Используется проба с фенобарбиталом: прием в дозе 3 мг/кг/сут в течение 5 дней индуцирует конъюгирующие ферменты печени, вызывает

снижение уровня билирубина. Провокационные фармакологические пробы с никотиновой кислотой, рифампициновый тест вызывают увеличение содержания непрямого билирубина [22; 2].

После появления возможности генетического обследования вышеперечисленные пробы отошли на второй план. Однако они используются до настоящего момента.

СЖ — это скорее диагноз исключения. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями со схожей клинической картиной. Следует отличать СЖ от таких заболеваний печени, как гепатит, цирроз, токсическое поражение печени; дифференцировать с гемолитическими заболеваниями, обструкцией желчевыводящих путей, а также с другими наследственными желтухами — синдромом Клиглера–Найра 2-го типа, синдромами Ротора, Дабина–Джонсона [10].

Крайне редко при неясной клинической картине проводится пункционная биопсия печени для исключения другой патологии печени [2].

Для подтверждения диагноза применяется генетическое обследование, основанное на обнаружении полиморфизма гена УГТ 1A1: чаще выявляется (ТА) 7 / (ТА) 7, реже гомозиготный вариант ТА7/ТА6, значительно реже удлинение участка гена до 8 повторов (ТА) 8 [21].

### Лечение

Так как СЖ хроническое состояние, имеющее волнообразное течение, основными рекомендациями будут: соблюдать режим дня и отдыха, избегать ситуаций, провоцирующих обострение у конкретного пациента (голодание, переутомление, эмоциональное перенапряжение, прием некоторых групп лекарственных препаратов, курение, употребление алкоголя, жирной и острой пищи) [2, 10].

При обострениях применяют желчегонные средства (травяные, препараты урсодезоксихолевой кислоты), спазмолитики при болях [23]. Для индукции УГТ 1A1 используют фенотербитал [2].

### Синдром Жильбера и патология верхних отделов ЖКТ

При синдроме Жильбера больные предъявляют множество гастроэнтерологических жалоб. Среди взрослых пациентов у 24% был обнаружен гастродуоденит, у 34% — дисфункция желчного пузыря [24]. По сообщению С. Д. Подымовой, у около ½ больных, наблюдаемых с СЖ, обнаружено повышение кислотности желудочного сока, что, как правило, сочеталось с повышением уровня гемоглобина до 160 г/л [10].

При обследовании детей с СЖ у 86,4% была выявлена патология верхних отделов ЖКТ: дуоденит — 58%, гастрит — 56,8%, эзофагит — 12,5%, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — 2,3%, у 39,7% имелись сфинктерные нарушения

(гастроэзофагеальный, дуоденогастральный рефлюксы) [25]. В другом исследовании отмечается более частое сочетание у детей СЖ и щелочного гастроэзофагеального рефлюкса [26]. Авторы связывают это с нарушением работы желчевыводящих путей и, как следствие, забросом кишечного содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок, а затем в пищевод.

Описан клинический случай сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Баррета, у молодого мужчины с СЖ. В пищеводе были найдены эрозии и кишечная метаплазия эпителия, имели место также хронический неактивный геликобактер-ассоциированный пангастрит, желудочная метаплазия эпителия двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс [27].

Существует мнение, что желтуха, ассоциированная с гипертрофическим пилоростенозом у новорожденных, является ранней манифестацией синдрома Жильбера [28, 29]. Сообщается, что среди детей с гипертрофическим пилоростенозом без желтухи 10,7% имеют генотип (ТА) 7 / (ТА) 7, тогда как в сочетании с желтухой — 43,8% [29].

По результатам данных исследований нельзя четко сказать, что при синдроме Жильбера такие состояния, как гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются чаще, чем в популяции, однако случаи сочетания описаны. Нередко пациенты попадают на прием к гастроэнтерологу или терапевту с жалобами со стороны органов ЖКТ — выявляются, например, гастродуоденит или язвенная болезнь, а СЖ становится случайной находкой и уходит на второй план. Отсюда вопрос: что это — диспепсическая форма СЖ или сочетание его с другой патологией ЖКТ, для которой СЖ является предрасполагающим фактором?

### Синдром Жильбера и состояние печени

Морфологически при СЖ каких-либо признаков диспротеиноза, некроза в печеночных клетках, как правило, нет. Однако многие авторы отмечают увеличение размеров печени при СЖ [10, 21]. Так, по данным С. Д. Подымовой, увеличение размеров печени наблюдалось у 25% больных, у большинства из них она выступала на 1–2 см из-под правого подреберья по среднеключичной линии, в отдельных случаях — на 3–4 см, консистенция ее была мягкая, пальпация безболезненная [10]. Описывая морфологическую картину печени, автор отмечает накопление мелкого золотистого и желтовато-коричневого пигмента — липофусцина. Накопление липофусцина нередко сочетается с мелкокапельной (мелкозернистой) жировой дистрофией. Полагают, что эти капельки жира, образующиеся при распаде клеточных ультраструктур митохондрий, в дальнейшем превращаются в зерна липофусцина [10]. В отличие от хронического гепа-



тита признаков развития соединительной ткани, коллагенизации не выявлено [30].

А. Duseja и соавт., обследуя больных с неалкогольным стеатогепатитом печени, у 7,5% (5 из 67) обнаружили непрямую гипербилирубинемию. Поскольку отсутствовали другие признаки нарушения функции печени, исследователи сделали предположение, что повышение содержания непрямого билирубина может быть следствием ассоциации стеатогепатита с СЖ. Требуется дальнейшего изучения вопрос: увеличивает ли вероятность развития стеатогепатита наличие СЖ. Это особенно интересно в свете того, что у части пациентов с СЖ морфологически в печени определяется мелкокапельная жировая дистрофия [31].

Дебют СЖ после перенесенного острого вирусного гепатита раньше называли постгепатитной гипербилирубинемией. Вирусный гепатит в этих случаях является провоцирующим фактором, выявляющим наследственную желтуху. В исходе гепатита А синдром Жильбера развивается у 1–3% детей; обычно в течение первого года после острого периода болезни. Чаще он возникает у мальчиков в пубертатном периоде. Ведущим клиническим симптомом является нерезко выраженная желтуха за счет умеренного повышения в крови неконъюгированного билирубина (обычно не более 80 мкмоль/л) [32]. Ответ на вопрос, чаще ли люди с синдромом Жильбера болеют желтушной формой гепатита А, в доступной литературе мы не встретили.

В то же время СЖ не является противопоказанием к донорству печени. Т. Demirbas и соавт. описывают успешные трансплантации левой доли печени от живых доноров с СЖ. Функция трансплантата у реципиента была удовлетворительная. Уровень билирубина у доноров и реципиентов был в пределах от 17,1 до 51,3 ммоль/л [33]. S. Kathemann и соавт. сообщают о 106 случаях трансплантации печени у детей, после операций у реципиентов отмечалось повышение содержания билирубина до 34 ммоль/л, преимущественно за счет непрямого. В исследованных ДНК биоптатов печени была обнаружена мутация, характерная для СЖ [34].

Для пациентов с СЖ характерно снижение детоксикационной функции печени. В то время как пациенты имеют сниженную активность УГТ 1А1, некоторые из них демонстрируют еще и нарушение транспорта органических анионов. У  $2/3$  больных с СЖ определяется нарушение поглотительной способности гепатоцитов, у половины страдает экскреторная функция печеночных клеток [25]. В настоящее время не известен механизм, из-за которого у пациентов с СЖ происходит уменьшение захвата и выведения органических анионов. Доказано, что уменьшение клиренса органических анионов не связано со снижением активности УГТ 1А1 в печени [35].

Уменьшение активности УГТ 1А1 и нарушение транспорта органических анионов приводит к снижению детоксикационных свойств печени в отношении различных эндогенных и экзогенных веществ, в том числе лекарственных средств. У больных с СЖ имеется риск развития нежелательных побочных эффектов при приеме различных препаратов — гемфиброзила, иринотекана, симвостатина, бупренорфина, кетотифена, парацетамола, сульфаниламидов, атазанавира и др. [17]. Одни лекарственные средства, такие как гемфиброзил и ингибиторы вирусных протеаз (атазанавир и индинавир) могут быть провокаторами для эпизодов желтухи, так как тормозят активность УГТ 1А1 [17]. Другие из-за снижения активности УГТ 1А1 подвергаются метаболизму иными, альтернативными, путями с образованием токсичных метаболитов. В частности, при использовании парацетамола (ацетаминофена) отмечается потенциальный риск гепатотоксичности. Сниженный метаболизм парацетамола был показан у части пациентов с СЖ, однако не выявлено случаев его токсичности после применения терапевтических доз [36].

У больных с СЖ при приеме статинов в комбинации с гемфибрилолом существует повышенный риск возникновения миозита [17].

Иринотекан используется для лечения метастатического колоректального рака и других солидных опухолей. Препарат имеет узкое терапевтическое окно и вызывает различные побочные эффекты, такие как миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения) и диарея, наблюдаемые у 29–44% пациентов. Часто эти побочные эффекты требуют прекращения лечения или снижения дозы [37]. Токсическое действие иринотекана часто проявляется у больных с синдромом Жильбера. Однако наличие СЖ не всегда ведет к появлению осложнений. Наиболее высока вероятность нежелательных реакций при сопутствующем дефекте в гене родственного фермента УГТ 1А7, снижающего его экспрессию [17].

В доступной литературе связи между заболеваниями поджелудочной железы и СЖ нами не найдено.

### **Синдром Жильбера, нарушение состава желчи, патология желчевыводящих путей**

Патологию желчевыводящих путей мы решили рассмотреть отдельно, хотя она напрямую связана с нарушением работы печени, т. е. нарушением ее функций по желчеобразованию.

За последние 10 лет выявлена связь между СЖ и заболеваниями желчевыводящих путей. Так, у носителей полиморфизма (ТА) 7 повышена вероятность образования желчных камней, особенно среди мужчин [38, 39]. S. Kitsiou-Tzeli и соавт. на выборке из 30 детей с холелитиазом показали значимое увеличение у них носителей генотипа

ТА7/ТА7—36,7% в сравнении со здоровыми детьми — 15% [40].

Повышен риск образования желчных камней у пациентов с сочетанием СЖ и заболеваниями, проявляющимися хроническим гемолизом — врожденным сфероцитозом,  $\beta$ -талассемией, серповидно-клеточной анемией. N. Radlović и соавт. описали случай сочетания желчнокаменной болезни, синдрома Жильбера и компенсированного элипсоцитоза с нормальным гемоглобином у 15-летнего подростка. Конкременты, извлеченные из желчного пузыря, были пигментными (билирубиновыми). Авторы заключили, что синдром Жильбера — важный камнеобразующий фактор билиарного калькулеза у пациентов с хроническими гемолитическими состояниями [41].

У больных муковисцидозом и одновременно носителей мутации (ТА) 7 также был выявлен повышенный риск образования желчных камней [42].

Эпштейн—Барр вирусная инфекция крайне редко сочетается с острым *некалькулезным холециститом* (АКХ) у детей. В литературе описаны 4 случая. Из них, по крайней мере, 2 сочетались с СЖ. Вероятно, СЖ в данных случаях играет роль в патогенезе АКХ [43].

При изучении функционального состояния желчного пузыря и сфинктера Одди у 88% обследованных с СЖ имела место дискинезия желчевыводящих путей с преобладанием гипомоторной функции желчного пузыря [23].

Было показано, что непрямым билирубин играет ключевую роль в образовании желчных камней, являясь основным компонентом пигментных камней, а также ядром для формирования конкрементов смешанного состава. Как было отмечено выше, моноглокуронид, количество которого в желчи увеличено при СЖ, растворим в воде значительно хуже, чем диглокуронид, — это также ухудшает реологические свойства желчи [44]. В другом исследовании у 96% пациентов с синдромом Жильбера выявлено снижение содержания холевой кислоты в желчи, что тоже свидетельствует о нарушении формирования желчной мицеллы и ведет к повышению литогенности желчи [23].

Вышесказанное позволяет отнести больных с СЖ в группу риска по развитию холелитиаза и других заболеваний желчевыводящих путей.

### **Синдром Жильбера и заболевания нижних отделов ЖКТ**

Наряду с такими диспепсическими симптомами, как тошнота, отрыжка, боли в верхних отделах живота, пациенты с СЖ нередко жалуются на запоры, поносы, метеоризм. У некоторых больных периоды ухудшения состояния начинаются с гастроинтестинальных кризов и появления диареи [29].

P. Lee и соавт. описали случай гиперсеротонинемии у пациента с СЖ. Больной жаловался на

потливость по ночам, дискомфорт в животе, периодическую диарею. Карциноидная опухоль была исключена. Авторы предположили, что у пациента имеет место сопутствующий дефект фермента УГТ 1А6, который участвует в метаболизме и элиминации серотонина. Так как наследование родственных изоферментов УГТ 1А1 и УГТ 1А6 сцепленное, высказано мнение, что синдром диареи и другие расстройства функции толстой кишки связаны с дополнительной мутацией, снижающей активность УГТ 1А6, что приводит к увеличению уровня серотонина в крови [45].

А. И. Шатихин и соавт. отмечают особенности психической сферы у пациентов с СЖ, в том числе наличие тревожности. Авторы объяснили это следствием воздействия на гипоталамус повышенного уровня непрямого билирубина. Известно, что для синдрома диареи, описанного при СЖ, не найдено морфологического субстрата. Очевидно, он также может быть следствием повышенной тревожности и трактоваться как синдром раздраженного кишечника [46].

На развитие сочетанной патологии ЖКТ может влиять и сниженная активность УГТ 1А1 в кишечнике, где этот фермент также был найден. Возможно, у больных с СЖ имеется сниженный метаболизм нейромедиаторов, отвечающий за моторику кишечника, констатируется также сниженная активность в отношении вредных экзо- и эндогенных веществ, повреждающих слизистую ЖКТ [16].

При СЖ описаны сопутствующие дефекты других изоферментов УГТ 1А, что тоже может вносить вклад в развитие сочетанной патологии [17].

Основные сведения по сочетанию СЖ и другой патологии ЖКТ сведены в таблицу.

С другой стороны, в литературе появились сообщения о снижении риска колоректального рака у людей с повышенным непрямым билирубином. Доказано, что непрямым билирубин стимулирует апоптоз клеток колоректального рака *in vitro* [47]. Вопрос о связи онкологических заболеваний и СЖ еще предстоит изучить.

Как было установлено в недавнем исследовании, гомозиготность по (ТА) 7 уменьшает вероятность развития болезни Крона. Наиболее вероятно, это происходит из-за антиоксидантной активности умеренно повышенного уровня непрямого билирубина [48].

Получены данные о замедлении развития атеросклероза у людей с синдромом Жильбера, что объясняется также антиоксидантными свойствами непрямого билирубина [49]. Исследования последних 10 лет показали, что у пациентов с СЖ сердечно-сосудистая заболеваемость ниже, чем в популяции [50, 51]. Правда, механизм этого феномена точно не изучен. Обнаружено, что в крови больных с СЖ значимо снижены уровни некоторых факторов риска развития атеросклероза

## Сочетание СЖ с различными заболеваниями ЖКТ

Отделы ЖКТ	Заболевания	Источник
Ротовая полость, ротоглотка	Нет данных	—
Пищевод	Рефлюкс-эзофагит*	25
	Пищевод Баррета*	27
	Щелочной рефлюкс**	26
Желудок	Гастрит*	24, 25
	Желтуха при пилоростенозе у новорожденных**	28
Двенадцатиперстная кишка	Дуоденит*, язвенная болезнь*, дуоденогастральный рефлюкс*	24, 25
Печень	Стеатогепатит*	31
	Увеличение размеров печени*	10
	Развитие побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов*	36, 37
	Снижение детоксикационной функции печени*	37
Желчевыводящие пути	Желчнокаменная болезнь**	38–40
	Дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди*	23
Поджелудочная железа	Нет данных	—
Нижние отделы ЖКТ	Синдром диареи, запоры, метеоризм*	10, 21, 45

\* Описаны сочетания с СЖ.

\*\* Данные заболевания встречаются чаще, чем в контрольной группе.

за [52]. Выявлена также протективная роль непрямого билирубина при сахарном диабете в отношении развития микроангиопатии [51].

### Причины сочетания СЖ с заболеваниями ЖКТ

Больные с СЖ нередко жалуются на боли в животе, диспепсию, нарушение стула. Согласно данным литературы, наиболее часто имеется сочетание СЖ с заболеваниями двенадцатиперстной кишки, желудка, пищевода. Показано также, что больные с СЖ чаще подвержены заболеваниям желчевыводящих путей, чем в популяции. Жалобы со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, как правило, имеют функциональный характер.

По нашему мнению и исходя из сведений литературы, существуют три основные причины данной сочетанной патологии:

1. *Эмбриогенетическое сродство и функциональная связь между печенью и верхними отделами ЖКТ* [53]. Отсюда нарушение функции печени отражается, в первую очередь, на желчевыводящих путях, двенадцатиперстной кишке, желудке и пищеводе и в меньшей степени на нижних отделах ЖКТ (тощей, подвздошной, толстой

кишке), поджелудочной железе, ротовой полости и глотке.

2. *Нарушение образования желчи.* Изменение желчного состава вызывает нарушение реологических свойств желчи и ее функции. Нарушение функции желчи, в свою очередь, не только ведет к повышению риска развития заболеваний желчевыводящих путей, но и может неблагоприятно сказываться на работе других отделов желудочно-кишечного тракта.

3. *Снижение детоксикационной функции печени в отношении биотрансформации билирубина и других эндогенных и широкого спектра экзогенных веществ.* Этим объясняются развитие нежелательных реакций на различные вещества, в том числе на лекарственные препараты, а также снижение устойчивости к вредным факторам окружающей среды.

### Заключение

Анализ данных литературы позволяет считать, что СЖ имеет признаки мультифакториального заболевания, и больные с этим синдромом нуждаются в тщательном обследовании для выявления всех клинических форм.

#### Список литературы

1. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Semaine Medicale* 1906; 21:241-5.

2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. М: ГЭОТАР-Медиа, 1999.  
2. Sherlok SH., Duli G. Liver diseases and biliary tracts / English Transl. M: GEOTAR-Media, 1999.

3. *Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al.* The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1171-5.
4. *Shorbagi AI, Hascelik G, Haznedaroglu IC.* Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci* 2008; 335:115-9.
5. *Biondi ML, Turri O, Dilillo D, et al.* Contribution of the TATA-Box genotype (Gilbert's syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population. *Clin Chem* 1999; 45 (6):897-8.
6. *Horsfall LJ, Zeitlyn D, Tarekegn A, et al.* Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann Human Genetics* 2010; 75:236-46.
7. *Balram C, Sabapathy K, Fei G, Khoo KS, Lee EJ.* Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase in Asians: UGT1A1\*28 is a common allele in Indians. *Pharmacogenetics* 2002; 12:81-3.
8. *Ando Y, Chida M, Nakayama K, Saka H, Kamataki T.* The UGT1A1\*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998; 8:357-60.
9. *Strassburg CP, Kalthoff S, Ehmer U.* Variability and function of family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A). *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45 (6):485-530.
10. *Подымова С.Д.* Болезни печени: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
10. *Podymova S.D.* Liver diseases: Manual for doctors. M.: Medicine, 1998.
11. *Muraca M, Fevery J.* Influence of sex and sex steroids on bilirubin-uridinediphosphate glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology* 1984; 87:308.
12. *Ritter JK, Crawford JM, Owens IS.* Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. *J Biol Chem* 1991; 266:1043-7.
13. *Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, et al.* Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 1994; 269:17960-4.
14. *Zhang D, Chando NJ, Everett DW, et al.* *In vitro* inhibition of UDPglucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of the property to *in vivo* bilirubin glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 2005; 33 (11):1729-39.
15. *Герок В., Блум Х.Е.* Заболевания печени и желчевыведительной системы / Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
15. *Gerok V., Blum H.E.* Liver and biliary disease systems / Germ. Transl. M.: MEDpress-inform, 2009.
16. *Strassburg CP, Nguyen N, Mannss MP, Tukey RH.* UDP-glucuronosyltransferase activity in human liver and colon. *Gastroenterology* 1999; 116:149-60.
17. *Strassburg CP.* Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metabolism Reviews* 2010; 42 (1):168-81.
18. *Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
18. *Shulyatyev I.S.* Gilbert's syndrome: clinical presentation, diagnostics, functional liver state (clinical and genetic study): Author's abstract MD degree thesis. M., 2005.
19. *Powell LW, Hemingway E, Billing BH, et al.* Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a study of 42 families. *N Engl J Med* 1967; 277:1108.
20. *Felsher BF, Rickard D, Redeker AG.* The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1970; 283:170-2.
21. *Захарова И.Н., Пыков М.И., Калоева З.В. и др.* Апостериорная ценность клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера у детей. *Педиатр фармакол* 2011; 8 (4):101-5.
21. *Zakharova I.N., Pykov M.I., Kaloyeva Z.V., et al.* Experience-based value of clinical and laboratory manifestations of Gilbert's syndrome in pediatrics. *Pediatr farmakol* 2011; 8(4):101-5.
22. *Sieg A, Stiehl A, Raedsch R, Ullrich D, et al.* Gilbert's syndrome: diagnosis by typical serum bilirubin pattern. *Clinica Chimica Acta* 1986; 154:41-7.
23. *Коновалова М.А.* Состояние желчевыведительной системы у больных с синдромом Жильбера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
23. *Konovlova M.A.* Biliary system state in patients with Gilbert's syndrome: Author's abstract MD degree thesis. M., 1999.
24. *Ильченко Л.Ю., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование. *Тер арх* 2006; 2:48-52.
24. *Il'chenko L.Yu., Drozdov V.N. Shulyatyev I.S.* Gilbert's syndrome: clinical and genetic investigation. *Ter arkh* 2006; 2:48-52.
25. *Брагин А.И.* Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдром Жильбера): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.
25. *Bragin A.I.* State of the upper gut and hepatobiliary system in children with benign hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): Author's abstract MD degree thesis. M., 1993.
26. *Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С.* Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей. *Рос вестн перинатологии и педиатрии: (Вопросы охраны материнства и детства): науч-практ рецензируемый журн* 2006; 51 (3):25-9.
26. *Ivanova I.I., Gnusayev S.F., Apenchenko Yu.S.* Clinical and pathogenic characteristics of gastroesophageal refluxes at children. *Ros vestn perinatologii i pediatrii: (Issues of maternity and childhood protection): scientific and practical reviewed journal* 2006; 51(3):25-9.
27. *Соловьева Г.А., Яковенко В.А., Курик Е.Г.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета в клинической практике. *Сучасна Гастроентерологія* 2009; 2 (46):88-95.
27. *Solov'yeva G.A., Yakovenko V.A., Kurik E.G.* Gastroesophageal reflux disease and Barret's esophagus in clinical practice. *Suchasna Gastroenterologiya* 2009; 2(46):88-95.
28. *Liu Hua, Dongping Shi, Bishop PR, Gosche J, May WL, Nowicki MJ.* The role of UGT1A1\*28 mutation in jaundiced infants with hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Res* 2005; 58:881-4.
29. *Кондрикова Е.В., Ботвиньев О.К., Разумовская И.Н., Цилинская О.В.* Врожденный гипертрофический пилоростеноз и затянувшаяся гипербилирубинемия: Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2007:128-9.
29. *Kondrikova E.V., Botvin'yev O.K., Razumovskaya I.N., Tsilinskaya O.V.* Congenital hypertrophic pyloric stenosis and the sustained hyperbilirubinemia: Abstracts of XIV Congress of pediatric gastroenterologists of Russia «Actual issues of pediatric abdominal pathology». M., 2007:128-9.
30. *Подымова С.Д.* Пигментные гепатозы: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. - М., 1995. - Т. 2. - С. 126-32.
30. *Podymova S.D.* Pigmentary hepatoses: Manual in gastroenterology / ed.: F.I. Komarov, A.L. Grebenev. - M., 1995. - Vol. 2. - P. 126-132.
31. *Duseja A, Das A, Das R, Dhiman RK, Chawla Y, Bhansali A.* Unconjugated hyperbilirubinemia in nonalcoholic steatohepatitis - is it Gilbert's syndrome? *Trop Gastroenterol* 2005; 26(3):123-5.
32. *Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г., Филянская Е.Г., Джгаркава И.З.* Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей. *Педиатр фармакол* 2009; 6(3):7-12.
32. *Botvinyeva V.V., Namazova-Baranova L.S., Gayvoron-skaya A.G., Filyanskaya E.G., Dzhgarkava I.Z.* Clinical course, remote consequences and outcomes of hepatitis A in children. *Pediatr farmakol* 2009; 6(3):7-12.

33. Demirbas T, Piskin T, Dayangac M, Yaprak O, Akyildiz M, Tokat Y, Yuzer Y. Right-lobe liver transplant from donors with Gilbert syndrome. *Exp Clin Transplant* 2012; 10(1):39-42.
34. Kathemann S, Lainka E, Baba HA, Hoyer PF, Gerner P. Gilbert's syndrome - a frequent cause of unconjugated hyperbilirubinemia in children after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2012; 16(2):201-4.
35. Cobelli C, Ruggeri A, Toffolo G, et al. BSP vs bilirubin kinetics in Gilbert's syndrome. In: Okolicsanyi L. ed. *Familial hyperbilirubinemia* 1981:121.
36. Esteban A, Pérez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1999; 24 (1):9-13.
37. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008; 9 (6):703-15.
38. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology* 2010; 139 (6):1942-51.
39. Tsezou A, Tzetis M, Giannatou E, et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13(1):143-6.
40. Kitsiou-Tzeli S, Kanavakis E, Tzetis M, et al. Gilbert's syndrome as a predisposing factor for idiopathic cholelithiasis in children. *Haematologica* 2003; 88:1193-4.
41. Radlović N, Ristić D, Brdar R. Association of hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome as the cause of biliary calculosis: case report. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2011; 139(5-6):386-9.
42. Wasmuth HE, Keppeler H, Herrmann U, et al. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis. *Hepatology* 2006; 43(4):738-41.
43. Attilakos A, Prassouli A, Hadjigeorgiou G, et al. Acute acalculous cholecystitis in children with Epstein-Barr virus infection: a role for Gilbert's syndrome? *Int J Infect Dis* 2009; 13 (4):161-4.
44. Dutt MK, Murphy GM, Thompson RP, et al. Unconjugated bilirubin in human bile: the nucleating factor in cholesterol cholelithiasis? *J Clin Pathol* 2003; 56:596-8.
45. Lee P, Jones G, Seibel MJ. Dual polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: a novel mechanism for hyperserotoninaemia in Gilbert's syndrome mimicking carcinoid syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(4):337-40.
46. Шатахин А.И., Куликовский В.В. Психофизиологические нарушения у больных с синдромом неконъюгированной гипербилирубинемии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1997; 7(5):303-4.
46. Shatikhin A.I., Kulikovskiy V.V. Psychophysiological disorders in patients with unconjugated hyperbilirubinemia syndrome. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 1997; 7(5):303-4.
47. Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: Effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004; 40(4):827-35.
48. De Vries HS, Te Morsche RH, Jenniskens K, Peters WH, de Jong DJ. A functional polymorphism in UGT1A1 related to hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (5):597-602.
49. Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, et al. Gilbert's syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160(2):449-56.
50. Lin J-P, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, et al. Association between the UGT1A1\*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 114:1476-81.
51. Maeda Y, Inoguchi T. Oxidative stress. *Nihon Rinsho* 2010; 68(5):814-8.
52. Bulmera AC, Blanchfield JT, Toth I, et al. Improved resistance to serum oxidation in Gilbert's syndrome: A mechanism for cardiovascular protection. *Atherosclerosis* 2008; 199:390-6.
53. Голыченков В.А., Иванов Е.А. Эмбриология. М.: «Академия», 2004.
53. Golichenkov V.A., Ivanov E.A. Embriologiya. M.: «Academy», 2004.

# Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в материалах Всемирного гастроэнтерологического конгресса (Шанхай, 2013)

В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

## Discussion of gastroesophageal reflux disease issue in World gastroenterological congress abstracts (Shanghai, 2013)

V. O. Kaybysheva, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Цель обзора.** Осветить наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), представленные в материалах Всемирного гастроэнтерологического конгресса (Китай, 2013 г.).

**Основные положения.** Наибольшее внимания заслуживают следующие тенденции и достижения: широкое внедрение в последние годы новых методов диагностики ГЭРБ, таких как pH-импедансометрия и манометрия высокого разрешения, разработка нового метода неинвазивной диагностики ГЭРБ на этапе первичного звена – опросника GERD Q, оптимизация терапии ГЭРБ и ее осложнений.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, pH-импедансометрия, манометрия высокого разрешения, опросник GERD Q.

**The aim of review.** To demonstrate most pressing issues of diagnostics and treatment of *gastroesophageal reflux disease* (GERD), presented in abstracts of the World gastroenterological congress (China, 2013).

**Key points.** Following tendencies and advances deserve the highest attention: wide introduction of new diagnostics methods of GERD in the last years, e.g.: pH-impedance measurement and high resolution manometry, development of new method of non-invasive GERD diagnostics at primary healthcare stage - GERD Q questionnaire, optimization of GERD treatment and its complications.

**Key words:** GERD, pH-impedance measurement, high resolution manometry, GERD Q questionnaire.

**Кайбышева Валерия Олеговна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: [valeriakai@mail.ru](mailto:valeriakai@mail.ru); 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Kaybysheva Valeriya O** – post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: [valeriakai@mail.ru](mailto:valeriakai@mail.ru); 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Трухманов Александр Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: [gastro@orc.ru](mailto:gastro@orc.ru); 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Trukhmanov Alexander S** – MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: [gastro@orc.ru](mailto:gastro@orc.ru); 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

С 21 по 24 сентября 2013 г. в Шанхае проходил Всемирный гастроэнтерологический конгресс, совмещенный с Азиатско-Тихоокеанской гастроэнтерологической неделей. Обсуждению вопросов этиологии и патогенеза, современным высокотехнологичным методам диагностики и оптимизации лечения заболеваний органов пищеварения были посвящены устные и постерные доклады, авторами которых были как ведущие ученые, так и молодые исследователи.

В ряду рассматриваемых в ходе конгресса вопросов важное место занимала проблема *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Интерес ученых к изучению данной проблемы не случаен: за последние десятилетия гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь стала одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний, значительно влияющим на качество жизни пациентов, снижающим их повседневную активность. Кроме того, прогрессирование ГЭРБ нередко ведет к возникновению тяжелых осложнений, таких как язвы и стриктуры пищевода, кровотечения, метаплазия и дисплазия эпителия, которые, в свою очередь, являются значимыми факторами риска развития аденокарциномы [1].

Современные методы диагностики ГЭРБ — *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), рН-импедансометрия — являются высокоинформативными и чувствительными, но не применимы для рутинного обследования всех пациентов, страдающих изжогой. Чрезвычайно высокая распространенность симптомов ГЭРБ диктует необходимость разработки неинвазивных методов скрининговой диагностики болезни среди лиц, страдающих изжогой [2].

Вопросы терапии ГЭРБ также остаются до конца не решенными в связи с большой долей больных, резистентных к антисекреторным препаратам. Так, несмотря на то, что в клинических исследованиях *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов, количество больных ГЭРБ с каждым годом продолжает увеличиваться, растет и число осложнений [3].

Многие доклады Всемирного гастроэнтерологического конгресса были посвящены эпидемиологическим аспектам ГЭРБ, влиянию факторов внешней среды на ее развитие, профилактике развития заболевания.

Так, D. C. Sudipta и соавт. [4] изучали распространенность ГЭРБ в Индии среди 6639 сельских и городских жителей. Согласно полученным данным, характерные пищеводные жалобы предъявляли 13,6% населения, причем 24,2% из них отмечали практически ежедневную изжогу, а 19,1% обследуемых в связи с имеющимися симптомами

вынуждены были регулярно принимать лекарственные препараты. В этой работе были также изучены факторы риска развития ГЭРБ в среди населения Индии: возраст, пол, масса тела, социальный-экономический статус, место проживания (город, сельская местность), употребление алкоголя и табакокурение, наличие сахарного диабета. По результатам исследования, ГЭРБ достоверно чаще страдали горожане, лица в возрасте старше 40 лет, с абдоминальным ожирением, употребляющие алкоголь.

Сходное исследование было проведено I. Chirila и соавт. [5] среди населения города Яссы в Румынии. Используя опросник для диагностики ГЭРБ *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS), удалось показать, что 31,1% городских жителей страдает ГЭРБ. Причем у лиц старше 50 лет болезнь диагностировалась чаще (37,4%), так же как и в группе страдающих избыточной массой тела и ожирением (41,1%).

В докладе наших соотечественников В. В. Цуканова и соавт. [6] сообщалось о распространенности пищевода Баррета среди представителей монголоидной и европеоидной рас Сибири по результатам крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Республиках Тыва, Хакасия и на полуострове Таймыр (Красноярский край). В исследование было включено 14270 лиц европеоидной расы, 572 тувинцев, 1489 хакасов, которым проводилась ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода и дальнейшим морфологическим исследованием биоптатов. Было показано, что распространенность пищевода Баррета среди европеоидов, проживающих в Сибири, составляет 1,5%, среди тувинцев — 4,4%, среди хакасов — 2,9%. Важно, что изучавшиеся показатели были выше у мужчин вне зависимости от этнической принадлежности.

Доклад В. О. Кайбышевой и соавт. [7] был посвящен возможностям неинвазивной диагностики ГЭРБ с помощью нового международного опросника GERD Q в российской практике.

В исследование, проведенное в России под руководством академика РАН В. Т. Ивашкина, члена-корреспондента РАН И. В. Маева, профессора А. С. Трухманова, было включено 150 больных ГЭРБ, самостоятельно заполнявших новый опросник GERD Q, состоящий из 6 вопросов (диагноз ГЭРБ устанавливался при сумме баллов 8 и более), в дальнейшем пациентам проводились ЭГДС и рН-метрия пищевода. При сопоставлении данных опросника и инструментальных исследований удалось показать, что чувствительность опросника GERD Q составляет 65,4%, а специфичность — 91,7%. По результатам исследования был сделан вывод, что достаточно высокие чувствительность и специфичность опросника дают возможность врачам-терапевтам на этапе первичного звена своевременно устанавливать

диагноз и назначать адекватное лечение без необходимости применения инструментальных методов исследования (ЭГДС, рН-метрии) у каждого пациента с симптомами ГЭРБ.

Примером внедрения в клинику нового опросника GERD Q стало исследование M. Sandu и соавт. [8], которое включало 105 пациентов клиники пульмонологии, страдавших бронхиальной астмой, *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ), раком легкого, бронхоэктатической болезнью, туберкулезом, пневмонией и трахеобронхитом. Всем пациентам было проведено анкетирование опросником GERD Q, диагноз ГЭРБ устанавливался при сумме баллов 8 и более. По результатам анкетирования ГЭРБ была выявлена у 43 (40,9%) из 105 пациентов, страдавших заболеваниями органов дыхания. Что касается отдельных нозологических форм, то ГЭРБ была диагностирована почти у половины больных бронхиальной астмой (45%), у 15 из 36 пациентов с ХОБЛ (41,6%), у 1 из 6 больных раком легкого, у 4 из 5 больных бронхоэктатической болезнью, у 2 из 6 больных туберкулезом легких, у 2 из 7 пациентов с пневмонией, у 1 из 5 с трахеобронхитом. Авторы сделали вывод, что заболевания верхних и нижних дыхательных путей нередко протекают на фоне сопутствующей ГЭРБ, которая особенно часто выявляется при бронхиальной астме, ХОБЛ и бронхоэктазах.

В работе O. Varboi и соавт [9] были описаны случаи диагностики ГЭРБ у 24 пациентов, в том числе у страдавших бронхиальной астмой (6 человек), ларингитом (17 человек), некардиальной болью в грудной клетке (1 человек). Лица, включенные в исследование, находились в пульмонологических, оториноларингологических или кардиологических отделениях стационаров в связи с основным заболеванием и одновременно имели характерные симптомы ГЭРБ — изжогу и/или регургитацию. У всех пациентов была установлена ГЭРБ с помощью следующих методов: ЭГДС (45,83%), рН-импедансометрия пищевода (16,66%), диагностический тест с ИПП (37,51%). Авторы сделали вывод, что ГЭРБ часто манифестирует внепищеводными симптомами, в связи с чем всем пациентам с бронхиальной астмой, дисфонией, хроническим кашлем, хроническим фарингитом необходима консультация гастроэнтеролога для исключения ГЭРБ.

В докладе Xuan Jiang [10] было показано, что ГЭРБ нередко сочетается с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК) и другими функциональными заболеваниями *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Так, 25,2% пациентов с ГЭРБ страдали вздутием живота, 14% — хроническим запором, у 10,3% был установлен диагноз СРК, у 7,5% — функциональный запор.

Большое количество работ было посвящено современным высокочувствительным мето-

дам инструментальной диагностики ГЭРБ, таким как рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения.

В докладе Zhou Liya и соавт. [11] продемонстрированы преимущества рН-импедансометрии над традиционной рН-метрией пищевода в диагностике ГЭРБ. Среди 667 пациентов, включенных в исследование, при проведении ЭГДС и рН-импедансометрии ГЭРБ была установлена в 352 случаях. Интересно, что у больных рефлюкс-эзофагитом рН-импедансометрия позволила выявить большее число не только кислых, но и щелочных рефлюксов по сравнению со здоровыми лицами. Число же слабокислых рефлюксов у больных ГЭРБ и у здоровых достоверно не различалось. Авторы пришли к заключению, что чувствительность рН-импедансометрии в диагностике рефлюксов превышает таковую при использовании традиционной рН-метрии на 20%.

Yinan Shi и соавт. [12] представили результаты изучения двигательной функции пищевода и *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) с помощью манометрии высокого разрешения у 96 пациентов с ГЭРБ, 59 из которых страдали *неэрозивной формой заболевания* (НЭРБ). Было обнаружено, что при ГЭРБ наблюдается снижение DCI-суммарной интенсивности сокращения грудного отдела пищевода и уменьшение пищевода клиренса по сравнению с группой контроля как для жидких, так и для вязких глотков. Причем у пациентов с НЭРБ отмечается меньшее снижение суммарной интенсивности сокращения грудного отдела пищевода, чем у страдающих эрозивным рефлюкс-эзофагитом. Кроме снижения суммарной интенсивности сокращения (соответственно  $1078,5 \pm 697$  и  $950 \pm 616$  мм рт. ст.·с·см) у лиц с ГЭРБ наблюдалось уменьшение скорости движения зоны повышенного давления (CFV): для вязких глотков по сравнению с жидкими она составила  $4,8 \pm 1,5$  и  $4,4 \pm 1,4$  см/с.

Таким образом, было установлено, что при ГЭРБ отмечается снижение показателей манометрии высокого разрешения, характеризующих силу и скорость перистальтической волны, особенно в отношении вязких глотков.

В докладе F. Dai и соавт. [13] были продемонстрированы результаты рН-импедансометрии и манометрии пищевода у пациентов с НЭРБ и функциональной изжогой. В исследование было включено 132 пациента, страдавших изжогой, у которых по данным ЭГДС не обнаруживались изменения слизистой пищевода, и 32 здоровых добровольца. Всем пациентам проводилась рН-импедансометрия с оценкой SAP (вероятность ассоциации симптома с рефлюксом), по результатам которой были выделены группы больных с НЭРБ (рН-метрия — патологические рефлюксы) — 48 человек (36%), с гиперсенситивным пищеводом (рН-метрия — норма, SAP — поло-



жителей) — 51 человек (39%), с функциональной изжогой (рН-метрия — норма, SAP — отрицателен) — 33 человека (25%). Было показано, что пациенты с НЭРБ имели значительно большее время экспозиции кислоты в пищеводе по сравнению с пациентами с функциональной изжогой, гиперсенситивным пищеводом и группой контроля. Кроме того, при манометрическом исследовании тонуса НПС обнаружилось, что больные НЭРБ по сравнению с пациентами с функциональной изжогой имели более низкие значения давления покоя НПС ( $16,5 \pm 4,8$  и  $26,3 \pm 5,7$  мм рт. ст. соответственно).

В ряду рассматриваемых в ходе конгресса проблем значительное внимание уделялось вопросам терапии ГЭРБ.

Крупное мультицентровое исследование по оценке эффективности применения ИПП у 400 больных с симптомами ГЭРБ, находившихся на лечении в 39 госпиталях, было проведено в Таиланде [14]. Согласно полученным результатам, только 32% пациентов принимали ИПП однократно, большинство же принимали их 2 и более раз в день, а также были вынуждены использовать дополнительные лекарственные препараты для купирования имевшихся симптомов. Около 87% больных продолжали предъявлять те или иные жалобы несмотря на прием ИПП, причем если 70% пациентов сообщали о некотором улучшении самочувствия, то 17% совсем не отмечали ожидаемого эффекта, а 38% больных жаловались на появление клинических симптомов в ночное время.

Известно, что резистентность к ИПП наиболее распространена среди больных НЭРБ. Yipin Shi и соавт. [15], используя 24-часовую рН-импедансометрию и манометрию высокого разрешения, попытались выделить независимые предикторы возможного отсутствия ответа на терапию антисекреторными препаратами. В исследование было включено 117 человек с жалобами на изжогу и регургитацию, у которых при проведении ЭГДС не было обнаружено изменений слизистой оболочки пищевода. Для купирования имевшихся жалоб им был назначен эзомепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. Резистентными к терапии считали больных, продолжавших испытывать прежние симптомы более 1 раза в день в течение прошедшей недели. Данному критерию соответствовали 44 пациента.

При анализе клинических и инструментальных данных у лиц, резистентных к антисекреторной терапии, было показано, что больные НЭРБ чаще страдали функциональной диспепсией, чем пациенты, отвечающие на терапию ИПП. По результатам манометрии высокого разрешения, у «резистентных» больных в одной трети случаев отмечалось увеличение длины пищеводно-желудочного перехода, по данным рН-импедансометрии у них

чаще всего отсутствовала связь имевшихся жалоб с эпизодами рефлюксов (отрицательный индекс симптома).

Таким образом, было установлено, что предикторами неэффективности терапии с использованием ИПП могут считаться отрицательный индекс симптома при рН-импедансометрии (функциональная изжога), удлинение пищеводно-желудочного соединения, выявляемое при манометрии.

Eun Hye Kim и соавт. [16] использовали 24-часовую рН-импедансометрию пищевода у пациентов с рефрактерной ГЭРБ для определения возможности преодоления резистентности к ИПП путем замены одного препарата из этой группы на другой или за счет удвоения дозы. В исследование было включено 45 пациентов, у которых несмотря на прием ИПП сохранялись жалобы. Всем больным перед включением в исследование была проведена смена принимаемого препарата либо удвоена доза. Для определения эффективности новой схемы терапии оценивалась частота симптомов (изжоги и регургитации): появление изжоги 2 и менее раз в неделю расценивалось как положительный ответ на лечение, 3 и более раз — как его отсутствие. По результатам исследования было показано, что удвоение дозы ИПП или смена препарата на другой не повышали эффективность терапии у пациентов, не ответивших на стандартную дозу препарата.

С помощью рН-импедансометрии было установлено, что лица, резистентные к терапии ИПП, имели меньшее количество кислых рефлюксов по сравнению с группой контроля (4,4 и 19,3 соответственно), однако большее количество слабокислых рефлюксов (28 и 21,7). Вывод из выполненной работы звучал следующим образом: ИПП не влияют на число желудочно-пищеводных рефлюксов, а только снижают агрессивность и объем забрасываемого в пищевод рефлюктата, в связи с чем терапия у пациентов с рефрактерной ГЭРБ должна быть нацелена на «борьбу» с рефлюксами как таковыми.

Полученные данные еще раз подтверждают, что в основе патогенеза ГЭРБ лежат двигательные нарушения со стороны НПС, такие как снижение его тонуса и увеличение числа преходящих расслаблений, которые продолжают сохраняться несмотря на терапию антисекреторными препаратами.

По сей день не совсем ясным остается механизм возникновения изжоги у лиц со слабокислым характером рефлюктата. Изучению этой проблемы было посвящено исследование K. Wang и соавт. [17], которые попытались объяснить возникновение симптомов у больных НЭРБ изменениями в слизистой оболочке пищевода, выявляемыми на микроскопическом уровне. В ходе исследования пациентам, страдавшим изжогой, проводились ЭГДС и рН-импедансометрия пище-

вода, по результатам которых были выделены следующие сравниваемые группы: 39 больных с кислыми рефлюксами и эрозивным рефлюкс-эзофагитом, 19 — со слабокислыми рефлюксами и эрозивным рефлюкс-эзофагитом, 10 — с кислыми рефлюксами и НЭРБ, 12 — со слабокислыми рефлюксами и НЭРБ. Пациентам с НЭРБ дополнительно проводилось измерение ширины межклеточных пространств в биопсийном материале под световым микроскопом.

Согласно полученным данным, тяжесть эрозивных поражений, оцененная по Лосанджелесской классификации, не отличалась в группах с кислым и слабокислым рефлюксом, но в группе больных с кислыми рефлюксами была выявлена корреляция тяжести эрозивных изменений с длительностью экспозиции кислоты. Кроме того, у больных с НЭРБ на фоне кислых рефлюксов была обнаружена корреляция выраженности расширения межклеточных пространств с продолжительностью кислых рефлюксов. Но достоверных различий в ширине межклеточных пространств у пациентов с НЭРБ на фоне кислого и слабокислого рефлюксата не найдено.

Сказанное позволило предположить, что выраженность морфологических изменений слизистой оболочки (расширение межклеточных пространств) не играет значительной роли в развитии изжоги у больных со слабокислыми рефлюксами.

Yan Xue и соавт. [18] изучали у 356 пациентов связь эрадикации *H. pylori* с эффективностью лечения ГЭРБ. Больные с положительным дыхательным уреазным тестом на *H. pylori* были разделены на группы: пациентам первой группы была проведена 56-дневная терапия эзомепразолом по 20 мг 2 раза в сутки, во второй группе назначалась 10-дневная эрадикационная тройная терапия (амоксциллин, кларитромицин, эзомепразол) и далее 46-дневная терапия эзомепразолом по 20 мг 2 раза в сутки. Группу контроля составили пациенты с ГЭРБ, не инфицированные *H. pylori*, которым также проводилось лечение ИПП в течение 8 нед. В дальнейшем сравнивались данные ЭГДС до начала лечения и после 8-недельной терапии.

Частота эндоскопической ремиссии ГЭРБ после 8-недельного курса лечения составила 81,8% у больных, получавших эрадикационную терапию, и 78,2% у принимавших только ИПП. После 8 нед лечения эзомепразолом в группе контроля у пациентов, не инфицированных *H. pylori*, эндоскопическая ремиссия была достигнута в 82,6% случаев ( $p=0,462$ ).

Таким образом, был сделан вывод, что инфицированность *H. pylori* и эрадикационная терапия не оказывают влияния на результаты лечения больных ГЭРБ.

В докладе J. Wu и соавт. [19] была показана эффективность электростимуляции НПС при

рефрактерных формах ГЭРБ. В исследование было включено 24 пациента, ответивших на терапию ИПП лишь частичным клиническим улучшением, у которых при проведении манометрии давление НПС составляло не менее 5 мм рт. ст., экспозиция кислоты в пищеводе была более 5% от времени исследования, эндоскопические изменения в пищеводе соответствовали степени А и В по Лосанджелесской классификации, а в случае наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы ее размеры не превышали 3 см. Electroды электростимулятора имплантировались лапароскопически, стимуляцию НПС проводили сессиями длительностью 12 и 30 мин. Эффективность электростимуляции оценивали спустя 3 и 6 мес лечения с помощью специального опросника (GERD-HRQL), показывающего влияние симптомов ГЭРБ на качество жизни пациентов до и после терапии, а также по данным рН-метрии (время с рН менее 4) до и после лечения и манометрии пищевода.

Согласно результатам исследования, если до начала терапии средний балл по опроснику составлял 31 (25–37), то к концу 3-го месяца лечения симптомы практически не беспокоили пациентов, а средний балл опросника уменьшился до 4 (2–11). По данным рН-метрии, экспозиция кислоты в пищеводе с 11,3% в начале терапии снизилась до 3,3% после 3 мес и до 2,6% после 6 мес лечения. За время терапии не было зарегистрировано побочных эффектов со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Несколько сообщений было посвящено возможностям эндоскопического лечения пищевода Баррета. Так, в работе W. Zhu и соавт. [20] 46 таким пациентам была проведена аргоноплазменная коагуляция участка метаплазированного эпителия с дальнейшим применением ИПП (20 мг 2 раза в день в течение 4–8 нед). Для контроля за эффективностью терапии всем больным проводились повторные ЭГДС с биопсией через 1, 6 и 12 мес после процедуры аргоноплазменной коагуляции. Результаты наблюдения показали, что у 40 пациентов удалось достичь исчезновения участка пищевода Баррета уже после первой процедуры, 6 больным она была проведена повторно. Рецидив развития цилиндрического эпителия наблюдался у 6 пациентов в течение года.

В заключение следует подчеркнуть, что тематика докладов Всемирного гастроэнтерологического конгресса отражала наиболее актуальные на сегодняшний день вопросы, касающиеся многообразия клинических симптомов и внепищеводных проявлений ГЭРБ, частого сочетания болезни с симптомами функциональной диспепсии, высокой распространенности изучавшихся симптомов в популяции, диктующей необходимость разработки неинвазивных скрининговых методов диагностики, а также поиске новых методов терапии.

Всемирный гастроэнтерологический конгресс, проходя раз в четыре года, подводит своеобразный итог, отражая успехи и проблемы гастроэнтерологии за прошедший период. Анализируя доклады и публикации по проблеме ГЭРБ, прозвучавшие на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе в Китае, авторам статьи представились важными следующие тенденции и достижения: широкое внедрение в последние годы таких методов диагностики ГЭРБ, как рН-импедансометрия

и манометрия высокого разрешения, разработка нового метода неинвазивной диагностики ГЭРБ на этапе первичного звена — опросника GERD Q.

Более подробно ознакомиться с содержанием докладов Всемирного гастроэнтерологического конгресса, опубликованных в журнале «Journal of Gastroenterology and Hepatology», можно по ссылке на сайте <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.2013.28.issue-s3/issuetoc>.

#### Список литературы

1. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Трухманов АС, и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пособие для врачей. М., 2005.
1. *Ivashkin VT, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, et al. Guidelines on investigation and treatment of patients by gastroesophageal reflux disease. manual for physicians. M., 2005.*
2. Кайбышева ВО, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GERD Q для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 21(5):15-23.
2. *Kaybysheva VO, Kucheryavy YUA, Trukhmanov AS, et al. Results of multicenter observational study on application of international questionnaire GERD Q for diagnostics of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 21(5):15-23.*
3. Кайбышева ВО, Трухманов АС, Ивашкин ВТ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(4):4-13.
3. *Kaybysheva VO, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Gastroesophageal reflux disease, resistant to proton pump inhibitors. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(4) : 4-13.*
4. Sudipta DC, Gemlyn G, Kartik R, et al. Prevalence and associations of gastroesophageal reflux disease: A community study in South India. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):510.
5. Chirila I, Petrariu F, Drug V, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux and relationship with diet in adult urban population. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):503.
6. Tsukanov V, Butorin N, Bichurina T, et al. The prevalence of Barrett's esophagus in europoids and mongoloids of Siberia. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):69.
7. *Kaibysheva V, Ivashkin V, Troukhmanov A, Maev I, et al. Validation of Gerd Q questionnaire for diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) in Russia. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):81.*
8. Sandu M, Barboi O, Drug V, et al. Gastroesophageal reflux disease in respiratory disorders. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):513.
9. *Barboi O, Drug V, et al. Atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):310.*
10. *Xuan Jiang, Yan H, Peng X, et al. Study on the characteristics of gastroesophageal reflux disease overlap with functional bowel diseases in GI clinic. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):511.*
11. *Zhou Liya, Wang Ye, Lin Sanren, et al. Accuracy of the diagnosis of GERD by esophageal impedance monitoring. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):506.*
12. *Yinan Shi, Xiao Y, Chen M, et al. Esophageal peristalsis of gastroesophageal reflux disease patients in high-resolution manometry. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):62.*
13. *Dai F, Cheng Y, Chen F, et al. The value of impedance-pH monitoring and esophagus manometry in differentiating NERD and FH. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):526.*
14. *Pittayanon R, Vilaichone R, Patcharatrakul T, et al. Quantitative patient survey of GERD in Thailand – the pattern of PPI use. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28(suppl. 3):294.*
15. *Yinan Shi, Xiao Y, Chen M, et al. Predictors for proton pump inhibitor failure in non-erosive gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):60.*
16. *Eun Hye Kim, Lee D, Park K, et al. Evaluation of efficacy of proton pump inhibitors in refractory gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28(suppl. 3):290.*
17. *Wang K, Duan L-P, Ge Y, et al. The roles of weakly acidic reflux in esophageal endoscopic and microscopic abnormalities. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):508.*
18. *Yan Xue, Zhou L, Lin S, et al. The effect of H. pylori eradication on the therapy of reflux esophagitis. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):504.*
19. *Wu J, Siersema P, Bredenoord A, et al. Electrical stimulation of the lower esophageal sphincter successful in treating refractory GERD. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):529.*
20. *Zhu W. Early therapeutic analysis on the treatment of Barrett's esophagus with argon plasma coagulation. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl. 3):752.*

# Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза

С. Г. Шаповальянц, С. А. Чернякевич, А. И. Михалев, И. В. Бабкова, Г. Н. Сторожук, Е. К. Маят, П. Л. Чернякевич

НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России  
Городская клиническая больница № 31, Москва, Российская Федерация

## Efficacy of parenteral rabeprazole at acute ulcer gastroduodenal bleeding in patients with high risk of relapse after endoscopic hemostasis

S. G. Shapovalyants, S. A. Chernyakevich, A. I. Mikhalev, I. V. Babkova, G. N. Storozhuk, Ye. K. Mayat, P. L. Chernyakevich

Scientific and educational center «Abdominal surgery and endoscopy», State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU)  
City clinical hospital N 31, Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Определить эффективность лечения при язвенных кровотечениях с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза: применялась базисная интенсивная терапия, включающая антисекреторное лечение с использованием парентеральной формы рабелока (рабепразола).

**Материал и методы.** В исследование включены 25 больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Язвенный анамнез отмечен у 14 человек. Продолжающееся кровотечение из язвы (Forrest Ia, b) наблюдали у 5 пациентов. Гемостаз был эффективно осуществлен комбинированным способом (введением раствора адреналина и аргонплазменной коагуляцией). У остальных 20 больных с остановившимся ко времени осмо-

**Aim of investigation.** To determine efficacy of ulcer bleeding treatment at high risk of relapse after endoscopic hemostasis: the baseline intensive therapy including antisecretory treatment including parenteral form of rabeloc (rabeprazole) was applied.

**Material and methods.** Original study included overall 25 patients with acute gastroduodenal bleeding. Past history was complicated for peptic ulcer in 14 patients. Ongoing ulcer bleeding (Forrest Ia, b) was found in 5 patients. Hemostasis has been effectively carried out by combined approach (injection of epinephrine solution and argon plasma coagulation). In the other 20 patients with stopped bleeding by the time of examination preventive endoscopic hemostasis was implemented.

**Results.** Patients received rabeloc (rabeprazole 20 mg) bolus intravenous injections every 6 hs for 3 days

**Михалев Александр Иванович** — доктор медицинских наук, профессор НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Контактная информация: rsmu1985@gmail.com; Москва, ул. Лобачевского, д. 42

**Mikhalev Alexander I** — MD, PhD, professor, Scientific and educational center «Abdominal surgery and endoscopy», State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU). Contact information: rsmu1985@gmail.com; Moscow, Lobachevsky street, 42

**Бабкова Инна Валентиновна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Контактная информация: innababkova1@mail.ru; Москва, ул. Лобачевского, д. 42

**Babkova Inna V** — MD, leading research associate Scientific and educational center «Abdominal surgery and endoscopy», State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU). Contact information: innababkova1@mail.ru; Moscow, Lobachevsky street, 42.

тра кровотоком проводился профилактический эндоскопический.

**Результаты.** В течение 3 сут до момента исчезновения высокого риска рецидива кровотечения вводили рабелок (рабепразол) по 20 мг каждые 6 ч болюсно внутривенно, затем в течение 10 дней однократно в дозе 20 мг внутривенно. Динамические эндоскопические исследования на 2, 4, 7, 14-е сутки провели всем 25 больным, при этом 4 пациентам потребовались дополнительные эндоскопические исследования и продолженный курс парентерального введения рабелока по 20 мг каждые 6 ч еще трое суток. У всех обследованных удалось избежать рецидива кровотечения. К 4-м суткам от начала лечения у 21 (84%) больного ликвидированы эндоскопические признаки высокого риска кровотечения. За относительно короткий 2-недельный срок лечения было достигнуто уменьшение размеров язвы желудка на 54%, язвы ДПК на 47%, а в 24% отмечено полное рубцевание язвенных дефектов.

**Выводы.** Ингибитор протонной помпы второго поколения рабелок (рабепразол) в парентеральной форме введения отвечает требованиям, предъявляемым к такого рода препаратам при наличии активных язв желудочной или дуоденальной локализации, осложненных острым кровотечением.

**Ключевые слова:** гастродуоденальные кровотечения язвы, эндоскопический, парентеральная форма рабепразола.

**П**роблема лечения при *острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях* (ОЯГДК) в наши дни сохранила свою актуальность, в первую очередь в связи с высоким и нежелательно стабильным уровнем общей летальности, составляющим 10% [1–7, 14, 15]. Хорошо известно, что экстренные операции, в том числе по поводу рецидива кровотечения, приносят плохие результаты. В этом случае общая летальность достигает 15%, а послеоперационная — 40% и более [1, 3, 5, 6, 10].

Прогрессивным направлением в решении проблемы ОЯГДК является поиск эффективной остановки кровотечений без операции, что позволило бы перенести время хирургического вмешательства на этап плановой хирургии, а у ряда больных избежать его. Намечившаяся тенденция к такому подходу в крупных хирургических центрах нашей страны заметна в последние годы. По данным главного хирурга Москвы профессора А. С. Ермолова, в стационарах города оперативная активность благодаря эндоскопии и консервативной терапии в течение 15 лет (1993–2007 гг.) постепенно снизилась с 33,7 до 16,3%, при этом чем ниже оперативная активность в клинике, тем лучше результаты лечения нозологии в целом [5].

На сегодняшний день доказана необходимость создания при ОЯГДК гипоацидной или анацидной интрагастральной среды для реализации агрегационного потенциала тромбоцитов, коагуляционного

until high risk of bleeding relapse disappeared, followed by single-dose 20 mg intravenously for 10 days. Dynamic endoscopy on the 2, 4, 7, 14 day have been carried out in 25 patients, of them 4 patients required additional endoscopic hemostasis and continued of parenteral injection of rabeloc 20 mg every 6 hs for three days more. In all studied patients it was possible to avoid bleeding relapse. By the 4-th day of treatment in 21 (84%) patient signs of high risk of a bleeding were absent. For relatively short 2-week treatment term stomach ulcer size reduced by 54%, duodenal ulcers — by 47%, and in 24% complete healing was achieved.

**Conclusions.** Parenteral form of second generation proton pump inhibitor rabeloc (rabeprazole) meets requirements for treatment active gastric or duodenal ulcers complicated by acute bleeding.

**Key words:** gastroduodenal bleeding ulcers, endoscopic hemostasis, parenteral rabeprazole.

потенциала плазмы и предотвращения лизиса формирующегося тромба пепсином [4, 7, 11, 12, 16]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов  $H^+/K^+$ -АТФазы, обладающих мощным антисекреторным эффектом, дает возможность создать такие условия [7, 9, 11, 16]. В последние годы для лечения ОЯГДК, главным образом при высоком риске рецидива, применяют антисекреторную терапию парентеральным введением максимальных доз *ингибиторов протонной помпы* — ИПП (лосек, контралок, санпраз, некسيوم) [4, 7, 9, 16].

В арсенале подобных средств в России появился новый препарат фирмы «Cadila Pharmaceuticals limited» — rabeloc (рабепразол), обладающий выраженным антисекреторным эффектом. Рабепразол — ИПП второго поколения — метаболизируется в париетальных клетках желудка, блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты. Характеризуется высокой липофильностью, проникая в париетальные клетки желудка, концентрируется в них, оказывая цитопротективное действие с увеличением секреции гидрокарбонатов.

Отмечена наибольшая скорость наступления антисекреторного эффекта рабепразола в сравнении с другими ИПП [8, 17]. Среднее время, затраченное на повышение  $pH > 6$ , составляло 12 мин (диапазон 5–15 мин) после введения первой дозы. Различные схемы дозировок хорошо переносились пациентами. Увеличение дозы от 20 до 40 мг не

приводило к значительному улучшению показателей рН-метрии (85% с 20 мг и 84% с 40 мг каждые 8 ч). Введение 20 мг рабепразола внутривенно каждые 6 ч является идеальной дозой для поддержания рН>6 в течение всего времени суток. Опубликованные данные отражают клиническую эффективность рабепразола. Однако применение препарата «Gabeloc» для парентерального введения фирмы «Cadila» при ОЯГДК остается малоиспользуемым, что и послужило поводом для нашего исследования.

Стояла задача определить эффективность комплексной терапии при ОЯГДК с высоким риском рецидива, предусматривающей эндоскопический гемостаз, базисную интенсивную терапию, включающую антисекреторное лечение с применением парентеральной формы рабелока.

В исследование включались пациенты, страдающие язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с сочетанной формой язвенной болезни, с пептическими язвами после операций на желудке, с острым кровотечением как осложнение язвенной болезни с высоким риском его рецидива (Forrest Ia, b; IIa, b) — без ограничения по полу и возрасту. Исключались больные с желудочно-кишечным кровотечением неязвенной этиологии, с эндоскопической характеристикой кровотечения Forrest IIc, с низким риском рецидива кровотечения по клинико-эндоскопическим данным, а также в случаях невозможности адекватного доступа для выполнения эндоскопического гемостаза при пилородуоденальном стенозе.

## Материал исследования

Были обследованы 25 больных: мужчин — 21, женщин — 4, средний возраст соответственно 49 и 68 лет. Старше 60 лет было 10 человек. Язвенный анамнез отмечен у 14 пациентов: у 10 ранее выявлена *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК), у 4 — *язвенная болезнь желудка* (ЯБЖ). При этом длительность анамнеза более 10 лет была у 9 больных, более 5 лет — у 3 и у 2 человек язва обнаружена в течение одного года. У 11 пациентов на основании тщательного опроса не удалось проследить наличие язвенной болезни в анамнезе, однако по данным *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) в 5 случаях зарегистрирована выраженная рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК и еще в 6 причиной ОЯГДК была хроническая язва желудка. У 5 больных в анамнезе уже отмечены *желудочно-кишечные кровотечения* (ЖКК). Одна пациентка была оперирована (13 лет назад проведена резекция желудка по Бильрот-2 по поводу ЯБЖ). При поступлении у 23 больных состояние расценивалось как среднетяжелое и только у 2 — как удовлетворительное. Жалобы при поступлении были характерными для ЖКК. Так, слабость,

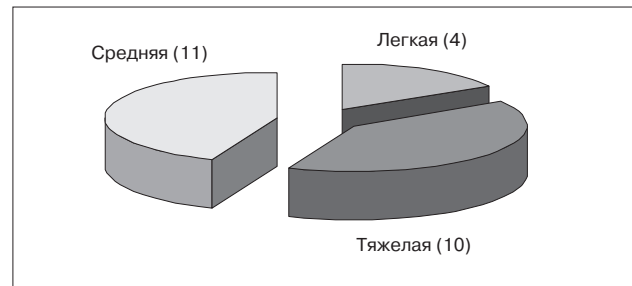


Рис. 1. Степень тяжести кровотечения у обследованных больных (абс. число)

головокружение а также наличие мелены отмечали все 25 пациентов, рвоту «кофейной гущей» — 9 больных. Кратковременная потеря сознания была у 4 обследованных.

Степень тяжести кровотечения по клинико-лабораторным данным определена как тяжелая у 10 человек, средней тяжести — у 11 и у 4 оно расценено как легкой степени (рис. 1). Лабораторные показатели соответствовали тяжести кровотечения. Гемоглобин колебался от 25 до 129 г/л.

Сопутствующая патология выявлена у 18 пациентов. Ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью страдали 8 больных. В одном случае было острое нарушение мозгового кровообращения, в 5 — сахарный диабет и 5 человек страдали алкоголизмом.

## Методы обследования и лечения

При поступлении наряду с клиническими и анамнестическими данными, лабораторными показателями оценивали результаты ЭГДС. В экстренном порядке она была выполнена всем 25 больным.

После диагностического этапа выполняли **эндоскопический гемостаз**. Выбор отдельных методов эндогемостаза или комбинация их для конкретного больного осуществлялись в соответствии с характеристиками источника кровотечения и особенностями самого метода. При массивном струйном продолжающемся кровотечении (Forrest Ia), когда прицельное воздействие на кровоточащий сосуд было невозможно, в первую очередь независимо от локализации язвы использовали инъекции 5–10 мл 0,005% раствора адреналина — 3–4 вкола по 3 мл в зоне наибольшего поступления «свежей» крови. При продолжающемся кровотечении из язвы желудка или ДПК в случае, когда сосуд был виден или доступен (Forrest Ib), гемостаз начинали с инъекционного метода — обкалывания спиртновокаиновой смесью (4 вкола по 3 мл) или раствором адреналина.

После этого применяли завершающий этап гемостаза — *аргоноплазменную коагуляцию* (АПК) — ERBE, coag. A 80, мощность 80 Вт, поток 2 л/мин, 4 импульса с формированием, как правило, черного посткоагуляционного струпа.

АПК проводили с помощью зонда, введенного в биопсийный канал эндоскопа, соединенного с источником аргона (АРС) или электрокоагулятором СС-200 фирмы ERBE (Германия). При кровотечении, которое остановилось на момент осмотра, особенно при наличии в дне язвы тромбированного сосуда (Forrest IIa), эндоскопический гемостаз начинали с использования инъекционного метода паравазально в комбинации с бесконтактным методом — АПК. При наличии в дне язвы фиксированного тромба-сгустка (Forrest IIb) его удаляли прицельным отмыванием, затем применяли инъекционный метод и АПК.

**Критерии высокого риска рецидива кровотечения.** Риск рецидива кровотечения определяли: по клиническим критериям — анамнестическое указание на высокий темп кровотечения на догоспитальном этапе (обильная кровавая рвота или массивная мелена), признаки геморрагического шока (потеря сознания, систолическое давление ниже 100 мм рт. ст., пульс выше 100 ударов в минуту, гемоглобин ниже 50 г/л); по эндоскопическим признакам — продолжающееся струйное артериальное кровотечение в момент исследования (Forrest Ia), просачивание крови из-под сгустка в дне язвы (Forrest Ib), остановившееся на момент осмотра кровотечение из язвы, но сохраняющаяся угроза его рецидива при наличии видимого тромбированного сосуда (Forrest IIa), тромба-сгустка в дне язвы (Forrest IIb), а также по наличию язв больших размеров и глубины, множественных язв, расположению язвы в зоне прохождения крупных сосудов.

Два и более факторов расценивалось как высокий риск возобновления кровотечения.

**Динамическая ЭГДС.** В последующем для контроля эффективности эндоскопического гемостаза и проводимой консервативной терапии проводили цикл динамических ЭГДС на 2, 4, 7, 14-е сутки. Во время эндоскопического исследования оценивали размеры, глубину язвенного дефекта, наличие либо отсутствие сосудов в дне язвы. При их обнаружении проводили дополнительную эндоскопическую обработку одним из методов гемостаза (АПК, диатермокоагуляция), обычно с использованием первоначально примененного эндоскопического метода. Данная схема повторных эндоскопических осмотров была осуществлена у всех больных.

**Суточная рН-метрия.** При отсутствии противопоказаний выполнялась через сутки после эндоскопического первичного гемостаза и начала антисекреторной терапии — была проведена у 13 пациентов. Регистрация рН в теле желудка, антральном и кардиальном отделах осуществлялась с помощью хлор-серебряного зонда фирмы «Исток-система», который устанавливался под рентгенологическим контролем, и регистрирующего устройства «Гастроскан-24». Данные 24-часовой рН-метрии подвергались компьютерной обработке.

**Методика медикаментозного лечения.** Непосредственно после завершения экстренного эндоскопического вмешательства и перевода больного в реанимационное отделение проводили антисекреторную терапию, как правило, в течение 3 сут до момента исчезновения высокого риска рецидива кровотечения. Рабелок вводили 4 раза в сутки каждые 6 ч болюсно внутривенно по 20 мг, растворенных в 5 мл физиологического раствора. После констатации факта исчезновения риска ОЯГДК больного переводили из реанимационного в хирургическое отделение, где продолжали еще в течение 10 дней антисекреторную терапию: рабелок вводили ежедневно, однократно в дозе 20 мг внутривенно в 5 мл физиологического раствора. Антигеликобактерная терапия проводилась одновременно с антисекреторной — в условиях реанимационного отделения внутривенно вводили 500 мг метрагила и внутримышечно 250 мг амоксициллина 4 раза в сутки. Затем продолжали лечение пероральными антигеликобактерными препаратами (2 раза в сутки амоксициллин 1000 мг и метронидазол 500 мг).

**Определение тактики ведения больных при ОЯГДК.** У 14 (56%) пациентов, учитывая компенсацию функций основных систем организма, несмотря на перенесенную кровопотерю, использовали неоперативный гемостаз, включающий в себя активную динамическую эндоскопию, проведение базисной интенсивной терапии, современную антисекреторную терапию с применением рабелока и антигеликобактерную терапию. При возобновлении кровотечения этим пациентам была показана экстренная операция. У 11 (44%) больных (как и в первой группе им проводили эндогемостаз и интенсивную терапию, включая рабелок) была предельно высокая степень операционно-анестезиологического риска и в случае рецидива кровотечения предусматривался повторный эндоскопический гемостаз на фоне проводимой антисекреторной и антигеликобактерной терапии.

## Результаты исследования

**Длительность кровотечения** до поступления пациентов в стационар была следующей. До 12 ч от манифестации кровотечения поступили 8 человек, на протяжении первых суток — еще 8, более суток — 9 больных. Средний срок от появления клинических признаков кровотечения составил 30,2 ч.

**Неотложная эндоскопическая диагностика** была проведена в течение первых 2 ч от момента поступления у всех больных. Источником кровотечения у 8 послужила язвенная болезнь желудка. У 3 пациентов имелась *сочетанная форма язвенной болезни (СФЯБ)*, при этом у 2 кровотечения было из желудочной язвы, а у одно-

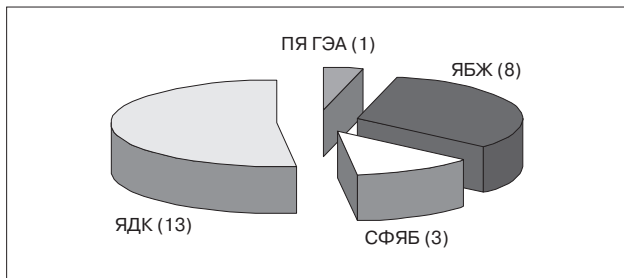


Рис. 2. Источники кровотечения у обследованных больных (абс. число)

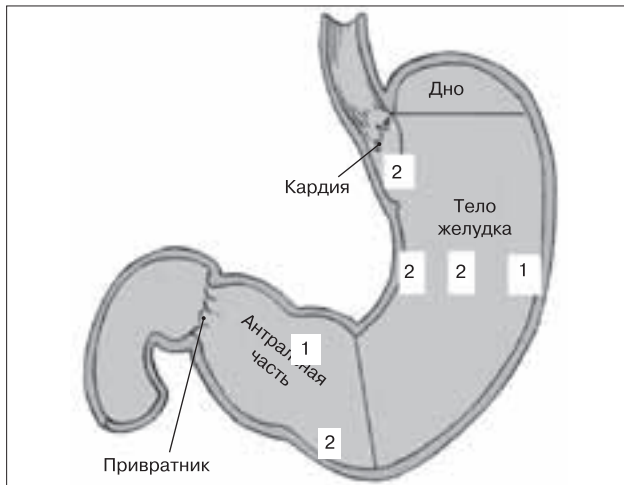


Рис. 3. Локализация кровоточащих язв в желудке (цифрами показано количество наблюдаемых язв с данной локализацией)

го из дуоденальной. Язва ДПК, осложненная ОЯГДК, выявлена у 13 больных. В одном случае причиной кровотечения послужила *пептическая язва гастроэнтероанастомоза* (ПЯГЭА) после резекции желудка по Бильрот-2, выполненной ранее по поводу ЯБЖ (рис. 2).

У 7 (29,2%) больных диагностировано множественное изъязвление, у 2 выявлены две язвы желудка, у 2 — две язвы луковицы ДПК и у 3 имелась сочетанная форма язвенной болезни. Желудочные язвы локализовались в различных отделах: в теле желудка по малой кривизне — у 2 больных, по большой кривизне — у одного, в теле желудка по задней стенке — у 2, в субкардиальном отделе по задней стенке — у 2, в антральном отделе по задней стенке — у 2, по передней стенке — у 2 (рис. 3).

Наряду с язвами в желудке или ДПК у 5 пациентов определен рефлюкс-эзофагит (1А, 2В, 2Д по Лосанджелесской классификации), в одном случае с образованием язвы в абдоминальном отделе пищевода, у одного больного — синдром Мэллори–Вейса, у одного — варикозно-расширенные вены пищевода.

**Неотложные эндоскопические гемостатические вмешательства** при поступлении выполнены у всех 25 пациентов. Продолжающееся

активное кровотечение из крупных сосудов в дне язвы (Forrest Ia) наблюдали у 2 больных — у одного с желудочной язвой, у другого — с дуоденальной. Гемостаз был эффективно осуществлен комбинированным способом (АПК и введение раствора адреналина). Подтекание крови из-под ступки, прикрывающего дно язвы (Forrest Ib), выявили у одного пациента с желудочной язвой и у 2 — с дуоденальной. После отмывания ступок крови в 2 случаях гемостаз выполнен комбинированным способом (инъекционным и АПК), в одном проведена изолированная АПК, во всех 3 случаях гемостаз был эффективным.

У остальных больных на момент поступления в стационар продолжающегося кровотечения не наблюдалось, но был высокий риск его возобновления, в связи с чем проводился профилактический эндогемостаз. Тромбированные сосуды (от 1 до 2,5 мм) в дне язвы (Forrest IIa) имелись у 17 пациентов — у 6 с желудочной локализацией и у 11 с дуоденальной. Профилактику рецидива кровотечения в 6 случаях провели комбинированным способом, в остальных 11 — с помощью АПК. Фиксированный тромб-ступок в язве (Forrest IIb) был обнаружен у 3 пациентов — у 2 с желудочной язвой и у одного с дуоденальной. После отмывания ступки выполнена АПК.

**Динамическую ЭГДС** по протоколу нашего исследования провели всем 25 больным. У подавляющего большинства из них (21) первичный эндогемостаз был окончательным. При повторных ЭГДС сосуды в дне язв не определялись. Однако, несмотря на отсутствие эндоскопических признаков продолжающегося кровотечения, 4 больным в ходе динамических ЭГДС потребовались дополнительные эндоскопические вмешательства. В одном случае при наличии язвы антрального отдела желудка значительных размеров (диаметр 30 мм, глубина 8 мм) с тромбированным сосудом в виде столбика высотой до 3,5 мм на 2-е и 4-е сутки проведена дополнительная профилактическая АПК и еще в 3 случаях с кровотечением Forrest IIa из дуоденальной язвы на 2-е и 4-е сутки потребовался повторный эндогемостаз в связи с сохраняющимся тромбированным сосудом.

На фоне эндоскопического гемостаза антисекреторная терапия внутривенным болюсным введением рабелока привела к ликвидации эндоскопических признаков угрозы кровотечения у 9 больных уже ко 2-м суткам от начала лечения, и пациенты были переведены в хирургические отделения.

К 4-м суткам эндоскопические признаки угрозы кровотечения исчезли еще у 12 человек. После ликвидации эндоскопических признаков высокого риска кровотечения всем больным было продолжено лечение в условиях хирургического отделения с применением 10-дневного курса внутривенного однократного введения 20 мг рабелока



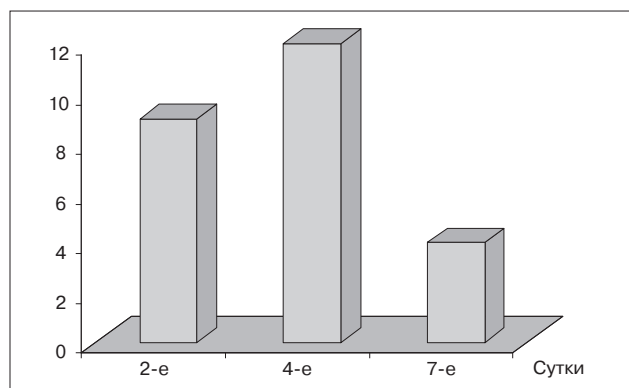


Рис. 4. Сроки исчезновения эндоскопической угрозы рецидива кровотечения у обследованных больных

и перорального приема антигеликобактерных препаратов, что способствовало эффективному заживлению язвенного дефекта (рис. 4).

У 4 обследованных эндоскопическая угроза повторного кровотечения исчезала позднее. Это были трое пациентов с кровотечением Forrest Па из дуоденальных язв, которым на 2-е и 4-е сутки потребовался повторный эндогемостаз в связи с сохраняющимся тромбированным сосудом, и одной больной с кровоточащей желудочной язвой значительных размеров и с тромбированным сосудом высотой 3,5 мм выполнена дополнительная профилактика с помощью АПК на 2-е и 4-е сутки. Всем проведено дополнительное 3-суточное введение рабелока в максимальной дозе по 80 мг в сутки. У пациентов данной группы риск рецидива исчез к 7-му дню, и дальнейшую антисекреторную терапию осуществляли внутривенным однократным введением 20 мг рабелока.

Заживление язвенных дефектов оценивали по темпам уменьшения их размеров. Исходные размеры язв желудка колебались от 4 до 30 мм в диаметре (в среднем 12,8 мм). Глубина язвенного поражения была от 1 до 4 мм (в среднем 3,1 мм). У 4 больных при контрольной ЭГДС на 14-й день отмечено полное рубцевание язв желудка, а в 7 случаях наблюдалось уменьшение их размеров. В целом средний размер уменьшился с 12,8 до 5,9 мм.

Размеры язв ДПК колебались от 5 до 25 мм, составив в среднем 10,4 мм, глубина — от 1 до 10 мм (в среднем 3,3 мм). Во всех случаях в результате антисекреторного лечения отмечено уменьшение размеров язв в среднем с 10,4 до 5,5 мм (рис. 5). Полное рубцевание к 14-м суткам наступило у 2 больных, при этом наблюдали формирование звездчатого рубца на месте гигантской язвы 25–30 мм, занимающей полуокружность луковицы.

**По данным 24-часового мониторинга рН,** выполненного у 13 больных (у 9 с язвой ДПК и у 4 с язвой желудка) после суточного введения

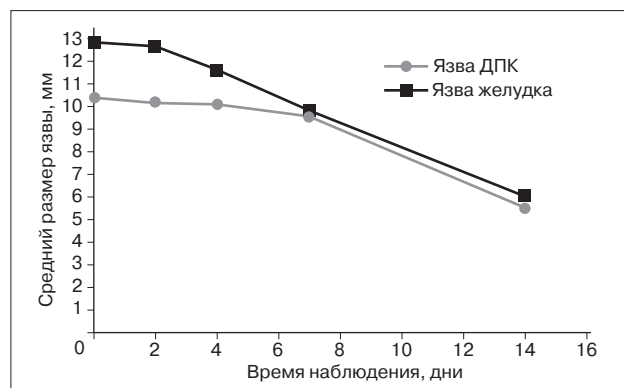


Рис. 5. Темпы заживления язв у больных, перенесших ОЯГДК (точки на графиках соответствуют дням контрольной ЭГДС — исходно, на 2, 4, 7 и 14-й день)

рабелока в максимальной дозе 80 мг, было выявлено, что во всех случаях  $\text{pH} > 6$  в теле желудка зарегистрирован в течение от 80 до 100% времени суток. Следовательно, рабелок у больных с ЯБЖ и ЯБДПК, снижая агрессивное воздействие кислото желудочного содержимого, способствует активному заживлению язвенного дефекта у данной категории пациентов после перенесенного кровотечения.

**Клинические результаты.** В первую очередь, следует подчеркнуть, что у всех 25 обследованных больных ни клинических, ни эндоскопических проявлений рецидива кровотечения не отмечено. Среди пациентов исследуемой группы побочных эффектов от терапии рабелоком либо плохой переносимости препарата не выявлено. Летальных исходов не было.

## Обсуждение результатов исследования

В течение 9 мес (с апреля 2013 г. по декабрь 2013 г.) в клинике были обследовано и пролечено 25 больных с ОЯГДК как осложнения имевшей место язвенной болезни. Все пациенты при поступлении имели высокий риск рецидива кровотечения. У 11 (44%) человек была высокая степень операционно-анестезиологического риска. О высокой интенсивности кровотечения свидетельствовали клинико-лабораторные показатели тяжелой либо средней степени тяжести кровопотери у большинства обследованных.

Всем больным в ближайшие 2 ч от поступления была выполнена ЭГДС. Продолжающееся кровотечение (FI а, б) наблюдалось у 5 (20%) пациентов, оно было успешно остановлено эндоскопически. Остановившееся кровотечение (FII а, б), но с высокой угрозой рецидива имело место у 20 (80%) больных, в связи с чем им был проведен профилактический эндогемостаз.

Таким образом, согласно «активной дифференцированной» тактике хирургического лечения

после 24–48-часовой подготовки эти больные подлежали бы неотложному хирургическому лечению. Отрицательной стороной таких срочных операций являются: 3–5% летальность, ограниченные сроки подготовки и обследования больных язвенной болезнью, наличие группы лиц с предельно высоким операционно-анестезиологическим риском.

Комбинированное применение эндоскопического гемостаза и антисекреторной терапии рабеломом позволило избежать неотложных вмешательств у всех пациентов. Антисекреторно-гемостатическую эффективность препарата подчеркивает то, что уже к 4-му дню от начала лечения исчезали эндоскопические признаки высокого риска кровотечения у большинства больных — у 21 (84%). Очевидно, что такое лечение следует проводить комбинированно с динамическими эндоскопическими осмотрами, а при необходимости и с эндоскопическими воздействиями. Так, у 4 (16%) пациентов сохранение видимыми тромбированных сосудов в дне язвы потребовало эндоскопического вмешательства в совокупности с дополнительным курсом введения рабелока в максимальной дозе по 20 мг каждые 6 ч и только в последующем переходе на однократное внутривенное введение по 20 мг в сутки. Исчезновение риска рецидива у данных больных произошло к 7-му дню от начала лечения.

Об антисекреторном эффекте свидетельствует факт сохранения  $pH > 6$  на 2-е сутки от начала

терапии в течение 100% времени суток. Кроме того, за относительно короткий 2-недельный срок лечения было достигнуто уменьшение размеров язвы желудка в 54% случаев, дуоденальной язвы в 47%, а в 24% достигнуто полное рубцевание.

## Выводы

Наши исследования показали, что блокатор протонной помпы второго поколения **рабелок** (рабепразол) в парентеральной форме введения отвечает требованиям, предъявляемым к такого рода препаратам при наличии активной желудочной или дуоденальной язвы, осложненной острым кровотечением. Значительно снижая кислотопродуцирующую функцию желудка, рабелок создает условия для предотвращения лизиса сформированного тромба и ликвидирует угрозу рецидива кровотечения после успешной эндоскопической остановки, а в последующем за оптимально короткие сроки пребывания больных в стационаре эффективно заживляет язву.

В заключение следует подчеркнуть, что комбинированное неоперативное лечение, включающее эндоскопический гемостаз в сочетании с антисекреторной терапией рабеломом, при ОЯГДК с высоким риском его рецидива позволило избежать возобновления кровотечения и тем самым проведения неотложных операций.

## Список литературы

1. *Афендулов СА, Журавлев ГЮ.* Хирургическое лечение больных язвенной болезнью. М. ГЭОТАР-Медиа 2008:333.
1. *Afendulov SA, Zhuravlyov GYU.* Surgical treatment of patients with peptic ulcer. M. GEOTAR-Media 2008:333.
2. *Багненко СФ, Синеченко ГИ, Вербицкий ВГ, Курыгин АА.* Использование протоколов по организации лечебно-диагностической помощи при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. Вестн хир 2007; 166(4):71-5.
2. *Bagnenko SF, Sinechenko GI, Verbitsky VG, Kurygin AA.* Application of protocols on organization of the therapeutic and diagnostic aid at ulcer gastroduodenal bleedings. Vestn khir 2007; 166(4):71-5.
3. *Гостищев ВК, Евсеев МА.* Рецидив острых язвенных гастродуоденальных кровотечений. Хирургия 2003; 7:43-9.
3. *Gostishchev VK, Evseyev MA.* Relapse of acute ulcerative gastroduodenal bleedings. Surgery 2003; 7:43-9.
4. *Евсеев МА.* Антисекреторные препараты в неотложной хирургической гастроэнтерологии. М. ООО ИИЦ «Кван»:173.
4. *Yevseyev MA.* Antisecretory drugs in urgent surgical gastroenterology. M. LLC IC «Kvan»:173.
5. *Ермолов АС, Турко АП, Андреев ВГ.* Неотложная хирургия осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Сб. тез. докл. Всерос. конф. общих хирургов, объединенной с пленумом проблемной комиссии РАМН «Неотложная хирургия и инфекция в хирургии» межведомственного научного совета по хирургии. М. Ростов н/Д 2008:15-6.
5. *Yermolov AS, Turko AP, Andreyev VG.* Urgent surgery of complicated stomach ulcers and duodenum. Abstracts of reports All-Russia conference general surgeons, problem commission of Russian academy of medical science joint with plenum «Urgent surgery and an infection in surgery» interdepartmental scientific surgery council. M. Rostov oD 2008:15-6.
6. *Луцевич ЭВ, Белов ИН.* Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? Хирургия 2008; 1:4-7.
6. *Lutsevich EV, Belov IN.* Treatment of ulcerative gastroduodenal bleedings. From surgery to therapy? Surgery 2008; 1:4-7.
7. *Панцырев ЮМ.* Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. Хирургия: национальное руководство: в 3 т. / Под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. М. ГЭОТАР-Медиа 2008; 2:317-41.
7. *Pantsyrev YuM.* Gastroduodenal bleedings of a ulcerative etiology. Surgery: national manual: 3 v. / Ed. V.S. Savelyev, A.I. Kirienko. M. GEOTAR-Media 2008; 2:317-41.
8. *Пасечникова ВД.* Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(3):32-40.
8. *Pasechnikova VD.* Keys to a choice of optimum proton pump inhibitor for treatment of acid-related diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14:32-40.
9. *Силуянов СВ, Тронин РЮ, Баглаенко МВ, Ворыханов АВ.* Профилактика рецидива язвенных кровотечений высокими дозами эзомепразола. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009. 19(5):38.
9. *Silyuanov SV, Tronin RYu, Baglaenko MV, Voryhanov AV.* Preventive maintenance of relapse of ulcerative

- bleedings by high doses of esomeprazole. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009;19:38.
10. Шапкин ЮГ, Капралов СВ, Матвеева ЕН, Урядов СЕ, Хрустовская ЛА. Активная тактика в лечении кровоточащей язвы. Хирургия 2004; 9:29-31.
  10. Shapkin Yu G, Kapralov SV, Matveyeva EN, Uryadov SE, Khrustovskaya LA. Active approach in treatment of bleeding ulcer. Surgery 2004; 9:29-31.
  11. Barkun AN. The role of intravenous proton pump inhibitors in the modern management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Drugs Today 2003; 32(6):1277-83.
  12. Brunner G, Chang J. Intravenous therapy with high doses of ranitidine and omeprazole in critically ill patients with bleeding peptic ulcerations of the upper intestinal tract: an open randomized controlled trial. Digestion 1990; 45:217-25.
  13. Cheymel N, Peschaud F, Hagry O. Bleeding peptic ulcer: results of surgical management. Ann Chir 2001; 126:232-5.
  14. Graineck IM, Barkun AM, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. N E J Med 2008; 359:928-37.
  15. Fischer JE. Management of bleeding peptic ulcer. Surg Laparosc Endosc 2007; 11(1):2-8.
  16. Eoin S, Ruben T, Garret C, Kennedy F, et al. Intravenous proton pump inhibitor use in hospital practice Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19(6):461-4.
  17. Pantofickova D, Dorta E, Jornod P, et al. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of Ppls. Gastroenterology 2000; 118 (suppl 2):1290.

# Хронический холецистит у пациентов с различным трофологическим статусом: механизмы возникновения и особенности течения

Е. В. Анисимова, И. В. Козлова, С. В. Волков

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

## Chronic cholecystitis at patients with the various trophological status: mechanisms and feature of clinical course

Ye. V. Anisimova, I. V. Kozlova, S. V. Volkov

State educational government-financed institution of higher professional education Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Healthcare Russia, Saratov, Russian Federation

**Цель исследования.** Проанализировать клинические, биохимические особенности различных форм патологии желчного пузыря с учетом особенностей пищевого поведения и факторов его регуляции у пациентов с различным трофологическим статусом.

**Материал и методы.** В исследование включено 167 пациентов с заболеваниями желчного пузыря и различным трофологическим статусом. Проведен анализ особенностей пищевого поведения, определены клинические особенности, выполнена антро-

**Aim of investigation.** To analyze clinical, biochemical features of various forms of pathology of a gallbladder in view of features of food behavior and factors of its regulation at patients with the various trophological status.

**Material and methods.** Overall 167 patients with gallbladder diseases and various trophological status were included in original study. Food behavior analysis was carried out, clinical features, anthropometry were determined, bile lipid spectrum, serum content of leptin and insulin were studied by enzyme-linked immunoassay.

**Анисимова Екатерина Владимировна** — аспирант кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского».

Контактная информация: anisimova\_ekaterina@list.ru; 410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

**Anisimova Yekaterina V** — post-graduate student of chair of internal diseases, pediatric and stomatologic faculties, State educational government-financed institution of higher professional education Razumovsky Saratov State Medical University. Contact information: anisimova\_ekaterina@list.ru; 410012, Russia, Saratov, B. Kazach'ya str., 112

**Козлова Ирина Вадимовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

**Kozlova Irina V** — MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases, pediatric and stomatologic faculties, State educational government-financed institution of higher professional education Razumovsky Saratov State Medical University

**Волков Станислав Владимирович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

**Volkov Stanislav V** — MD, assistant-professor, chair of internal diseases, pediatric and stomatologic faculties, State educational government-financed institution of higher professional education Razumovsky Saratov State Medical University

пометрия, исследованы липидный спектр желчи, содержание лептина и инсулина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Исследование заболеваний желчного пузыря объективно показало, что трофологический статус оказывает влияние на развитие и течение хронического холецистита, но не является единственно определяющим фактором.

**Выводы.** Развитие и течение заболеваний желчного пузыря определяются трофологическим статусом, в основе нарушений которого лежат особенности пищевого поведения, изменение продукции лептина, инсулина.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, трофологический статус, лептин.

**Results.** Investigation of gallbladder diseases has objectively demonstrated, that trophological status affects development and course of chronic cholecystitis, but is not the only determining factor.

**Conclusions.** Development and course of gallbladder diseases are defined by trophological status based on disorders of food behavior, change of production of leptin, insulin.

**Key words:** chronic cholecystitis, trophological status, leptin.

Всезрастающая актуальность проблемы заболеваний желчного пузыря связана с ростом числа таких пациентов во всем мире. По данным различных авторов, в последние 10 лет частота патологии желчного пузыря резко увеличилась, дисфункции, воспалительные изменения и конкременты выявляются у 10–20% населения европейских стран, *желчнокаменная болезнь* (ЖКБ) становится в том числе педиатрической проблемой [1, 2].

В развитии различных форм хронического холецистита важную роль играют: генетическая предрасположенность, аномалии развития желчного пузыря, хронические инфекции, характер питания (употребление пищи с высоким содержанием холестерина) и др. [3–9].

Устойчивая тенденция к росту заболеваемости хроническим холециститом во многом связана с особенностями питания и пищевого поведения [10]. Питание может становиться пусковым фактором формирования патологических типов пищевого поведения, которые нередко приводят как к ожирению, так и к кахексии.

Ожирение — значимый фактор риска развития болезней желчного пузыря, в первую очередь ЖКБ [11–13]. Наряду с пандемией ожирения

в практике гастроэнтеролога встречаются случаи выраженного дефицита массы тела, иногда до степени кахексии.

Очевидно, что трофологический статус, механизмы его регуляции во многом определяют особенности течения разных вариантов хронического холецистита и вместе с тем остаются недостаточно изученными.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены пациенты с заболеваниями желчного пузыря при разных вариантах нарушения трофологического статуса. Распределение пациентов по группам приведено в табл. 1.

Диагностика ДЖП и ЖКБ базировалась на традиционных критериях, рекомендованных В.А. Галкиным (1986), А.А. Ильченко (2004, 2005) и включала клинические и лабораторные признаки.

Критериями исключения пациентов из исследования служили тяжелые соматические заболевания, опухоли любой локализации, хронические инфекции (ВИЧ, туберкулез, сифилис, вирусные гепатиты), анамнестические сведения о нали-

Таблица 1

Распределение пациентов с хроническим холециститом по группам в зависимости от трофологического статуса

Группа	Нозология	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
1-я (n=22)	ДЖП	Ожирение (>30)
2-я (n=22)	ДЖП	Нормальная масса тела (≤24)
3-я (n=22)	ДЖП	Низкая масса тела (≤18,5)
4-я (n=35)	ХКХ	Ожирение (>30)
5-я (n=25)	ХКХ	Нормальная масса тела (≤24)
6-я (n=22)	ХКХ	Низкая масса тела (≤18,5)
7-я (n=25)	Практически здоровые лица (группа контроля)	

**Примечание.** ДЖП — дисфункция желчного пузыря; ХКХ — хронический калькулезный холецистит; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Распределение пациентов с хроническим холециститом по полу и возрасту

Группа	Нозология	Характер трофологического статуса	Мужчины		Женщины		Возраст, лет
			Абс. число	%	Абс. число	%	
1-я (n=22)	ДЖП	Ожирение (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> )	8	36,4	14	63,6	37,3±3,3
2-я (n=22)	ДЖП	Нормальная масса тела (ИМТ≤24 кг/м <sup>2</sup> )	9	41,0	13	59,0	38,6±4,5
3-я (n=22)	ДЖП	Дефицит массы тела (ИМТ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> )	11	50,0	11	50,0	37,3±3,2
4-я (n=35)	ХКХ	Ожирение (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> )	14	40,0	21	60,0	50,2±1,6
5-я (n=25)	ХКХ	Нормальная масса тела (ИМТ≤24 кг/м <sup>2</sup> )	11	44,0	14	56,0	42,1±2,0
6-я (n=22)	ХКХ	Дефицит массы тела (ИМТ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> )	8	36,4	14	63,6	40,3±1,8
7-я (n=25)	Практически здоровые лица (группа контроля)		10	40,0	15	60,0	38,6±2,3

Таблица 3

Клинико-anamнестические особенности заболеваний желчного пузыря при различном трофологическом статусе, абс. число (%)

Показатель	Группа пациентов					
	1-я, n=22	2-я, n=22	3-я, n=22	4-я, n=35	5-я, n=25	6-я, n=22
Характер боли в правом подреберье, эпигастрии:						
приступообразная	2 (9,0)	7 (31,8)	5 (22,7)	6 (17,1)	6 (24,0)	7 (31,8)
постоянная	9 (40,9)	15 (68,2)*	17 (77,3)*	14 (40,0)	19 (76,0)#	17 (77,3)#
Горечь во рту	11 (50,0)	12 (54,5)*	9 (40,9)*	28 (80,0)	18 (72,0)*	13 (59,1)**
Тошнота	7 (31,8)	10 (45,5)*	8 (36,3)*	25 (71,4)	11 (44,0)**	9 (40,9)**
Болезненность при пальпации в точке проекции желчного пузыря	15 (68,1)	15 (68,0)	16 (71,3)*	35 (100,0)	25 (100,0)	22 (100,0)
Симптом Мерфи	14 (63,6)	15 (68,0)	15 (68,0)	35 (100,0)	25 (100,0)	22 (100,0)

**Примечание.** Значения ИМТ по изучавшимся группам те же, что в табл. 1.

\* – достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП и ожирением (p&lt;0,05);

# – достоверные различия со значениями у пациентов с ХКХ и ожирением (p&lt;0,05).

чии заболеваний желудочно-кишечного тракта, подтвержденных медицинской документацией, и отказ больного от обследования.

Особенности пищевого поведения изучали по вопросам (DEBQ, 1986), в ходе исследования выполняли антропометрию, анализ липидного спектра желчи, методом иммуноферментного анализа определяли содержание в сыворотке крови лептина (тест-система «Diagnostics Biochem, Canada Inc.»), инсулина (тест-система «Monobind Inc., USA»). Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ «Excel» и «Statistica».

Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

### Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 2, большинство включенных в исследование составили женщины (59,3%), средний возраст 38,6±4,5 года.

В табл. 3 представлены клинические особенности заболеваний желчного пузыря в зависимости от трофологического статуса. Обнаружено, что характер абдоминальной боли и проявления билиарной диспепсии во многом определялись этим показателем. На фоне дефицита массы тела чаще наблюдали постоянный абдоминальный болевой синдром, при этом преобладала ноющая боль в правом подреберье, усиливающаяся после еды. У больных с ожирением преимущественно отмечался синдром билиарной диспепсии.

При объективном обследовании у пациентов с ДЖП точечная болезненность при пальпации в проекции желчного пузыря чаще выявлялась на фоне трофологической недостаточности, чем при ожирении.

Исследование химического состава пузырной желчи (табл. 4) у большинства пациентов с ДЖП и ЖКБ, независимо от трофологического статуса, выявило увеличение концентрации холестерина, снижение содержания желчных кислот и фосфолипидов в пузырной желчи по сравнению с аналогичными показателями у практически здоровых лиц. Максимальные изменения желчи обнаруже-

Таблица 4

## Биохимические показатели пузырной желчи у пациентов с хроническим холециститом, абс. число (%)

Показатель	Группа пациентов					
	1-я, n=22	2-я, n=22	3-я, n=22	4-я, n=35	5-я, n=25	6-я, n=22
Холестерин, ммоль/л	8,65±0,07♦	5,75±0,12*	3,76±0,1**♦	12,4±0,3**♦	13,0±0,3**♦	11,7±0,4**♦♥
Желчные кислоты, ммоль/л	48,84±1,46♦	59,75±0,49*	52,44±1,11#	37,8±0,9**♦	36,6±1,0**♦	35,8±1,10**♦
Фосфолипиды, ммоль/л	14,92±0,22♦	14,74±0,15	11,48±0,26**♦	9,4±0,2**♦	9,3±0,2**♦	9,2±0,2**♦
C-реактивный белок,:						
+	—	—	—	22 (62,8)**	10 (40,0)**	29 (68,2)**
++	—	—	—	10 (28,6)	8 (32,0)	10 (22,7)*
+++	—	—	—	3 (8,6)**	7 (28,0)#	3 (9,1)**
ЛИ	0,86±0,03	0,59±0,01*	0,40±0,03**♦	1,28±0,03**♦	1,33±0,03**♦	1,20±0,03**♦♥

**Примечание.** Значения ИМТ по группам те же, что в табл. 1.

\* — достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП и ожирением ( $p<0,05$ ); # — достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП и нормальной массой тела ( $p<0,05$ ); ♦ — достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП и недостаточностью питания ( $p<0,05$ ); ♥ — достоверные различия со значениями у пациентов с ХКХ и нормальной массой тела ( $p<0,05$ ).

Таблица 5

## Варианты нарушений пищевого поведения и характер питания у пациентов с заболеваниями желчного пузыря, абс. число (%)

Особенности пищевого поведения	Группа пациентов						Практически здоровые лица, n=25
	1-я, n=22	2-я, n=22	3-я, n=22	4-я, n=35	5-я, n=25	6-я, n=22	
Эмоциогенное	5 (22,7)	3 (13,6)	3 (13,6)	7 (20,0)	3 (12,0)	3 (13,6)	2 (9,1)
Экстернальное	8 (36,4)♦	9 (40,9)	1 (4,5)#	15 (42,9)	4 (16,0)*	5 (22,7)	6 (27,3)
Ограничительное	7 (31,8)	3 (13,6)	8 (36,4)	13 (37,1)	6 (24,0)*	6 (27,3)	3 (13,6)
Отсутствие нарушений	2 (9,1)#♦	7 (31,8)	9 (40,9)#	—	12 (48,0)	8 (36,4)	14 (50,0)
Характер питания:							
преимущественно белковая пища	3 (13,6)	5 (22,7)	6 (27,3)	5 (14,3)	12 (48,0)*♥	12 (54,5)*♥	9 (22,7)
преимущественно углеводная пища	7 (31,8)#♦	15 (68,2)	14 (63,6)	14 (40,0)	4 (16,0)*♥	3 (13,6)*♥	14 (68,2)
прием жирной пищи	12 (54,5)#♦	2 (9,1)	2 (9,1)	16 (45,7)♥	9 (36,0)♥	7 (31,8)♥	2 (9,1)

**Примечание.** Значения ИМТ по группам те же, что в табл. 1.

\* — достоверные различия со значениями у пациентов с ХКХ и ожирением ( $p<0,05$ ); # — достоверные различия со значениями у пациентов с ХКХ и нормальной массой тела ( $p<0,05$ ); ♥ — достоверные различия со значениями у пациентов группы контроля ( $p<0,05$ ).

ны при ХКХ. У большинства пациентов с ЖКБ в желчи также определялся C-реактивный белок, косвенно отражающий воспалительные изменения в стенке желчного пузыря. Соответственно изменениям содержания холестерина, желчных кислот и фосфолипидов в пузырной желчи у этих пациентов увеличивался *литогенный индекс* (ЛИ). При ЖКБ, ХКХ и ожирении индекс литогенности был максимальным.

В табл. 5 приведены результаты исследования пищевого поведения.

Эпизоды нарушений пищевого поведения с преобладанием экстернального и ограничительного типов выявлены и в группе у здоровых лиц с нормальной массой тела. У больных с ДЖП и нормальной массой тела чаще регистрировали экстернальный тип нарушения пищевого поведения, а при ХКХ — ограничительный тип. У пациентов с заболеваниями желчного пузыря и ожирением отмечались все типы нарушений пищевого поведения, однако преобладал экстернальный тип. У пациентов с ДЖП, ЖКБ и фоновым дефицитом

Таблица 6

Содержание лептина и инсулина в сыворотке крови обследованных пациентов

Показатель	Группа пациентов						Практически здоровые лица, n=25
	1-я, n=22	2-я, n=22	3-я, n=22	4-я, n=35	5-я, n=25	6-я, n=22	
Лептин, нм/мл	64,32±2,84**♦	16,71±1,00	24,85±1,10**	76,16±2,24	20,1±1,36 <sup>o</sup>	27,35±0,5 <sup>o</sup>	16,3±1,2
Инсулин, мкМЕ/мл	8,97±0,69	8,96±0,74	7,67±0,57	25,6±0,8	8,4±0,7 <sup>o</sup>	11,3±1,9 <sup>o</sup>	7,53±0,51
Индекс НОМА	1,8±0,12	1,84±0,18	1,45±0,11**	5,26±0,24	1,72±0,71 <sup>o</sup>	2,16±0,36 <sup>o</sup>	1,53±0,11

**Примечание.** Значения ИМТ по группам те же, что в табл. 1.

\* – достоверные различия со значениями у пациентов группы контроля ( $p<0,05$ ); # – достоверные различия со значениями у пациентов с ХКХ с нормальной массой тела ( $p<0,05$ ); ♦ – достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП и ожирением ( $p<0,05$ ); <sup>o</sup> – достоверные различия со значениями у пациентов с ХКХ с ожирением ( $p<0,05$ ).

массы тела наблюдался в основном ограничительный тип пищевого поведения.

Анализ особенностей питания при ДЖП свидетельствует об увеличении в рационе жирной и углеводной пищи при ожирении. У лиц с ДЖП с нормальным ИМТ и дефицитом массы тела в рационе преобладала белковая и углеводная пища. При ХКХ также выявлено увеличение доли жирной и жареной пищи при ожирении. У пациентов с ХКХ с нормальной и низкой массой тела в рационе преобладала белковая пища.

При анализе концентрации лептина в сыворотке крови (табл. 6) установлено, что на фоне ожирения при ДЖП и ЖКБ его концентрация достоверно повышалась вместо ожидаемого физиологического снижения [14]. Этот результат косвенно отражает формирование при заболеваниях желчного пузыря и ожирении лептинорезистентности [10]. При трофологической недостаточности выявлено недостоверное повышение уровня лептина при ДЖП и ХКХ, что соответствует его физиологической функции [14].

При ожирении у пациентов с ЖКБ достоверно (максимально) повышено содержание в сыворотке крови инсулина и индекса НОМА без биохимических признаков сахарного диабета в сравне-

нии со всеми другими группами пациентов (см. табл. 6). Известно, что высокий уровень циркулирующего инсулина стимулирует аппетит и способствует еще большему нарушению трофологического статуса [15, 16]. В то же время обсуждается роль инсулинорезистентности как независимого фактора риска развития ЖКБ [17].

## Выводы

Клинические проявления заболеваний желчного пузыря во многом зависят от трофологического статуса: у пациентов с ожирением преобладают симптомы билиарной диспепсии, у пациентов с дефицитом массы тела – абдоминальный болевой синдром.

Характер пищевого поведения при хроническом холецистите влияет на трофологический статус, но не является единственно определяющим фактором.

В основе нарушений трофологического статуса при различных клинико-морфологических формах хронического холецистита лежат не только нарушения пищевого поведения, но и изменения продукции лептина и инсулина в сыворотке крови.

## Список литературы

1. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Treatment of gallstone disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier 2010:66.
2. Циммерман ЯС. Гастроэнтерология: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2012:20-5.
2. Tsimmerman Ya.S. Gastroenterology: Manual. M.: GEOTAR-Media 2012:20-5.
3. Лазебник ЛБ., Ильченко АА. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы. Тер арх 2005; 2:5-10.
3. Lazebnik LB., Il'chenko AA. Gallstone disease. Pathways of problem solution. Ter arkh 2005; 2:5-10.
4. Ильченко АА, Делюкина ОВ, Вихрова ТВ. Патогенетические и клинические аспекты предкаменной стадии желчнокаменной болезни. Мед вестн 2006; 3:14-5.
4. Il'chenko AA, Delyukina OV, Vihrova TV. Pathogenic and clinical aspects of a precalculous stage of a gallstone disease. Med vestn 2006; 3:14-5.
5. Никитин ЮП, Григорьева ИИ. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчнокаменной болезни. Тер арх 2005; 2:89-92.
5. Nikitin YUP, Grigoryeva IN. Female sexual hormones and some other factors in a pathogenesis of a gallstone disease. Ter arkh 2005; 2:89-92.
6. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12 (12):1347-52.
7. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // World J Gastroenterol 2005; 11 (11):1653-7.
8. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? Curr Gastroenterol Rep 2005;7(2):132-40.



9. *Мараховский ЮХ.* Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2003; 13 (1):81-91.
9. *Marakhovskiy Yu.H.* Gallstone disease: state-of-the-art. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2003; 13:81-91.
10. *Звенигородская ЛА.* Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом. Consilium Medicum 2007; 2:3-10.
10. *Zvenigorodskaya LA.* Clinical, functional and morphological changes in the liver of patients with a metabolic syndrome. Consilium Medicum 2007; 2:3-10
11. *Медведева ИВ, Фролова ОИ, Дороднева ЕФ, Янин ЕЛ.* Желчнокаменная болезнь и ожирение. Особенности клиники, патогенеза и лечения. Монография. Тюмень: «Академия», 2003:147.
11. *Medvedeva IV, Frolova OI, Dorodneva EF, Yanin EL.* A gallstone disease and obesity. Features of clinic, a pathogenesis and treatment. The monograph. Tyumen: «Academy», 2003:147.
12. *Мараховский ЮХ, Мараховский КЮ.* Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартменты обмена холестерина и их клинико-патофизиологическое значение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16 (6):41-55.
12. *Marakhovskiy Yu.H, Marakhovskiy KYu.* Gastroenterological aspects of cholesterol metabolism: hepatocytic and canalicular compartments of cholesterol metabolism and their clinical and pathophysiological significance. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16:41-55.
13. *Вовк ЕИ.* Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? Леч врач 2011; 2:58-65.
13. *Vovk Ye.I.* Gallstone disease in XXI century: what new? Lech vrach 2011; 2:58-65.
14. *Манцорос ХС.* Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека. Междунар журн мед практики 2000; 9:57-67.
14. *Mantsoros HS.* Role of leptin in development of obesity and obesity-related diseases: modern concepts. Mezhdunar zhurn med praktiki 2000; 9:57-67.
15. *Fruhbeek G, Salvador J.* Relation between leptin and regulatic of glucose metabolism. Diabetologia 2000 43(1):3-12.
15. *Fruhbeek G, Salvador J.* Relation between leptin and regulatic of glucose metabolism. Diabetologia 2000 43(1):3-12.
16. *Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC.* Adipokines and insulin resistance. Mol Med 2008; 11-12:741-51.
16. *Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC.* Adipokines and insulin resistance. Mol Med 2008; 11-12:741-51.
17. *Мансуров ХХ, Мироджов ГК, Мансурова ФХ,* и др. Инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью. Клин мед 2005; 83 (7):48-51.
17. *Mansurov HH, Mirodzhov GK, Mansurova FH,* et al., Insulin resistance in patients with metabolic syndrome and gallstone disease. Klin med 2005; 83:48-51.

# Генетический полиморфизм вируса гепатита С и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы

С. Н. Маммаев, А. М. Каримова

*Кафедра госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация*

## Genetic polymorphism of hepatitis C virus and risk of hepatocellular carcinoma

S.N. Mammayev, A.M. Karimova

*Chair of hospital course of internal diseases #1, Dagestan State Medical Academy, Ministry of Healthcare of Russia, Makhachkala, Russian Federation*

**Цель обзора.** Оценить влияние генетического полиморфизма вируса гепатита С на риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

**Основные положения.** Гепатоцеллюлярная карцинома является одним из наиболее грозных исходов хронических заболеваний печени, в частности хронического гепатита С (ХГС). В настоящее время установлено, что частота развития ГЦК у больных с 1b генотипом вируса гепатита С (ВГС) была достоверно выше, чем с другими генотипами.

При анализе аминокислотных последовательностей у больных с 1b генотипом ВГС выявлены мутации с заменой аргинина на глицин в 70 кодоне (Glu 70) и лейцина на метионин в 91 кодоне (Met 91). При этом обнаружено, что мутантный тип Glu 70 встречается достоверно чаще у пациентов с ГЦК по сравнению с больными ХГС и циррозом печени, в более старших возрастных группах, при повышении уровня гамма-глутамилтранспептидазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови. Появление мутантных форм 1b генотипа связано с открытием ранее неизвестного белка ВГС — minicor-протеина, при котором отсутствует N-конец классического Cor-протеина p21.

**The aim of review.** To estimate effect of genetic polymorphism of hepatitis C virus on risk of *hepatocellular carcinomas* (HCC).

**Key points.** Hepatocellular carcinoma is one of the most dreadful outcomes of chronic liver diseases, in particular — *chronic hepatitis C* (CHC). Now it is revealed, that frequency of HCC in patients with 1b genotype of *hepatitis C virus* (HCV) was significantly above, than other genotypes.

In aminoacidic sequences analysis in patients with 1b genotype of HCV mutations with substitution of arginine to glycine in codon 70 (Glu 70) and leucine to methionine in codon 91 (Met 91) were revealed. Thus it is revealed, that mutant type Glu 70 is significantly more frequent in patients with HCC in comparison to CHC and liver cirrhosis, in older age groups, at elevation of serum level of gamma-glutamyltranspeptidase and aspartate aminotransferase. Frequency of mutant forms of 1b genotype is related to discovery of previously unknown protein of HCV — minicor-protein with absence of N-terminal of classical Cor-protein p21.

**Conclusion.** Early detection mutant Glu 70, Met 91 forms of HCV genotype 1b will provide prediction of HCC risk in CHC patients and to begin adequate etiological

**Маммаев Сулейман Нураттинович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии. Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru; 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

**Mammayev Suleyman N** — MD, PhD, professor, head of the chair of hospital course of internal diseases N 1, Dagestan State Medical Academy. Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru; 367000, Dagestan Republic, Mahachkala, Lenina sq, 1.

**Каримова Аминат Магомедовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии. Контактная информация: k\_amina@list.ru; 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

**Karimova Aminat M** — MD, assistant-professor, chair of hospital course of internal diseases N 1 Dagestan State Medical Academy. The contact information: k\_amina@list.ru; 367000, Dagestan Republic, Mahachkala, Lenina sq, 1.

**Заключение.** Раннее выявление мутантных Glu 70, Met 91 форм 1b генотипа ВГС позволит прогнозировать риск развития ГЦК у больных ХГС и начать своевременное адекватное этиотропное лечение для профилактики этого грозного осложнения.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, хронический гепатит С, генотип 1b вируса гепатита С, мутации.

treatment for preventive maintenance of this dangerous complication intime.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis C, genotype 1b hepatitis C virus, mutations.

**Г**епатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из наиболее неблагоприятных исходов хронических заболеваний печени. Каждый год более чем половине миллиона людей во всем мире выставляется этот диагноз. По данным проекта Всемирной организации здравоохранения (WHO) и Международного агентства по изучению опухолей (IARC) GLOBOCAN 2008 г., ГЦК по частоте развития занимает шестое место в мире среди злокачественных опухолей, восьмое среди женщин, пятое среди мужчин [1, 31]. Почти 85% случаев ГЦК регистрируется в развивающихся странах и преимущественно у мужчин (соотношение мужчин и женщин — 2,4:1). Пик заболеваемости приходится на 70-летний возраст, реже всего он регистрируется среди лиц младше 40 лет. Регионы с наибольшей распространенностью — Восточная и Юго-Восточная Азия, Центральная и Западная Африка, Маеланезия и Полинезия. Самая низкая распространенность в индустриально развитых странах за исключением Южной Европы, где заболеваемость среди мужчин составляет 10,5 на 100 000 населения, что значительно выше, чем в других развитых регионах.

По частоте причин смерти от рака ГЦК занимает третье место в мире, уступив лишь раку легких и желудка. В некоторых районах Африки и Азии это — самое распространенное злокачественное новообразование [31]. По меньшей мере, 300 000 из 600 000 смертей от ГЦК приходятся на Китай, остальные — на страны с ограниченными ресурсами субсахарского региона Африки, где рак печени занимает первое место среди причин смерти от онкологических заболеваний [1].

В США выявляется более 15 тыс. новых случаев ГЦК ежегодно [18, 31], за последние сорок лет частота обнаружения выросла в 3 раза, что частично объясняется улучшением диагностических возможностей и внедрением компьютерной томографии, в то время как 5-летняя выживаемость остается все еще очень низкой [6, 42]. В нашей стране, по данным GLOBOCAN (2008 г.), ежегодно диагностируется около 2815 случаев злокачественных опухолей печени, причем смертность от них составляет 3628 в год, а 5-летняя выживаемость — всего 0,4% [31].

ГЦК, как правило, является исходом целого ряда хронических самостоятельных заболеваний

печени (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени) и заболеваний, при которых печень поражается вторично — *сахарный диабет* (СД) 2-го типа, системные заболевания соединительной ткани, а также влияния различных токсических агентов — алкоголя, афлатоксина и др.

Специалисты Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO, 2009) к основным факторам риска развития ГЦК относят: хроническую инфекцию *вирусами гепатита В и С* (ВГС и ВГВ), алкогольный цирроз, неалкогольный стеатогепатит, СД (метаболический синдром), контакт с афлатоксином, табакокурение, генетические факторы (тирозиноз, гемахроматоз), дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина, аутоиммунный хронический гепатит, первичный билиарный цирроз, *цирроз печени* (ЦП) вне зависимости от этиологии [1].

Среди заболеваний, приводящих к развитию ГЦК, во всем мире лидирующие позиции занимают *хронические гепатиты С и В* (ХГС и ХГВ). При инфицировании ВГВ факторами, повышающими риск развития такой опухоли, являются: высокая вирусная нагрузка и С генотип, длительность инфицирования, мужской пол, пожилой возраст, отягощенный наследственный анамнез по ГЦК, контакт с афлатоксином, употребление алкоголя и табакокурение, коинфекция с ВГС и дельта-вирусом гепатита, проживание в Азии, Африке и некоторых странах Восточной Европы [9, 31, 44].

По данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2010), при ХГС факторами риска развития ГЦК являются: 1-й генотип, более взрослый возраст на момент инфицирования, длительность заболевания, мужской пол, ЦП, коинфекция с ВГВ и вирусом иммунодефицита человека [23], употребление алкоголя (более 20–50 г в сутки) [12], изофлавоноидов (содержащихся в сое) [35], а также ожирение, СД и метаболический синдром [18, 22, 37]. Большинство этих факторов приводит к формированию и прогрессированию ЦП, который наблюдается у 80–90% больных с ГЦК: 5-летний кумулятивный риск развития опухоли у пациентов с ЦП варьирует в пределах от 5 до 30% в зависимости от этиологии (чаще при ХГС), от региона или этнической принадлежности (выше у азиатов)

и стадии цирроза [15]. Некоторые исследования, проведенные в Японии и Южной Европе, показали, что снижает риск развития ГЦК употребление кофе [23, 28].

В 2007 г. S. A. Raza и соавт. продемонстрировали удельный вес ВГВ и ВГС среди причин ГЦК в различных странах мира [40]. Так, если в Китае причиной ее формирования в подавляющем большинстве случаев был ХГВ (почти в 60%) и в 2 раза чаще коинфекция ВГВ и ВГС, чем только ВГС, то в США, Японии, Египте и в странах Европы (Италии, Испании, Австрии и Германии) значительно чаще к ее развитию приводил ХГС (в 22, 68, 69, 43, 48, 37 и 26% соответственно). Как видно, в Японии и Египте частота ГЦК при наличии ХГС оказалась более чем в 2 раза выше, чем в США и Германии. В США среди пациентов, которым был выставлен диагноз ХГС в период с 1996 по 2006 г., отмечалось 20-кратное увеличение заболеваемости ГЦК [24].

Преобладание ХГС у пациентов с ГЦК привлекло внимание ученых всего мира. Большое количество исследований было призвано изучить влияние ВГС на процесс формирования опухоли, оценить влияние факторов организма-хозяина, особенностей микроорганизма, а также действие противовирусной терапии ХГС на частоту развития этого злокачественного новообразования.

Механизмы онкогенных влияний ВГС до конца не выяснены. По мнению ученых, ХГС может повысить риск развития ГЦК путем переключения передачи сигнала трансформирующего фактора роста гепатоцитов- $\beta$  с подавления опухолеобразования на фиброгенез [32]. Согласно полученным данным, ГЦК, как правило, развивается после ЦП, что указывает на важную роль длительных процессов некроза и регенерации в его патогенезе. ВГС может влиять на гепатоканцерогенез посредством онкогенных эффектов Сog-протеина, который способен активировать оксидативный стресс [26]. Кроме того, вирус может нарушить сигнальный каскад митоген-активирующих протеинкиназ и активирующего фактора 1, управляя клеточным циклом. Ангиогенез в печени и геномные изменения, которые нарушают регуляцию Jak/STAT пути на ранних стадиях канцерогенеза, могут также провоцировать и поддерживать гепатокарциногенез [20, 33, 43]. Однако причины развития ГЦК при ХГС все еще до конца не ясны, и исследования патологических механизмов, лежащих в основе канцерогенеза при ХГС, продолжаются [34].

В 2010 г. Y. Asahina и соавт. изучали влияние возраста пациентов и противовирусной терапии на риск развития ГЦК [7]. В 7,5-летнее когортное исследование с 1992 г. было включено 2547 больных ХГС, из которых 2166 получали интерферонотерапию. У 177 (7%) леченных пациентов развивалась ГЦК. Японские ученые продемонстрирова-

ли, что риск ее развития после 65 лет возрастал более чем в 15 раз. Кроме того, возраст оказался более сильным фактором риска формирования ГЦК при отсутствии ответа на противовирусную терапию, а эрадикация ВГС снижала указанный риск значительно лучше у молодых пациентов, чем у пожилых. В другом исследовании было показано, что возраст не менее сильный фактор риска развития ГЦК у пожилых больных с ВГС, чем отягощенный по ГЦК семейный анамнез [19].

М. Н. Lee и соавт. выявили связь между активностью *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и уровнем вирусной нагрузки у пациентов с ХГС и риском формирования ГЦК [29]. В исследование с 1991 по 2006 г. было включено 925 больных в возрасте от 30 до 65 с положительными анти-ВГС. Мультивариантный регрессионный анализ Коха показал, что кумулятивный риск развития опухоли достоверно возрастал с повышением активности АлАТ в начале исследования — 1,7, 4,2, 13,8% при уровне АлАТ  $\leq 15$ , 15–45 и  $\geq 45$  ЕД/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Риск возникновения ГЦК также зависел от уровня исходной вирусной нагрузки — 1,1, 6,4 и 14,7% при отрицательном тесте на РНК ВГС, низком уровне и высоком уровне РНК ВГС соответственно ( $p < 0,001$ ). В этом же исследовании было установлено, что ГЦК значительно чаще развивалась у пациентов с 1-м генотипом ВГС по сравнению с остальными генотипами — 12,6 и 4,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Эти данные были подтверждены и в ряде других исследований. S. Bruno и соавт. в течение 10 с половиной лет наблюдали 163 пациентов с ЦП в исходе ХГС [8]. Диагноз ГЦК устанавливался по данным УЗИ, которое проводилось каждые 6 мес. Авторы также обнаружили, что частота развития ГЦК у больных с 1b генотипом ВГС была выше, чем у пациентов с 2a/c генотипом (42,3 и 19,2%,  $p < 0,0001$ ). Мультивариантный анализ Коха показал: 1b генотип ВГС является независимым фактором риска развития ГЦК (отношение шансов — 3,0 с 95% доверительным интервалом 1,03–4,47). Кроме того, достоверными факторами оказались наличие варикозного расширения вен пищевода, возраст старше 60 лет и мужской пол.

В ходе мета-анализа множества исследований, посвященных этой проблеме, выявлено, что приблизительный риск развития ГЦК в 2,5 раза выше у пациентов с 1b генотипом, чем у больных с другими генотипами ВГС [39]. Что особенно важно: повышение риска формирования ГЦК при 1b генотипе наблюдается и при отсутствии ЦП, а онкогенный потенциал разных генотипов ВГС становится очевидным именно в отсутствие цирроза, который является самостоятельным фактором риска ГЦК.

Было предложено множество гипотез, объясняющих повышение частоты ГЦК при 1-м

генотипе ВГС. Основываются они прежде всего на особенностях структуры генома вируса и процессинга полипротеина. Многочисленные экспериментальные данные доказали, что экспрессия Сog-протеина может привести к гибели гепатоцитов, клеточной трансформации и канцерогенезу [11, 30, 41]. Особый интерес в экспериментальных и клинических исследованиях привлекло влияние точечных мутаций Сog-протеина ВГС — замена аргинина на глицин (Gln 70) в 70 кодоне, лейцина на метионин (Met 91) в 91 кодоне, двойной мутации в обоих кодонах (Gln 70, Met 91) на риск формирования опухоли, ответ на противовирусную терапию, а также на прогрессирование заболевания и смертность от ГЦК [3, 5, 14, 25, 35, 36, 38].

S. Nakamoto и соавт. опубликовали результаты исследования риска развития ГЦК у больных с 1-м генотипом ВГС [36]. Был обследован 361 пациент с ХГС (средний возраст  $50,5 \pm 12,2$  года), которым с 1986 по 1998 г. была проведена биопсия печени. В исследование не включались лица, ранее получавшие *интерферонотерапию* (ИФН-терапию), а также пациенты с ХГВ, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом, гемахроматозом, болезнью Вильсона, лекарственным гепатитом. Диагноз ГЦК выставлялся по данным ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Противовирусная терапия проводилась 275 (76%) больным.

У 216 из 287 пациентов, которым был выполнен анализ аминокислотных последовательностей Сog-протеина ВГС 1b генотипа, были выявлены мутации в 70 и/или 91-м доменах: у 129 — в 70-м и у 158 — в 91-м. Вызывает интерес обнаруженное в ходе исследования резкое снижение частоты дикого Сog-протеина у пациенток старше 60 лет (ниже 10%), в то время как во всех остальных возрастных группах этот показатель у женщин достигал не менее 25% и был выше, чем у мужчин.

Общая частота развития ГЦК составила 22,7%, причем в течение 5 лет — 9,5%, 10 лет — 22,9%, 15 лет — 30,9%. Неудивительно, что число случаев ГЦК повышалось в зависимости от стадии фиброза в начале исследования (по результатам биопсии печени): 6,6, 30,5, 44,2 и 52,8% при F0–1, F2, F3 и F4 стадиях соответственно. У пациентов с диким типом Сog-протеина формирование опухоли отмечено в 14,8% случаев, частота ее развития в течение 15 лет составила 26,6%. В группе больных с мутантным типом Сog-протеина частота развития ГЦК достигала 24,1% (у 52 из 216 больных), а в течение 15 лет — 38%.

Средний показатель формирования ГЦК зависел и от ответа на стандартную ИФН-терапию. Так, в группе пациентов, достигших *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) он составил 5,5%, в то время как у не достигших УВО —

27,2%, что даже несколько выше, чем у лиц, не получивших противовирусную терапию (26,7%).

На основании полученных в исследовании данных был проведен мультивариантный анализ Коха, который позволил выявить следующие факторы риска ГЦК у больных ХГС: мужской пол, возраст  $\geq 50$  лет, две и более стадии фиброза, отсутствие УВО, уровень *аспартатамино-трансферазы* (АсАТ) более 90 МЕ/л, отношение АсАТ/АлАТ  $\geq 0,8$ , мутантный тип Сog-протеина.

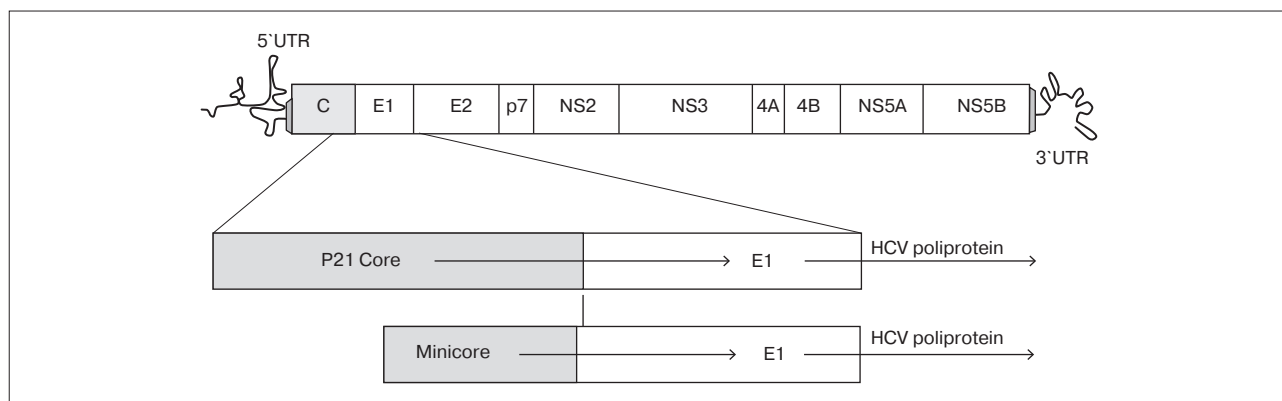
M. Kobayashi и соавт. также изучали взаимосвязь между мутациями в 70 и 91 кодонах Сog-протеина 1b генотипа ВГС, частотой развития ГЦК и ответом на противовирусную терапию [25]. В исследование по влиянию полиморфизма аминокислотных последовательностей Сog-протеина на прогрессирование заболеваний печени за период с 1966 по 2008 г. было включено 1097 больных ХГС, ранее не получавших противовирусное лечение. Период наблюдения составил от 3 до 8 мес. У 778 (70,9%) пациентов имелся ХГ, у 221 (20,1%) — ЦП, у 98 (8,9%) — ГЦК. У 412 (37,6%) больных выявлен дикий тип Сog-протеина ВГС 1b генотипа, у 284 (25,9%) — мутантный по 70-му домену, у 221 (20,1%) — мутантный по 91-му домену и у 180 (16,4%) — двойной мутантный тип.

Результаты исследования показали повышение частоты мутантных форм Gln 70 с возрастом пациентов (63,4 и 36,4% в возрастных группах 41–83 года и 19–30 лет соответственно,  $p < 0,001$ ). Мутантный тип Gln 70 встречался гораздо чаще у пациентов с ГЦК по сравнению с больными ХГ и ЦП (53,1, 32,6 и 43,0% соответственно,  $p < 0,001$ ). Кроме того, обнаружено достоверное увеличение частоты мутаций в случаях повышения начального уровня *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) — 49,5 и 29,0% при значениях  $> 110$  и  $< 60$  МЕ/л соответственно,  $p < 0,001$  и тромбоцитопении (43,2 и 32,2% при уровне тромбоцитов  $\leq 12$  и  $\geq 21 \times 10^3/\text{mm}^3$  соответственно,  $p = 0,008$ ).

Моновариантный анализ выявил факторы, ассоциированные с мутацией Gln 70 у пациентов, инфицированных ВГС 1b генотипа: активность АсАТ  $\geq 58$  МЕ/л, ГГТП  $\geq 61$  МЕ/л и наличие ГЦК. Мультивариантный анализ исключил из этого списка уровень АсАТ.

Таким образом, было показано, что частота мутаций Сog-протеина в 70-м кодоне с заменой аргинина на глицин у больных с 1b генотипом ВГС увеличивается с возрастом и при сочетании с высоким уровнем АсАТ и ГГТП — это способствует прогрессированию заболеваний печени с развитием ГЦК.

То, как именно мутации Сog-протеине могут влиять на канцерогенез, до недавнего времени оставалось неизвестным. Ситуация изменилась с открытием ранее неизвестного белка ВГС — 91-minicore [2], который называется также p8



Модель синтеза полипротеина вируса гепатита С под влиянием minicore

и является одним из представителей семейства minicore протеинов ВГС с длиной от 8 до 14 кДа. У 91-minicore имеется С-конец, но отсутствует N-конец классического Core-протеина р21 (см. рисунок). Было доказано, что указанный белок продуцируется в случае, когда под влиянием различных внутренних сигналов рибосомальный синтез белка ВГС начинается с 91-го, а не с 1-го кодона [13]. Также было установлено влияние и 70-го кодона на синтез minicore. Предполагается, что внутренние механизмы, инициирующие экспрессию minicore, могут влиять и на продукцию ВГС-полимеразы, обеспечивая дублирование трансляционной системы, что позволяет выполнить репликацию РНК ВГС даже тогда, когда клеточная противовирусная защита блокировала внутренний рибосомальный сайт связывания (IRES). В ряде исследований было выявлено, что экспрессия minicore может повлиять и на результаты ИФН-терапии, ее противовирусные и антипролиферативные эффекты [10, 16].

### Модель синтеза полипротеина вируса гепатита С под влиянием minicore

У. Funaoka и соавт. изучали влияние ИФН-терапии у пациентов с мутациями в 70/91 доменах Core-протеина 1b генотипа ВГС. Резистентность к терапии у таких пациентов объяснялась наличием нарушений в путях передачи сигнала с ИФН-рецепторов [17]. *Интерлейкин-6* (IL-6) активирует фосфорилирование STAT3 и посредством SOCS3-белка подавляет передачу сигнала с ИФН-рецепторов. В эксперименте было установлено, что уровень IL-6 и экспрессия SOCS3 оказались

значительно выше в клеточных культурах, содержащих 70/91-мутантные формы ВГС, чем в культурах с диким типом.

Было продемонстрировано влияние полиморфизма Core-протеина 1b генотипа ВГС, а также гена IL-28В на частоту УВО и при проведении тройной терапии (пегилированный интерферон + рибавирин + телупревидин по стандартной схеме) [4]. N. Akuta и соавт. показали, что при наличии благоприятного для ответа на стандартную терапию ТТ генотипа IL-28В полиморфизм Core-протеина не оказывал существенного влияния на показатели УВО при тройной терапии (частота УВО — 84%). Однако в отсутствие данного генотипа мутация Gln 70 ассоциировалась со значительно более низким ответом на тройную терапию, чем при диком типе Core-протеина (УВО — 12 и 50% соответственно).

### Заключение

Последние десятилетия ознаменовались множеством исследований, посвященных изучению влияния ХГС на развитие ГЦК. Получено большое количество информации о патогенезе ГЦК, участии ВГС в этом процессе, факторах, влияющих на прогрессирование хронических заболеваний печени и пролиферативных изменений в печеночной ткани. Вместе с тем к настоящему времени удалось ответить лишь на некоторые из возникших перед учеными вопросы. Темные пятна в патогенезе ГЦК, в тонких взаимоотношениях между ВГС и организмом-хозяином, приводящих к развитию злокачественного новообразования в печени, диктуют необходимость дальнейших исследований этой сложной проблемы.

## Список литературы

1. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива. Практические рекомендации. [Электронный ресурс]: Всемирная гастроэнтерологическая организация - Доступ: <http://www.worldgastroenterology.org/hepatocellular-carcinoma.html>
1. Hepatocellular carcinoma (HCC): global prospect. Practical guidelines. [electronic resource]: World gastroenterological organization - Access: <http://www.worldgastroenterology.org/hepatocellular-carcinoma.html>
2. *Ahmad J, Eng FJ, Branch AD.* HCV and HCC: clinical update and a review of HCC-associated viral mutations in the core gene. *Semin Liver Dis* 2011; 31(4):347-55.
3. *Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M,* et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol* 2009; 81(3):452-8.
4. *Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M,* et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28b gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52(2):421-9.
5. *Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y,* et al. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2007;46(5):1357-64.
6. *Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME.* Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27(9):1485-91.
7. *Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N.* Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52(2):518-27.
8. *Bruno S, Crosignani A., Maisonneuve P,* et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46(5):1350-6.
9. *Chen CJ, Yang HI, Hloje UH.* Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 (suppl 5):72-84.
10. *Chen HM, Tanaka N, Mitani Y,* et al. Critical role for constitutive type I interferon signaling in the prevention of cellular transformation. *Cancer Sci* 2009; 100(3):449-56.
11. *Chen RF, Li ZH, Liu RY,* et al. Malignant transformation of the cultured human normal biliary tract epithelial cells induced by hepatitis C virus core protein. *Oncol Rep* 2007; 17(1):105-10.
12. *Donato F, Tagger A, Gelatti U,* et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155(4):323-31.
13. *Eng FJ, Walewski JL, Klepper AL,* et al. Internal initiation stimulates production of p8 minicore, a member of a newly discovered family of hepatitis C virus core protein isoforms. *J Virol* 2009; 83(7):3104-14.
14. *Enomoto N, Maekawa S.* HCV genetic elements determining the early response to peginterferon and ribavirin therapy. *Intervirology* 2010; 53(1):66-9.
15. *Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I,* et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (suppl 5):35-50.
16. *Fridman AL, Tainsky MA.* Critical pathways in cellular senescence and immortalization revealed by gene expression profiling. *Oncogene* 2008; 27(46):5975-87.
17. *Funaoka Y, Sakamoto N, Suda G,* et al. Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of Core amino acids 70 and 91. *J Virol* 2011; 85 (12):5896-994.
18. *Hashem B.* Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Viral hepatitis: five decades of progress and promises for the future. Postgraduate course. AASLD. 2010.
19. *Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB,* et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *J Hepatol.* 2009; 50(2):334-41.
20. *Huang XX, McCaughan GW, Shackel NA,* et al. Up-regulation of proproliferative genes and the ligand/receptor pair placental growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 1 in hepatitis C cirrhosis. *Liver international* 2007; 27(7):960-8.
21. *Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y,* et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007; 146(9):649-566.
22. *Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M,* et al. Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: a large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control.* 20(5):741-50.
23. *Inoue M, Yoshimi I, Sobue T,* et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(4):293-300.
24. *Kanwal F, Hoang T, Kramer JR,* et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2011; 140(4):1182-8.
25. *Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F,* et al. Influence of amino acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2010; 82:41-8.
26. *Koike K.* Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:108-11.
27. *Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M,* et al. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer* 2009; 124(7):1644-9.
28. *Larsson SC, Wolk A.* Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132(5):1740-5.
29. *Lee MH, Yang HI, Lu SN,* et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4587-93.
30. *Li ZH, Tang QB, Wang J,* et al. Hepatitis C virus core protein induces malignant transformation of biliary epithelial cells by activating nuclear factor-kappaB pathway. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(7):1315-20.
31. Liver Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008 Summary. GLOBOCAN 2008. Cancer fact sheet [Электронный ресурс] - International agency for research on cancer. World health organization. - Доступ: <http://globocan.iarc.fr>
32. *Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K,* et al. Chronic inflammation associates with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor-beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 46(1):48-57.
33. *Mazzanti R, Messerini L, Comin CE,* et al. Liver angiogenesis as a risk factor for hepatocellular carcinoma development in hepatitis C virus cirrhotic patients. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13(37):5009-14.
34. *McGivern DR, Lemon SM.* Tumor suppressors, chromosomal instability, and hepatitis C virus-associated liver cancer *Annu Rev Pathol* 2009; 4:399-415.
35. *Mori N, Imamura M, Kawakami Y,* et al. Hiroshima Liver Study Group. Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy. *J Med Virol* 2009; 81(4):640-9.
36. *Nakamoto S, Imazeki F, Fukaiet K,* et al. Association between mutations in the core region of hepatitis C virus genotype 1 and hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2010; 52:72-8.

37. *Nkontchou G, Bastard JP, Ziol M, et al.* Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(5):827-33.
38. *Ogura S, Akuta N, Hirakawa M, et al.* Virological and biochemical features in elderly HCV patients with hepatocellular carcinoma: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of mortality after first treatment. *Intervirology* 2009; 52(4):179-88.
39. *Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al.* Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis *J Hepatol*; 2009; 50(6):1142-54.
40. *Raza SA, Clifford GM, Franceschi S.* Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96(7):1127-34.
41. *Smirnova IS, Aksenov ND, Kashuba EV, et al.* Hepatitis C virus core protein transforms murine fibroblasts by promoting genomic instability. *Cell Oncol* 2006; 28(4):177-90.
42. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program SEER Start Database: incidence – SEER 9 Reg Reserch Data, Nov 2009 Sub (1973-2007), National Cancer institute, DCCPS, Surveillance research program cancer statistics branch, released april 2010, based on the November 2009 submission. 2010. Ref Type: Generic. ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)).
43. *Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, et al.* Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 45(4):938-47.
44. *Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al.* Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16):1134-43.



# Исследование ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

А. В. Морозова, Н. В. Мальцева, Я. А. Горбатовский,  
О. Ф. Лыкова, С. В. Архипова

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»  
Минздрава России, Новокузнецк, Российская Федерация

## Association of leptin receptor Gln223Arg genetic polymorphism with obesity and non-alcoholic fatty liver disease

A. V. Morozova, N. V. Mal'tseva, Y. A. Gorbatovsky, O. F. Lykova, S. V. Arkhipova

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine»  
Ministry of HealthCare of Russia, Novokuznetsk, Russian Federation

**Цель исследования.** Поиск ассоциации полиморфизма Gln223Arg в гене рецептора лептина (LEPR) с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материал и методы.** Обследованы 107 пациентов с НАЖБП, 81 пациент с алкогольной болезнью печени (АБП) и 117 лиц без патологии печени (группа контроля). Критерием ожирения тела был индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30,0$ . В сыворотке крови обследуемых содержание холестерина и триглицеридов определяли ферментным колориметрическим методом, концентрацию лептина — иммуноферментным методом. Генотипирование по полиморфизму Gln223Arg в гене LEPR проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** В группе контроля и у пациентов с АБП не обнаружено связи ожирения с полиморфизмом Gln223Arg гена LEPR. У пациентов с НАЖБП без ожирения генотип Arg223Arg, как и аллель 223Arg, встречался реже, чем в группе контроля — в 3 ( $P < 0,05$ ) и 1,5 ( $P < 0,05$ ) раза соответственно. Частота данного генотипа/аллеля также

**Aim of investigation.** Investigation of association of leptin receptor (LEPR) gene Gln223Arg polymorphism with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Material and methods.** Overall 107 patients with NAFLD, 81 patient with alcoholic liver disease (ALD) and 117 patients without liver diseases (control group) were investigated. Obesity criterion was body the body mass index (BMI)  $\geq 30,0$ . Cholesterol and triglycerides serum levels were estimated by enzyme colorimetric method, leptin concentration — by immunoenzyme method. Genotyping for LEPR Gln223Arg gene polymorphism was carried out by allele — specific polymerase chain reaction.

**Results.** In control group and ALD patients no correlation of obesity with LEPR Gln223Arg gene polymorphism was revealed. In NAFLD patients without obesity Arg223Arg genotype, as well as 223Arg allele, was less frequent, than in control group — 3 times ( $P < 0,05$ ) and 1,5 times ( $P < 0,05$ ) respectively. Frequency of this genotype / allele was also significantly less in NAFLD group without obesity, than in those with obesity. Mean serum cholesterol level at NAFLD was higher, than at

Морозова Александра Валерьевна — аспирант кафедры терапии ГОУ ДПО НГИУВ. Контактная информация: sasha\_8512@mail.ru; 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5

Morozova Alexandra V — post-graduate student, chair of internal diseases, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine. Contact information: sasha\_8512@mail.ru; 654005, Novokuznetsk, Stroiteley pr., 5

Мальцева Нина Васильевна — доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии ГОУ ДПО НГИУВ. Контактная информация: ninamaltseva@nm.ru; 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5

Mal'tseva Nina V — Dr.Sci.Biol., head of Research laboratory of molecular biology, State educational government-financed institution of complementary professional education, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine. Contact information: ninamaltseva@nm.ru; 654005, Novokuznetsk, Stroiteley pr., 5

была значимо меньше в группе с НАЖБП у лиц без ожирения, чем с ожирением.

Уровень холестерина в сыворотке крови при НАЖБП в среднем оказался выше, чем при АБП ( $P < 0,05$ ), причем у носителей генотипа Gln223Gln данный показатель был максимальным по сравнению с соответствующим показателем в других группах.

У лиц с НАЖБП вариант 223Arg встречался реже (49,5%), чем вариант 223Gln, в отличие от других групп. Частота аллеля 223Gln у женщин с НАЖБП была в 1,5 раза выше ( $P < 0,05$ ), чем у женщин с АБП, и в 1,3 раза выше ( $P < 0,05$ ), чем у женщин из группы контроля. Соответственно частота генотипа Gln223Gln у женщин с НАЖБП превышала соответствующий показатель у женщин с АБП в 1,5 раза ( $P < 0,01$ ), у женщин из группы контроля в 1,3 раза ( $P < 0,05$ ) и у мужчин с НАЖБП в 3 раза ( $P = 0,05$ ).

**Выводы.** Носительство варианта 223Gln полиморфизма Gln223Arg в гене LEPR может способствовать повышению уровня холестерина и развитию неалкогольной жировой болезни печени и в отсутствие ожирения, особенно у женщин.

**Ключевые слова:** ген рецептора лептина, полиморфизм Gln223Arg, неалкогольная болезнь печени, ожирение, лептин, холестерин, триглицериды.

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к группе заболеваний, обусловленных нарушением питания и обмена веществ. В развитых государствах заболеваемость НАЖБП составляет около 25%, среди тучных людей 57–74%, что дает основание расценивать ожирение как основной фактор риска ее развития. Полагают, что гормон лептин, участвующий в регуляции энергетического обмена и массы тела, причастен к развитию ожирения [10], так как влияет на экспрессию гипоталамических нейропептидов [17], в частности, блокируя синтез и высвобождение нейропептида Y, который вызывает чувство голода.

Лептин продуцируется различными клетками, среди которых к основным продуцентам относятся адипоциты, и секретируется в циркуляцию. Влияние лептина в клетках-мишенях осуществляется через селективное связывание и активацию им специфического рецептора, находящегося на клеточной мембране и принадлежащего к семейству рецепторов цитокинов. В гене *рецептора лептина* (LEPR) обнаружены полиморфизмы, в том числе Gln223Arg, который приводит к замене аминокислоты во внеклеточной области рецептора, общей для всех его изоформ. Полиморфизмы в LEPR могут быть ассоциированы с *индексом массы тела* (ИМТ) и уровнем сывороточного лептина.

В кровяном русле гормон циркулирует преимущественно в комплексе с растворимой формой рецептора лептина [5], который представляет

собой его внеклеточный домен [7], и связывает лептин с аффинностью, сходной с таковой у мембранных рецепторов [8]. Поэтому слабая лептин-связывающая активность сыворотки крови может отражать нарушение функции рецептора, ассоциированное с генотипом, т. е. функциональные вариации в гене рецептора лептина могут способствовать развитию ожирения [12].

Некоторые авторы отмечают, что слабая лептин-связывающая активность сыворотки крови присуща носителям мутантного 223Arg-аллеля полиморфизма Gln223Arg гена LEPR. При этом оказалось, что носители гомозиготного генотипа Arg223Arg менее активны физически, медленнее расходуют энергию и имеют больший размер абдоминальных адипоцитов, чем носители генотипа Gln223Gln [14]. Однако другие исследователи [6] считают, что носители аллеля дикого типа 223Gln (генотипы Gln223Gln и Gln223Arg) имеют более высокий процент жира и уровень лептина в крови.

**Целью** работы явился поиск ассоциации полиморфизма Gln223Arg в гене LEPR с ожирением и НАЖБП.

**Key words:** leptin receptor gene, Gln223Arg polymorphism, non-alcoholic liver disease, obesity, leptin, cholesterol, triglycerides.

## Материал и методы исследования

Обследовано 306 человек, среди которых 107 включены в основную группу — пациенты с НАЖБП, 18 (17%) мужчин и 89 (83%) женщин, группу сравнения составили пациенты с *алкогольной болезнью печени* (АБП), 56 (69%) мужчин

и 25 (31%) женщин) и 118 человек вошли в группу контроля — лица без патологии печени, 47 (40%) мужчин и 70 (60%) женщин. Средний возраст всех обследованных составил  $58,00 \pm 0,85$  (25–87) года, у мужчин —  $54,30 \pm 1,40$  (27–82), у женщин —  $60,40 \pm 1,02$  (37–87).

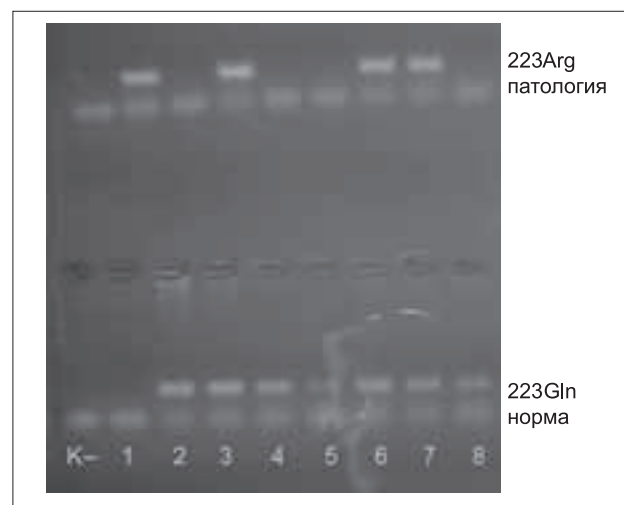
НАЖБП диагностировали путем исключения вирусного, алкогольного, аутоиммунного, метаболического, лекарственного поражения печени, а также по характерным изменениям показателей липидного обмена — *холестерина* (ХС), *триглицеридов* (ТГ), липопротеинов высокой плотности, нарушениям углеводного обмена, наличию у пациентов компонентов метаболического синдрома, признаков стеатоза печени по данным УЗИ органов брюшной полости.

АБП диагностировали на основании сбора алкогольного анамнеза (опрос пациента и его родственников), наличия характерных стигм заболевания (одутловатость лица, контрактура Дюпюитрена, телеангиоэктазии, гинекомастия, периферическая полинейропатия), по лабораторным показателям (повышение уровней гамма-глутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы), характерным УЗ-признакам (жировой гепатоз/гепатомегалия/проявления цирроза печени).

Критерием ожирения был  $ИМТ \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. В сыворотке крови обследуемых содержание ХС и ТГ определяли ферментным колориметрическим методом, а концентрацию лептина — иммуноферментным методом с помощью набора реагентов DRG Leptin (Sandwich) ELISA (Germany).

Молекулярно-генетические исследования проводили с использованием аллель-специфической *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из клеток периферической крови с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Определение полиморфизма Gln223Arg (Q223R, 668A>G, rs1137101) гена рецептора лептина LEPR осуществляли с использованием соответствующих коммерческих комплектов реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека — «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва). Согласно инструкции к комплектам «SNP-экспресс», с образцом выделенной ДНК проводили одновременно две реакции амплификации — с двумя парами аллель-специфичных праймеров на параллельное выявление аллелей дикого и мутантного типа (норма и патология соответственно). Амплификацию проводили в автоматическом термоциклере Терцик («ДНК-Технология», Москва). Температурный режим программы амплификации состоял из 1 цикла при 93°C в течение 1 мин, 35 циклов с этапами денатурации ДНК в течение 10 с при 93°C, отжига праймеров в течение 10 с при 64°C, синтеза цепей в течение 20 с при 72°C и 1 цикла при 72°C

в течение 1 мин. Анализ ПЦР-продуктов проводили после их электрофоретического разделения в 100 мл 3% агарозного геля на 50xTAE-буфере, в который до застывания вносили 10 мкл 1% раствора бромистого этидия. В каждом геле вырезали два ряда лунок — для нормы и патологии. Гели фотографировали при помощи цифрового фотоаппарата Canon PowerShot A590 IS в проходящем ультрафиолетовом свете с длиной волны 310 нм. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся полос (см. рисунок).



Электрофореграмма продуктов амплификации полиморфного локуса Gln223Arg LPR гена:

К — отрицательный контрольный образец; дорожка 1 — Arg223Arg; дорожки 3, 6, 7 — Gln223Arg; дорожки 2, 4, 5, 8 — Gln223Gln

Забор биологического материала и молекулярно-генетические исследования осуществляли на основании информированного согласия обследуемых лиц.

Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакетов статистических программ InStatII, Microsoft Excel. Стандартная обработка включала подсчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных ошибок среднего ( $m$ ). Значимость различий показателей в группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определяли по стандартным формулам. Достоверность различий в распределении частот встречаемости аллелей и генотипов между группами больных и здоровых индивидов оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Частота встречаемости аллеля/генотипа определялась по соотношению количества его носителей к общему количеству носителей тестируемых аллелей/генотипов в исследуемой выборке. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1

Распределение генотипов и аллельная частота полиморфизма Gln223Arg в LEPR гене у обследуемых лиц в зависимости от ожирения

Генотипы, аллели	Показатели	Контроль			АБП			НАЖБП		
		Все	Б/о	С/о	Все	Б/о	С/о	Все	Б/о	С/о
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	<i>n</i>	116	106	10	80	55	25	107	22	85
	%	—	91	9	—	69	31	—	21	79
Gln223Gln	<i>n</i>	32	29	3	17	11	6	34	9	25
	<i>p</i>	—	0,27	0,30	—	0,20	0,24	—	0,41	0,29
Gln223Arg	<i>n</i>	46	42	4	37	28	9	44	11	31
	<i>p</i>	—	0,40	0,40	—	0,51	0,36	—	0,50	0,37
Arg223Arg	<i>n</i>	38	35	3	26	16	10	31	2	29
	<i>p</i>	—	0,33	0,30	—	0,29	0,40	—	0,09	0,34
223Gln	<i>n</i>	110	100	10	71	50	21	110	29	81
	<i>p</i>	0,47	0,47	0,5	0,44	0,45	0,42	0,51	0,66	0,46
223Arg	<i>n</i>	122	112	10	89	60	29	104	15	89
	<i>p</i>	0,53	0,53	0,5	0,56	0,55	0,58	0,49	0,34	0,54
								P <sub>4</sub> =0,038		
								P <sub>10</sub> =0,033		
								P <sub>4</sub> =0,031		
								P <sub>10</sub> =0,042		

**Примечание.** P — достоверность различий; *n* — количество обследованных лиц, *p* — частота встречаемости аллеля/генотипа; Б/о — лица без ожирения, С/о — лица с ожирением.

## Результаты исследования и их обсуждение

### 1. Исследование связи полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с ожирением

Наши результаты показали (табл. 1), что лиц с ожирением в группах с АБП и НАЖБП было значительно больше, чем в группе контроля — в 3,4 и 8,7 раза соответственно ( $P < 0,0001$ ), а в группе с НАЖБП пациентов с ожирением было больше, чем в группе с АБП, в 2,5 раза ( $P < 0,0001$ ). Среди лиц с ожирением и без него в группах контроля и сравнения распределение всех трех искомым генотипов было сходным, подчинялось равновесию Харди–Вайнберга ( $P > 0,05$ ) и связь полиморфизма Gln223Arg с ожирением отсутствовала, что соответствует данным литературы [3,15].

В основной группе наблюдалось отклонение частот искомым генотипов от равновесия Харди–Вайнберга у обследуемых с ожирением и у женщин ( $P < 0,05$ ), по-видимому, вследствие того, что у лиц без ожирения частота носительства аллеля 223Gln превышала частоту носительства аллеля 223Arg почти в 2 раза, в то время как в группе контроля и в группе АБП эти частоты были сравнимы. К тому же, генотип Arg223Arg, как и аллель 223Arg, у пациентов с НАЖБП без ожирения встречался значимо реже, чем в контроль-

ной группе — в 3 ( $P < 0,0001$ ) и 1,5 ( $P = 0,01$ ) раза соответственно. Частота данного генотипа/аллеля также была значимо меньше у лиц без ожирения, чем с ожирением, в группе НАЖБП. Это дает основание предполагать, что носительство варианта 223Gln даже у лиц без ожирения способствует развитию НАЖБП.

### 2. Исследование связи полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с показателями жирового обмена

Показатели содержания ХС и ТГ в сыворотке крови обследованных представлены в табл. 2. Они демонстрируют, что уровень ХС у лиц с НАЖБП значимо выше, чем у пациентов с АБП и в группе контроля за счет носителей генотипа Gln223Gln. Содержание ТГ было повышено у всех лиц из основной группы независимо от исследуемых генотипов.

### 3. Исследование связи содержания лептина в сыворотке крови с ожирением и НАЖБП

Результаты по оценке содержания лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин обследуемых групп и в зависимости от ожирения приведены в табл. 3. Они показывают, что в среднем концентрация лептина у лиц с АБП и НАЖБП увеличена. АБП сопровождалась ростом количества лептина в сыворотке крови в среднем в 2 раза у мужчин и в 1,5 раза у женщин по сравнению с контролем. В группе НАЖБП показатель лепти-

Таблица 2

Содержание холестерина (ммоль/л) и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке крови обследуемых лиц при носительстве различных генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR

Показатели	Контроль		АБП		НАЖБП	
	ХС	ТГ	ХС	ТГ	ХС	ТГ
1	2	3	4	5	6	7
У всех обследованных лиц						
<i>M±m</i>	5,25±0,12	1,19±0,05	5,25±0,29	1,48±0,13	5,70±0,13	1,89±0,13
<i>Min–Max</i>	2,1–7,6	0,5–2,8	1,7–13,2	0,3–5,7	2,4–8,5	0,6–5,3
<i>n</i>	86	86	54	54	92	91
					$P_2=0,011$ $P_4=0,02$	$P_3=0,002$ $P_5=0,0008$
У носителей Gln223Gln						
<i>M±m</i>	5,11±0,22	1,21±0,03	4,92±0,38	1,70±0,28	5,88±0,22	1,82±0,15
<i>Min–Max</i>	2,1–7,1	0,5–2,1	2,6–6,9	0,6–3,9	3,5–8,5	0,6–3,4
<i>n</i>	26	26	16	13	26	26
					$P_2=0,017$ $P_4=0,024$	$P_3=0,002$
У носителей Gln223Arg						
<i>M±m</i>	5,24±0,18	1,08±0,07	5,03±0,39	1,32±0,20	5,44±0,21	1,97±0,17
<i>Min–Max</i>	3,2–7,4	0,6–2,2	1,7–10,2	0,5–5,7	2,4–7,5	0,6–5,3
<i>n</i>	32	32	26	26	36	35
				$P_3=0,0001$		$P_3=0,0001$ $P_5=0,0005$
У носителей Arg223Arg						
<i>M±m</i>	5,39±0,21	1,33±0,12	5,91±0,70	1,56±0,22	5,84±0,22	1,86±0,16
<i>Min–Max</i>	3,3–7,6	0,6–2,8	0,4–2,8	2,3–13,2	3,1–8,3	0,6–4,8
<i>n</i>	28	28	15	15	30	30
						$P_3=0,012$

**Примечание.** P – достоверность различий данных по строкам; *Min–Max* – диапазон значений от минимального до максимального в данной выборке; *n* – количество обследованных лиц.

на был максимален как по индивидуальной вариабельности, так и в среднем превышал таковой в контроле (у мужчин в 4 раза, у женщин в 2,6 раза) и в группе сравнения (у мужчин в 2 раза, у женщин в 1,7 раза).

Ожирение сопровождалось повышением уровня лептина во всех исследуемых группах. В группе АБП у мужчин с ожирением количество лептина было выше, чем у мужчин без ожирения, в 2,7 раза ( $P<0,0001$ ), у женщин соответственно в 2 раза ( $P=0,056$ ). В группе лиц с НАЖБП у мужчин с ожирением и без него не было выявлено статистически значимой разницы в количестве лептина, возможно, из-за малой выборки и различий в степени ожирения, которые не могли быть проанализированы в данном исследовании, но у женщин с ожирением уровень лептина был повышен в 1,4 раза ( $P=0,037$ ) по сравнению с женщинами без ожирения. В группе контроля ожирение у женщин также сопровождалось повышением концентрации лептина почти в 2 раза ( $P=0,0075$ ).

Таким образом, содержание лептина в сыворотке крови сопряжено с ожирением тела и стеатозом печени. Однако в группе НАЖБП уро-

вень лептина в среднем был выше не только у мужчин и женщин с ожирением по сравнению с соответствующими лицами в других группах, но и у пациентов обоего пола без ожирения. Это позволяет полагать, что не только ожирение приводит к увеличению содержания лептина, но и другие факторы. Анализ возможного вклада носительства тестируемых генотипов Gln223Arg гена LEPR в повышение уровня лептина у обследуемых лиц представлен ниже.

#### 4. Исследование связи полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с содержанием лептина в сыворотке крови

Данные, касающиеся содержания лептина в сыворотке крови носителей различных генотипов по полиморфному локусу Gln223Arg в гене LEPR, представлены в табл. 4. Установлено, что в группе контроля как у мужчин, так и у женщин уровень лептина не отличается у носителей генотипов Gln223Gln и Gln223Arg. Носители гомозиготного мутантного генотипа Arg223Arg демонстрировали меньшее количество лептина, чем носители Gln223Gln ( $P=0,043$ ) и Gln223Arg – в среднем мужчины в 2 раза, женщины – на 20%.

Таблица 3

Содержание лептина (нг/мл) в сыворотке крови обследуемых мужчин и женщин в зависимости от ожирения

Показатели	Контроль		АБП		НАЖБП	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
1	2	3	4	5	6	7
У всех обследованных лиц						
<i>M±m</i>	5,88±0,82	18,13±1,95	12,25±1,51	26,76±4,86	25,17±6,51	47,12±2,97
<i>Min–Max</i>	0–26,98	0,65–101,00	0–10,45	0–102,46	5,08–27,59	3,12–146,62
<i>n</i>	43	73	56	25	15	94
		$P_2 < 0,0001$	$P_2 = 0,0041$	$P_4 = 0,0023$	$P_2 < 0,0001$	$P_6 = 0,0013$ $P_3 < 0,0001$ $P_5 = 0,0002$
У лиц без ожирения						
<i>M±m</i>	5,75±0,87	16,53±2,0	7,67±1,32	20,92±4,02	16,62±7,65	36,62±4,60
<i>Min–Max</i>	0–26,98	0,65–101,64	0–41	0–76,56	5,08–31,09	14,05–87,04
<i>n</i>	40	65	36	19	3	20
					$P_2 = 0,015$ $P_4 = 0,037$	$P_3 < 0,0001$
У лиц с ожирением						
<i>M±m</i>	7,71±1,48	31,09±5,85	20,51±2,64	45,27±14,05	28,31±7,89	49,79±3,5
<i>Min–Max</i>	4,84–9,76	14,32–63,11	1,53–44,11	1,23–102,46	5,26–83,45	3,12–146,62
<i>n</i>	3	8	20	6	12	74
						$P_3 = 0,036$

**Примечание.** То же, что в табл. 2.

Таблица 4

Содержание лептина (нг/мл) в сыворотке крови обследуемых мужчин и женщин при носительстве различных генотипов полиморфизма Gln223Arg в гене LEPR

Показатели	Контроль		АБП		НАЖБП	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
1	2	3	4	5	6	7
У носителей Gln223Gln						
<i>M±m</i>	7,4±1,7	19,3±3,6	12,4±3,5	24,8±0,1	14,8±9,7	47,3±4,9
<i>Min–Max</i>	0–27,0	0,7–44,3	0–44,1	24,7–24,9	5,0–24,5	3,1–135,3
<i>n</i>	14	16	15	2	2	30
			$P_2 = 0,0004$			$P_3 = 0,0002$
У носителей Gln223Arg						
<i>M±m</i>	6,1±1,4	19,5±3,8	8,8±1,8	22,6±5,5	35,8±9,5	54,8±5,7
<i>Min–Max</i>	0–20,5	0,7–101,6	0,5–35,0	1,2–76,6	5,3–83,5	9,3–146,6
<i>n</i>	16	30	23	14	8	33
					$P_2 = 0,0003$ $P_4 = 0,0023$	$P_3 < 0,0001$ $P_5 = 0,0009$
У носителей Arg223Arg						
<i>M±m</i>	3,7±0,7	15,5±2,4	16,0±2,6	33,7±10,5	13,0±3,6	40,4±4,7
<i>Min–Max</i>	1,2–9,7	1,0–45,1	2,6–41,0	0–102,5	5,6–25,4	9,5–110,1
<i>n</i>	12	26	17	9	5	25
			$P_2 = 0,0004$		$P_2 = 0,0023$	$P_3 = 0,0004$

**Примечание.** То же, что в табл. 2.

Таблица 5  
Распределение генотипов и аллельная частота полиморфизма Gln223Arg гена LEPR у обследуемых мужчин и женщин

Генотипы, аллели	Показатели	Контроль			АБП			НАЖБП		
		Все	Мужчины	Женщины	Все	Мужчины	Женщины	Все	Мужчины	Женщины
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gln223 Gln	<i>n</i>	117	47	70	81	56	25	109	18	91
	%	—	40	60	—	69	31	—	17	83
	<i>n</i>	32	18	14	17	15	2	34	2	32
	<i>p</i>	0,27	0,38	0,20	0,21	0,27	0,08	0,30	0,11	0,35
Gln223Arg	<i>n</i>	47	17	30	38	24	14	44	10	34
	<i>p</i>	0,42	0,36	0,43	0,47	0,43	0,56	0,41	0,56	0,37
Arg223Arg	<i>n</i>	38	12	26	26	17	9	31	6	25
	<i>p</i>	0,32	0,26	0,37	0,32	0,30	0,36	0,29	0,33	0,28
223Gln	<i>n</i>	113	53	58	72	54	18	112	14	98
	<i>p</i>	0,48	0,56	0,41	0,44	0,48	0,36	0,5	0,39	0,54
223Arg	<i>n</i>	123	41	82	90	58	32	106	22	84
	<i>p</i>	0,52	0,44	0,59	0,56	0,52	0,64	0,5	0,61	0,46

**Примечание.** *P* — достоверность различий данных в строках; *n* — количество обследованных лиц, *p* — частота встречаемости аллеля/генотипа.

В основной группе с НАЖБП статистически значимых различий в содержании лептина у носителей тестируемых генотипов не обнаружено. Тем не менее, у женщин — носителей генотипа Gln223Gln количество лептина было выше в 2,5 раза, чем у женщин контрольной группы с таким же генотипом. Среди носителей генотипа Gln223Arg содержание лептина у женщин с НАЖБП превышало таковое у женщин в контрольной группе в 2,8 раза и у женщин с АБП в 2,4 раза. Среди носителей Arg223Arg количество лептина у женщин с НАЖБП превышало таковое у женщин в контроле в 2,6 раза.

Таким образом, уровень лептина при носительстве аллеля 223Gln у лиц без патологии печени несколько выше, чем у носителей аллеля 223Arg. У пациентов с АБП и НАЖБП не обнаружено связи полиморфизма Gln223Arg с содержанием лептина в сыворотке крови.

#### 5. Исследование связи полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с НАЖБП

Результаты изучения распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена LEPR Gln223Arg у обследованных лиц приведены в табл. 5. Согласно полученным данным, частота встречаемости мутантного варианта 223Arg несколько выше таковой для варианта 223Gln в группе контроля и в группе сравнения — соответственно 0,52 и 0,56 против 0,48 и 0,44, что соот-

ветствует популяционным данным (<http://www.genepassport.ru/base>). В основной группе вариант 223Arg встречался, наоборот, реже (49,5%), чем вариант 223Gln. Частота аллеля 223Gln у женщин с НАЖБП была выше, чем у женщин с АБП, в 1,5 раза (*отношение шансов* (ОШ) = 2,074, 95% *доверительный интервал* (ДИ) = 1,08–3,96, *p*=0,037) и выше, чем у женщин из группы контроля, в 1,3 раза (ОШ=1,649, 95%ДИ=1,06–2,57, *p*=0,033). Соответственно частота генотипа Gln223Gln у женщин с НАЖБП превышала соответствующие показатели для женщин с АБП в 1,5 раза (ОШ=6,24, 95%ДИ=1,38–28,18, *p*=0,0068) и для женщин из группы контроля в 1,3 раза (ОШ=2,17, 95%ДИ=1,05–4,49, *p*=0,037). При этом у мужчин с НАЖБП вариант 223Arg встречался чаще, чем у женщин с НАЖБП. Изложенное свидетельствует о связи носительства варианта 223Gln с развитием НАЖБП у женщин.

Лептин является ключевым гормоном регуляции массы тела. После открытия механизма действия лептина было предпринято немало попыток установить связь между ожирением и полиморфизмами генов лептина и его рецептора, в том числе полиморфизма Gln223Arg гена LEPR. Полученные результаты оказались неоднозначными [2, 11, 18], а участие тестируемого нами полиморфизма Gln223Arg в патогенезе НАЖБП не исследовано — соответствующие работы каса-

лись полиморфизмов в других локусах гена LEPR. Так, обнаружено, что частота нуклеотидной замены 3057 G→A (rs1805096) в гене LEPR значительно выше у пациентов с НАЖБП и инсулинорезистентностью 2-го типа, чем без НАЖБП [9]. Мутантные гомозиготы и гетерозиготы по LEPR генотипу и мутантный аллель гена LEPR (rs6700896) встречались чаще при стеатозе средней степени тяжести и при НАЖБП с диабетом по сравнению со стеатозом легкой степени тяжести и без диабета [16].

Наши исследования показали, что НАЖБП и АБП часто сопровождаются ожирением тела. Ожирение ассоциировано с повышением содержания лептина в сыворотке крови независимо от гепатостеатоза. Однако в группе НАЖБП уровень лептина в среднем был наиболее высок не только у мужчин и женщин с ожирением по сравнению с соответствующими лицами в других группах, но и у пациентов обоего пола без ожирения. При этом количество лептина в группе НАЖБП, как и у лиц с АБП, не зависело от полиморфизма Gln223Arg, что соответствует литературным данным [13]. Тем не менее, по нашим сведениям, в отличие от НАЖБП у лиц без патологии печени уровень лептина при носительстве аллеля 223Gln оказался выше, чем у носителей 223Arg.

Полученные результаты свидетельствуют, что полиморфизм Gln223Arg гена LEPR не связан с ожирением тела у лиц без патологии печени и при АБП, однако носительство аллеля 223Gln может предрасполагать к развитию НАЖБП и в отсутствие ожирения, особенно у женщин.

У обследуемых нами лиц НАЖБП сопровождалась наиболее высоким уровнем ХС в сыворотке крови по сравнению с лицами с АБП и без патоло-

гии печени. При этом данный показатель у пациентов с НАЖБП был выше, чем у обследуемых с АБП, за счет носителей генотипа Gln223Gln, что говорит о возможной связи носительства варианта 223Gln с нарушением жирового обмена. У женщин с НАЖБП вариант 223Gln (аллель 223Gln/генотип Gln223Gln) встречался чаще, чем вариант 223 Arg, по сравнению с другими группами.

Итак, установленная в наших исследованиях связь полиморфизма Gln223Arg в LEPR гене с НАЖБП заключается в том, что носительство варианта 223Gln может предрасполагать к повышению уровня холестерина в сыворотке крови и вести к увеличению риска развития болезни у женщин даже в отсутствие ожирения. Полученные результаты наиболее близки к сведениям S. Ben Ali и соавт [1], которые, исследуя связь полиморфизма Q223R в гене LEPR с ИМТ, плазменным лептином и параметрами липидов в популяции Туниса, показали, что среди лиц с ожирением у носителей варианта 223R ИМТ и уровень лептина ниже, чем у 223Q-носителей. Этим данным соответствуют результаты, полученные T. Furusawa и соавт., которые обнаружили, что носители 223Q аллеля гена LEPR имеют большую массу тела, более высокий ИМТ и больший риск ожирения, чем 223R гомозиготы [4].

## Выводы

Носительство аллеля 223Gln полиморфизма Gln223Arg в гене LEPR предрасполагает к нарушениям жирового обмена, о чем свидетельствуют повышенные показатели холестерина и лептина в крови носителей, и к развитию НАЖБП в отсутствие ожирения, особенно у женщин.

## Список литературы

1. Ben Ali S, Kallel A, Sediri Y, et al. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. Arch Med Res 2009; 40(3):186-90.
2. Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, et al. Associations between the Leptin Receptor Gene and Adiposity in Middle-Aged Caucasian Males from the HERITAGE Family Study. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85(1):29-34.
3. Constantin A, Costache G, Sima AV, et al. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian. Biochem Biophys Res Commun 2010; 391(1):282-6.
4. Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. Hum Genet. 2010; 127(3):287-94.
5. Gavrilova O, Barr V, Marcus-Samuels B, Reitman M. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. J Biol Chem 1997; 272(48):30546-51.
6. Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martinez SE, et al. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. J Hum Hypertens 2005; 19(5):341-6.
7. Lee G, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 1996; 379:632-5.
8. Liu C, Liu X, Barry G, et al. Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. Endocrinology 1997; 138:3548-54.
9. Lu H., Sun J, Sun L, et al. Polymorphism of human leptin receptor gene is associated with type 2 diabetic patients complicated with non-alcoholic fatty liver disease in China. J Gastroenterol Hepatol 2009; 2:228-32.
10. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997; 387:903-8.
11. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. Am J Epidemiol 2005; 162(2):101-14.
12. Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, et al. A single nucleotide polymorphism SNP in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. Human Genetics 2001; 108:233-6.
13. Roth MJ, Paltoo DN, Albert PS, et al. Common Leptin



- Receptor Polymorphisms do not Modify the Effect of Alcohol Ingestion on Serum Leptin Levels in a Controlled Feeding and Alcohol Ingestion Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2005; 14:1576.
14. *Stefan N, Vozarova B, del Parigi A*, et al. The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(12):1629-32.
  15. *Stratigopoulos G, LeDuc ChA, Matsuoka N*, et al. Functional consequences of the human leptin receptor (LEPR) Q223R transversion. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(1):126-35.
  16. *Swellam M, Hamdy N*. Association of nonalcoholic fatty liver disease with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding leptin receptor. *IUBMB Life* 2012; 64(2):180-6.
  17. *Woods AJ, Stock MJ*. Leptin activation in hypothalamus. *Nature* 1996; 81:745.
  18. *Yang GP, Peng SH, Zuo SY*, et al. Meta-analysis on the relationship between leptin receptor Gln223Arg and Pro1019Pro gene polymorphism and obesity in the Chinese population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2011; 32(10):1037-42.

# Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В

В. Т. Ивашкин<sup>1</sup>, Н. Д. Ющук<sup>2</sup>, М. В. Маевская<sup>1</sup>, О. О. Знойко<sup>2</sup>, К. Р. Дудина<sup>2</sup>, Г. Н. Кареткина<sup>2</sup>, Е. А. Климова<sup>2</sup>, С. Л. Максимов<sup>2</sup>, Ю. В. Мартынов<sup>2</sup>, И. В. Маев<sup>2</sup>, Ч. С. Павлов<sup>1</sup>, Е. А. Федосына<sup>1</sup>, А. О. Буеверов<sup>1</sup>, Д. Т. Абдурахманов<sup>1</sup>, Н. А. Малышев<sup>3</sup>, И. Г. Никитин<sup>4</sup>, Я. Г. Мойсюк<sup>5</sup>, Т. Л. Лапина<sup>1</sup>, А. С. Трухманов<sup>1</sup>, Г. М. Кожевникова<sup>6</sup>, К. В. Жданов<sup>7</sup>, А. Г. Рахманова<sup>8</sup>, В. П. Чуланов<sup>9</sup>, И. В. Шахгильдян<sup>10</sup>, В. Е. Сюткин<sup>11</sup>, П. О. Богомолов<sup>12</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>3</sup>ИКБ № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

<sup>5</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. В. И. Шумакова»

<sup>6</sup>ФГБУ «Российский Университет Дружбы Народов»

<sup>7</sup>ФГБВОУ высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»

<sup>8</sup>ГБОУ «Санкт-Петербургский медицинский университет им. И. П. Павлова» Минздрава России

<sup>9</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»

<sup>10</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России

<sup>11</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский центр трансплантации печени

<sup>12</sup>ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Московский областной гепатологический центр

## Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B

V. T. Ivashkin<sup>1</sup>, N. D. Yushchuk<sup>2</sup>, M. V. Mayevskaya<sup>1</sup>, O. O. Znoyko<sup>2</sup>, K. R. Dudina<sup>2</sup>, G. N. Karetkina<sup>2</sup>, E. A. Klimova<sup>2</sup>, S. L. Maximov<sup>2</sup>, Yu. V. Martynov<sup>2</sup>, I. V. Maev<sup>2</sup>, Ch. S. Pavlov<sup>1</sup>, Ye. A. Fedosyina<sup>1</sup>, A. O. Bueverov<sup>1</sup>, D. T. Abdurakhmanov<sup>1</sup>, N. A. Malyshev<sup>3</sup>, I. G. Nikitin<sup>4</sup>, Ya. G. Moysyuk<sup>5</sup>, T. L. Lapina<sup>1</sup>, A. S. Trukhmanov<sup>1</sup>, G. M. Kozhevnikova<sup>6</sup>, K. V. Zhdanov<sup>7</sup>, A. G. Rakhmanova<sup>8</sup>, V. P. Chulanov<sup>9</sup>, I. V. Shahgildyan<sup>10</sup>, V. E. Syutkin<sup>11</sup>, P. O. Bogomolov<sup>12</sup>

<sup>1</sup> State educational government-financed institution of higher professional education

«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

<sup>3</sup> Moscow Contagious disease hospital № 1, State healthcare department

<sup>4</sup> State educational government-financed institution of higher professional education

«Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU)

<sup>5</sup> Federal state-funded institution Shumakov research institute of transplantology and artificial organs

<sup>6</sup> Federal state-funded institution «Peoples' friendship university of Russia»

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Maevskaya Marina V** — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

<sup>7</sup> State military educational government-financed institution of higher professional education «Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation.

<sup>8</sup> State educational institution «Saint Petersburg state Pavlov medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>9</sup> Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance

<sup>10</sup> Federal state-funded institution «Ivanovsky institute of virology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>11</sup> Federal state-funded healthcare institution «N.V.Sklifosovsky First Aid Research Institute» Moscow public health department, Moscow center of transplantation of the liver

<sup>12</sup> Vladimírsky Moscow regional research clinical institute, Moscow regional hepatological center

Приблизительно у одной трети населения Земли выявляются маркёры перенесенной инфекции *вирусом гепатита В* (ВГВ) и у 350 млн человек — маркёры текущей хронической инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания — от неактивного носительства ВГВ с низким уровнем виремии до *хронического гепатита В* (ХГВ) с выраженной активностью и возможностью формирования неблагоприятных исходов — *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [70]. От цирроза и ГЦК ежегодно в мире погибает около 1 млн человек. Конечные стадии прогрессирующего ХГВ являются причиной 5–10% выполняемых ежегодно трансплантаций печени [32].

Хронический гепатит В — заболевание, в основе которого лежит поражение печени вирусом гепатита В, продолжающееся более 6 месяцев, морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Заболеваемость *острым гепатитом В* (ОГВ) в Российской Федерации в последние годы неуклонно снижается. Реализация комплекса профилактических мер и, в первую очередь, широкомасштабной программы вакцинации, в рамках которой против *гепатита В* (ГВ) было привито более 80 млн человек, позволила снизить число заболевших ОГВ в период с 2000 по 2012 г. в 30 раз и достичь к началу 2013 г. показателя 1,43 на 100 тыс. населения. Широкий охват профилактическими прививками детей до 14 лет привел к снижению заболеваемости в этой группе за указанный период в 90 раз — с 9,96 до 0,11 на 100 тыс. детей.

Снижение заболеваемости острым гепатитом В сопровождалось также изменением ее возрастной структуры. Если до начала массовой иммунизации наибольшее число заболевших выявлялось среди лиц 15–19 лет (показатель 141,9 на 100 тыс. данной возрастной группы) и 20–29 лет (102,5 на 100 тыс.), то в последние годы доля заболевших в возрасте 15–19 лет значительно уменьшилась, а доля лиц 20–29 и 30–39 лет возросла. Пиковые значения заболеваемости хроническим гепатитом В также сместились с группы 20–29 лет в группу 30–39 лет.

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость гепатита В в Российской

Федерации в настоящее время определяется ежегодной регистрацией высокого показателя заболеваемости хроническими формами этой инфекции, который в 2012 г. составил 33,7 на 100 тыс. населения. Согласно экспертным оценкам, в стране насчитывается около 3 млн носителей вируса гепатита В и больных хроническим гепатитом В.

О широкой распространенности хронических форм ГВ среди населения свидетельствует регистрация большого числа лиц, у которых по результатам скрининговых исследований выявляется HBsAg. По данным официальной статистики, в 2012 г. HBsAg был выявлен у 5952 доноров крови и других биологических субстратов, 16513 беременных женщин и 915 детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита В матерей [1, 11, 26].

Выделяют 10 генотипов и большое число субгенотипов ВГВ. В Российской Федерации доминирующими являются генотипы D (около 90% случаев) и A (около 10%), однако на разных территориях частота генотипов может различаться.

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гепатитом В служат руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов на разных стадиях заболевания. Рекомендации подлежат регулярно пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени (табл. 1).

## Острый гепатит В

Согласно МКБ-10 острый гепатит В регистрируется под кодами:

В 16 — острый гепатит В;

В 16.2 — острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой;

В 16.-9 — острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы;

В 16.-0 — острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой;

В 16.1 — острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы;

В 17.0 — острая дельта (супер)-инфекция вирусносителя гепатита В.

Таблица 1

Уровни доказательности приводимых научных утверждений [32]

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначение
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Пояснения	Обозначение
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

Острый гепатит В — заболевание с парентеральным механизмом передачи возбудителя — ВГВ. Характеризуется развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита с наличием или отсутствием желтухи, заканчивающегося у взрослых больных в большинстве случаев (до 90–95%) выздоровлением, а также возможностью развития хронического гепатита В и формирования с течением времени у части пациентов цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [8, 10].

Острый гепатит В диагностируют на основании:

- длительности течения инфекции (менее 6 месяцев);

- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в течение инкубационного периода (последних 6 месяцев до появления симптомов заболевания) — наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек (включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов, случайные половые контакты или частую смену половых партнеров, тесный контакт с носителями HBsAg);

- клинической картины (постепенное начало болезни, наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4–5 недель, сопровождающегося астеновегетативным синдромом, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, диспептическим синдромом — снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, чувством тяжести в правом подреберье, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела, ухудшением самочувствия на фоне появившейся желтухи, увеличением размеров печени);

- лабораторных данных: повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) более чем в 10

раз, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркёров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

Одновременное инфицирование вирусами гепатитов В и D может привести к развитию острой ВГВ/ВГD-коинфекции, поражение вирусом гепатита D пациента с хронической ВГВ-инфекцией — к острой дельта (супер)-инфекции.

### **Острая коинфекция ВГВ/ВГD**

По сравнению с острым гепатитом В при острой коинфекции ВГВ/ВГD отмечаются:

- более острое начало заболевания, лихорадка, сохраняющаяся на фоне желтухи, частое появление полиморфной сыпи, суставных болей, увеличение селезенки, двухволновое течение заболевания с клинико-ферментативными обострениями;

- течение заболевания преимущественно в среднетяжелой и тяжелой формах;

- активность АсАТ выше активности АлАТ, коэффициент де Ритиса более 1 (часто);

- наличие в сыворотке крови маркёров гепатитов В и D (HBsAg, анти-HBc IgM в сочетании с анти-ВГD IgM, анти-ВГD IgG);

- при благоприятном течении ВГВ/ВГD коинфекции выздоровление наступает примерно в 75% случаев;

- угроза развития хронического гепатита возникает примерно с той же частотой, что и при остром гепатите В (5–10%);

- в 5–25% случаев развивается фульминантная форма с летальным исходом (при остром гепатите В без дельта-агента фульминантная форма регистрируется в 0,5–1% случаев).

### **ВГВ/ВГD-суперинфекция**

При ВГВ/ВГD-суперинфекции:

- клинически острая дельта (суперинфекция) характеризуется коротким (3–5 дней) преджелтушным периодом с лихорадкой, артралгиями,

иногда болями в правом подреберье, выраженной интоксикацией и сохраняющейся на фоне появившейся желтухи высокой температурой тела, гепатоспленомегалией;

— у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отечно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познанием, появлением эфемерной сыпи на коже (выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне);

— существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется диспротеинемией, снижением содержания альбуминов, увеличением содержания  $\gamma$ -глобулиновой фракции в сыворотке крови, повышением тимоловой пробы, снижением *протромбинового времени* (ПВ);

— в сыворотке крови обнаруживаются соответствующие маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-VGD IgM и/или анти-VGD IgG, анти-HBcore IgG);

— часто регистрируются тяжелая и фульминантная формы заболевания;

— отмечается высокая вероятность неблагоприятных исходов — летального исхода (при фульминантной и тяжелой формах с развитием подострой дистрофии печени) или формирования хронического гепатита (примерно у 80% пациентов) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в ЦП.

Развитие суперинфекции проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АлАТ и АсАТ, а в последующем прогрессированием в ЦП.

Для оценки тяжести состояния больных острым гепатитом В (с/без дельта-агента) необходимо ориентироваться на степень выраженности синдрома интоксикации, цитолитического синдрома, а также снижение белково-синтетической функции печени, приводящей к развитию геморрагического синдрома. Синдром печеночной интоксикации включает слабость, адинамию, снижение аппетита вплоть до его полного отсутствия, головокружение, диспептические и вегетососудистые расстройства. При нарастании интоксикации слабость усиливается, появляются тахикардия, тошнота и рвота, боли в животе, размеры печени сокращаются, определяются ее мягкая (тестоватая) консистенция, «печеночный» запах, развиваются симптомы печеночной энцефалопатии (сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия, нарушение ритма сна, кошмарные сновидения,

чувство «провалов», «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, эхолалия, сопор, прогрессирующий вплоть до полного отсутствия сознания, арефлексии), возникают кровотечения различной локализации, чаще всего из желудочно-кишечного тракта [3].

Сочетанное действие ВГВ и VGD может приводить к развитию фульминантной формы ОВГ, характеризующейся острым тяжелым повреждением печени с нарушением ее синтетической функции, коагулопатией (*международное нормализованное отношение* — МНО >1,5; *протромбиновый индекс* — ПТИ <40%) и/или энцефалопатией у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития названных симптомов выделяют: сверхострый, острый и подострый фульминантный гепатит. Указанные формы ОГ могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. При сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах недели после появления желтухи, отмечается самый высокий, по сравнению с другими формами фульминантного гепатита, средний показатель выживаемости (до 30–40%). При острой печеночной недостаточности с развитием печеночной энцефалопатии в период от 8 дней до 4 недель от появления желтухи выживаемость больных самая низкая и составляет 5–10%. При подострой форме печеночной недостаточности печеночная энцефалопатия развивается в период от 5 до 24 недель после появления желтухи, выживаемость также низкая (10–20%), несмотря на то, что реже отмечается отек мозга и менее выражены признаки нарушения функции печени. В условиях отсутствия *ортотопической трансплантации печени* (ОТП) летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80–90%.

### Лечение больных острым гепатитом В

Лечение при остром гепатите В проводится в условиях инфекционного стационара, госпитализация больного обязательна [11].

В связи с тем что 90–95% больных острым гепатитом В выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у подавляющего большинства из них отсутствует [19]. Однако при тяжелой форме болезни с развитием печеночной комы могут быть использованы аналоги нуклеозидов. Основанием для такой стратегии могут являться имеющиеся, хотя и немногочисленные, данные о применении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной дозе 1 раз в сутки внутрь ежедневно: ламивудин (100 мг), энтекавир (0,5 мг), телбивудин (600 мг), тенофовир (300 мг) [32, 47]. Длительность курса лечения точно не определена, однако рекомендуется

проводить *противовирусную терапию* (ПВТ) не менее 3 месяцев после сероконверсии к анти-НВс или, по крайней мере, 12 месяцев после НВе-сероконверсии в отсутствие потери НВсAg (В2). Если пациент направляется на трансплантацию печени, то риск инфицирования трансплантата уменьшается при снижении уровня вирусной нагрузки независимо от статуса по НВсAg.

Применение *интерферона* (ИФН) в случае фульминантного течения ОГВ противопоказано.

При выраженном диспептическом синдроме, нарастании интоксикации, развитии холестатического синдрома проводится инфузионная терапия с использованием растворов глюкозы и солевых растворов, объем, кратность введения и длительность применения которых определяются тяжестью состояния больного.

С целью деконтаминации кишечника и профилактики развития бактериальных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

В случае обнаружения холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают урсодезоксихолевую кислоту (8–10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адеметионин (400–800 мг/сут внутривенно или внутримышечно, для поддерживающей терапии внутрь 800–1600 мг/сут), проводится витаминотерапия – витамин А и витамин Е (аевит по 1 капсуле 2 раза в день).

При тяжелом течении болезни с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ОТП, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60–80%. Больной должен находиться в отделении интенсивной терапии, показаны постельный режим, предпочтительно (если возможно) энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать значительного ограничения белков, в ежедневный рацион включается около 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула рекомендуют очистительные клизмы.

Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначается лактулоза по 30 мл 3–4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола внутримышечно 1 раз в сутки). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин по 1,0 г 4 раза в день внутримышечно, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты. Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния больного, наблюдении за появлением неврологи-

ческих симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-щелочного равновесия и пр. При появлении симптомов отека мозга необходимо провести интубацию трахеи для перевода больного в режим *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропофол.

При нарастании симптомов, указывающих на развитие внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и пр.) показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5–1,0 г/кг массы тела, при необходимости повторно. Снижению внутричерепного давления могут способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременен), применение барбитуратов (тиопентал или фенobarбитал), гипотермии.

Для достижения мочегонного эффекта используются антагонисты альдостерона (верошпирон 100–150 мг/сут). Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазепинов (диазепам внутримышечно 2–5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксидбутират в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 70–120 мг/кг в сутки. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-Ласпартаг 20 г/сут, который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора (максимальная скорость инфузии 5 г/ч, возможно повышение дозы до 40 г/сут).

В настоящее время считается, что кортикостероиды, которые часто использовались для предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии с развитием отека мозга, не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Поскольку больные с фульминантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показаны трансфузии свежезамороженной плазмы, введение этамзилата натрия (2,0 мл 3 раза в сутки внутривенно), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторы протеаз (гордокс, трасилол, контрикал), способствующие также снижению цитолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема – важный этап в комплексной терапии больных с острой печеночной недостаточностью – осуществляется при помощи инфузий кол-

лоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина. Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

Следует поддерживать метаболический гомеостаз, корригируя часто развивающиеся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия.

Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, нередко — почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза. Предпринимались попытки использования биоискусственных систем с применением гепатоцитов человека или животных для выполнения экстракорпоральной детоксикации или замещения белково-синтетической функции печени; в небольших рандомизированных исследованиях было зарегистрировано повышение выживаемости пациентов при подострой печеночной недостаточности, однако FDA (Food and Drug Administration) рекомендует проведение дальнейших исследований в этой области. Большие надежды возлагали на проведение альбуминового диализа при помощи системы MARS (Molecular Adsorbent Recycling System), которая позволяет через полупроницаемую мембрану удалить из кровотока токсичные субстанции, в избытке накапливающиеся в организме больного с печеночно-клеточной недостаточностью. Но доказательств того, что имеющиеся в настоящее время искусственные системы поддержки печени надежно снижают летальность, не было получено, в связи с чем они не рекомендуются для использования вне клинических испытаний, их будущее в лечении острой печеночной недостаточности остается неясным [44].

## Хронический гепатит В

Согласно МКБ-10 хронический гепатит В регистрируется под кодами:

В 18.1 — хронический гепатит В без дельта-агента;

В 18.0 — хронический гепатит В с дельта-агентом.

### Естественное течение хронической ВГВ-инфекции

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития цирроза печени в ближайшие 5 лет составляет от 8 до 20%, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом в течение 5 лет — 80–86%. У пациентов с декомпенсированным ЦП прогноз

выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14–35%. Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с установленным диагнозом цирроза в исходе ХГВ составляет 2–5% и различается в ряде географических регионов.

Течение и исходы заболевания печени, вызванного инфицированием вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической ВГВ-инфекции выделяют несколько фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови больного *антигена вируса гепатита В* — HBeAg (HBe-позитивный и HBe-негативный варианты хронического гепатита В), степенью активности АлАТ и уровнем вирусемии, а также гистологической картиной заболевания, при этом в зависимости от сочетания указанных признаков диагноз может быть сформулирован следующим образом: ХГВ, фаза иммунной толерантности; ХГВ, иммуноактивная фаза; неактивное носительство вируса гепатита В; ХГВ, фаза реактивации.

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-HBe), что принято называть «сероконверсией по HBeAg». Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно сопровождается снижением уровня ДНК ВГВ до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня; нормализацией активности АлАТ и АсАТ; значительным гистологическим улучшением — уменьшением степени некровоспалительных изменений (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBe-позитивного гепатита В). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год, преимущественно у молодых людей до 30 лет. Снижение вирусной нагрузки ниже 2000 МЕ/мл, а также активности гепатита до минимальной степени позволяет считать пациента неактивным носителем вируса гепатита В. Исчезновение HBeAg и сероконверсия с наличием анти-HBe в крови может происходить спонтанно в 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие в крови ДНК ВГВ.

### Фаза иммунной толерантности

Фаза иммунной толерантности регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве людей, продолжается в среднем до 20–30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию ВГВ; как следствие у таких лиц не регистрируется

гистологическая активность гепатита, показатели АлАТ и АсАТ в норме, определяется очень высокий уровень вирусемии —  $10^8$  МЕ/мл и выше.

### **Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса**

Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением активности АлАТ и АсАТ, высоким уровнем вирусемии ( $10^6$ – $10^{10}$  МЕ/мл) на фоне сохраняющегося НВеАг и отсутствием анти-НВе. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность фазы иммунного клиренса различна (от нескольких лет до десятилетий), что, в свою очередь, определяет риск развития ЦП: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни. Диагноз формулируется как хронический НВеАг-позитивный гепатит В\*.

Спонтанная сероконверсия по НВеАг и переход заболевания в фазу иммунного контроля или неактивного носительства ВГВ\*\* регистрируется у 25–50% пациентов в возрасте до 40 лет.

У 10–30% инфицированных ВГВ после сероконверсии НВеАг сохраняются уровень вирусемии в диапазоне  $10^3$ – $10^6$  МЕ/мл и повышенная активность АлАТ — развивается хронический НВеАг-негативный гепатит В\*\*\*.

### **Фаза реактивации**

В условиях иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в фазу реактивации ВГВ-инфекции и в этой ситуации вновь будут выявляться признаки хронического НВеАг-негативного гепатита В с высоким уровнем вирусемии, повышенной АлАТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия анти-НВе/НВеАг и диагноз больного будет вновь формулироваться как НВеАг-позитивный гепатит В [47].

Существует вариант ВГВ-инфекции, когда НВсАг не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени может выявляться ДНК

\* Критериями диагноза неактивного носительства ВГВ являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, нормальные показатели АлАТ и АсАТ, а также уровень ДНК ВГВ в крови, как правило, менее 2000 МЕ/мл.

\*\* Критериями диагноза НВеАг-негативного хронического гепатита В являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, повышенные значения АлАТ и АсАТ, уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени.

\*\*\* Критериями диагноза НВеАг-негативного хронического гепатита В являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, повышенные значения АлАТ и АсАТ, уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени

ВГВ. Такую ВГВ-инфекцию называют латентной. Следует отметить, что об истинно латентной ВГВ-инфекции можно говорить лишь в том случае, если НВсАг не определяется современными высокочувствительными лабораторными методами (с чувствительностью не ниже 0,01 МЕ/мл). Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-НВс, а уровень вирусемии (если вирус обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл). Клиническое значение латентной ВГВ-инфекции пока окончательно не определено, изучаются онкогенный потенциал данного варианта, его роль в прогрессировании заболевания у больных с поражением печени другой этиологии (ВГС, алкоголь и т. д.), а также возможность передачи вируса при переливании крови или органном донорстве, спонтанной или вследствие иммуносупрессии реактивации ВГВ с развитием хронического гепатита В [50].

В настоящее время можно считать установленными следующие факты, имеющие значение для клинической практики:

- роль НВсАг как единственного и основного маркера скрининга ВГВ-инфекции требует пересмотра [27];

- клиренс НВсАг и наличие анти-НВс в сыворотке крови не являются абсолютным признаком элиминации вируса из организма [48, 50];

- латентная ВГВ-инфекция может быть причиной развития посттрансфузионного гепатита и поражения печени у реципиентов донорских органов, поэтому для скрининга крови и донорских органов на наличие ВГВ одного только теста на НВсАг недостаточно, необходимо также исследование на наличие анти-НВс и использование высокочувствительных методов для выявления ДНК ВГВ [65];

- длительная иммуносупрессивная терапия может привести к активации латентной ВГВ-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, поэтому перед началом такой терапии требуется тщательное вирусологическое обследование, а при выявлении латентной ВГВ-инфекции необходим постоянный мониторинг в ходе и после лечения уровня вирусемии (количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических печеночных тестов — АлАТ, АсАТ, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и фракций билирубина [38, 62];

- не исключается онкогенный потенциал латентной ВГВ-инфекции, при ее наличии требуется регулярное наблюдение за больным (динамический УЗ-контроль и определение уровня  $\alpha$ -фетопротейна не реже 1–2 раз в год) [55, 61].

В табл. 2 представлены основные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической ВГВ-инфекции и вариант хронического гепатита В.



Таблица 2

Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической ВГВ-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBeAg-статуса пациента

Фаза хронической ВГВ-инфекции	Активность АлАТ	Гистологическое исследование ткани печени	Уровень ДНК ВГВ, МЕ/мл	HBeAg
Иммунотолерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Высокий ( $10^8$ – $10^{11}$ )	+
HBeAg-положительный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий ( $10^6$ – $10^{10}$ )	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный ( $10^3$ – $10^8$ )	–
Неактивное носительство ВГВ	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Низкий или не определяемый	–

### Скрининг на гепатит В

#### **Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит В (А-I)**

Обследование на гепатит В рекомендуется лицам, имеющим повышенный риск заражения парентеральными вирусными гепатитами (группы риска); лицам, которые могут стать источником инфекции для других (в силу выполнения своих профессиональных обязанностей или нахождения в условиях, способствующих передаче инфекции); лицам, относящимся к категориям, включенным в государственные скрининговые программы. Основным скрининговым маркером гепатита В является HBeAg, для выявления которого следует использовать высокочувствительные диагностические тест-системы (рекомендуемая аналитическая чувствительность 0,01–0,1 МЕ/мл). Перечисленные группы регламентируются санитарно-эпидемиологическими правилами и другими документами по профилактике и эпидемиологическому надзору за гепатитом В [9, 11, 21, 32]. В эти группы входят:

1. Беременные женщины (в I и III триместрах беременности).
2. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на гепатит В и в течение 6 месяцев с момента трансфузии или трансплантации).
3. Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям).
4. Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
5. Пациенты перед выполнением плановых хирургических вмешательств, перед проведением

химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала процедур).

6. Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно — по показаниям).

7. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).

8. Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).

9. Контактные лица в очагах гепатита В (острой и хронических форм) — не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного.

10. Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГВ (при выявлении факторов риска):

- потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;
- лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами;
- лица с большим количеством случайных половых партнеров.

11. Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно — по показаниям).

12. Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом заборе донорского материала).

13. Дети, рожденные от инфицированных ВГВ матерей (при рождении, в возрасте 3, 6 и 12 месяцев и далее до 3 лет 1 раз в год).

14. Больные с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, лица, получающие лечение иммунодепрессантами и др.).

15. Пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

### Лабораторная диагностика гепатита В

С целью выявления лиц, инфицированных вирусом гепатита В, и дальнейшей диагностики заболевания используется ряд лабораторных методов исследования [9, 67].

### Иммунохимические методы

Иммунохимические методы (*иммуноферментный анализ* — ИФА, *иммунохемилюминесцентный анализ* и др.) позволяют выявлять и в ряде случаев определять концентрацию некоторых антигенов ВГВ (HBsAg, HBeAg) и антител к антигенам ВГВ и ВГД (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgG, анти-HBc IgM, анти-VGD IgG, анти-VGD IgM) в сыворотке или плазме крови. Методы выявления антител в сыворотке крови иногда называют серологическими.

**HBsAg** (поверхностный антиген ВГВ) — основной маркер, используемый для скрининга определенных групп населения с целью выявления лиц, инфицированных ВГВ (см. раздел «Скрининг на гепатит В»). Обнаруживается в сыворотке крови через 4–6 недель от момента инфицирования. Выявление в течение более 6 месяцев свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg не выявляется при скрытых (латентных) формах ГВ, однако частота таких форм невелика. Сообщалось о кратковременном (2–3 недели) выявлении HBsAg после вакцинации [42, 49].

### Определение концентрации HBsAg

В последние годы стало доступным измерение концентрации HBsAg в сыворотке крови. Было показано, что определение уровня HBsAg может использоваться как дополнительный критерий при дифференциальной диагностике ХГВ и неактивного носительства ВГВ: концентрация HBsAg ниже 1000 МЕ/мл с большей вероятностью свидетельствует в пользу неактивного носительства вируса, хотя иногда может наблюдаться и при ХГВ [24]. Кроме того, этот показатель в ряде случаев может применяться при мониторинге противовирусной терапии ХГВ с целью прогнозирования ее эффективности (см. раздел «Лечение хронического гепатита В»).

**Анти-HBs** — антитела к поверхностному антигену ВГВ. Как правило, выявляются у больных, перенесших инфекцию, и у лиц, которым проведена вакцинация от гепатита В. Определение концентрации анти-HBs используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Защитным является уровень антител выше 10 мМЕ/л. При концентрации ниже этого значения рекомендуется ревакцинация.

**Анти-HBc** — антитела к белку нуклеокапсида ВГВ. Анти-HBc класса IgM являются

маркером ОГВ, однако могут выявляться и при обострении ХГВ, и при реактивации инфекции. Анти-HBc IgG — маркер как перенесенной, так и хронической инфекции, сохраняются пожизненно и могут быть единственным серологическим маркером латентной формы инфекции.

**HBeAg** — неструктурный белок ВГВ, косвенно указывающий на активную репликацию вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных ХГВ, необходим для определения фазы течения инфекции (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный ХГВ) и контроля эффективности ПВТ (см. раздел «Лечение хронического гепатита В»).

**Анти-HBe** — антитела к HBeAg, обнаруживаются в сыворотке крови после исчезновения HBeAg и продолжают персистировать многие годы. Сероконверсия по HBeAg является признаком благоприятного течения заболевания и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации. Однако необходимо помнить, что встречаются мутантные штаммы ВГВ с нарушенным синтезом HBeAg. У пациентов, инфицированных такими штаммами, несмотря на наличие анти-HBe, может наблюдаться высокий уровень репликации вируса и неблагоприятное течение заболевания.

**Анти-VGD** — антитела к дельта-антигену ВГД. Анти-VGD класса IgM являются маркером острой инфекции. При коинфекции обнаруживаются отсроченно (через 2–4 недели после появления клинических признаков ОГВ) и циркулируют в крови в течение 3–4 месяцев. При суперинфекции выявляются уже к началу острого периода заболевания и могут циркулировать длительное время. Анти-VGD IgG — маркер как перенесенной, так и хронической инфекции ВГД.

Наиболее частые варианты сочетания маркеров ВГВ при различных формах ГВ и в разные фазы хронической инфекции представлены в табл. 3.

### Молекулярно-биологические методы

Молекулярно-биологические методы (*полимеразная цепная реакция* — ПЦР, ПЦР в реальном времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование и др.) позволяют выявлять ДНК ВГВ и РНК ВГД (в плазме крови или ткани печени), определять концентрацию ДНК ВГВ и РНК ВГД в плазме крови (вирусную нагрузку) и генотип ВГВ, обнаруживать мутации в геноме ВГВ, связанные с устойчивостью вируса к противовирусным препаратам.

### Обнаружение ДНК ВГВ (качественное исследование)

ДНК ВГВ начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ГВ, опережая появление HBsAg на 10–20 дней [23]. Исследование на ДНК ВГВ позволяет проводить

Таблица 3

Результаты лабораторных исследований при различных вариантах инфекции, вызванной ВГВ

Маркёр	ОГВ	Пере- несенный ГВ	Иммунитет после вакци- нации	Фаза иммун- ной толерант- ности	ХГВ, НВеАg- позитивный	ХГВ, НВеАg- негативный	Носитель- ство ВГВ	Латентная ВГВ- инфекция
НВsАg	+	—	—	+	+	+	+	—
Анти-НВs	—	+	+	—	—	—	—	—
Анти-НВс IgG	-/+	+	—	+	+	+	+	+/-
Анти-НВс IgM	+	—	—	—	—	—	—	—
НВеАg	+/-	—	—	+	+	—	—	—
Анти-НВе	-/+	+	—	—	—	+	+	—
ДНК ВГВ	+	—	—	+++	++	+	+/-	+/-

раннюю диагностику ОГВ, выявлять скрытые (латентные) формы гепатита и мутантные по НВsАg штаммы вируса. Кроме того, качественное исследование на ДНК ВГВ проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (см. табл. 2, 3). Для мониторинга эффективности ПВТ необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл [9].

*Качественное исследование на ДНК ВГВ проводится:*

- контактным лицам в очаге ГВ;
- донорам крови, органов и тканей;
- больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии;
- больным с подозрением на латентную форму ГВ;
- лицам, у которых выявляются анти-НВс при отсутствии НВsАg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1–3 месяца);
- больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

### **Количественное определение ДНК ВГВ**

Вирусная нагрузка измеряется в международных единицах на мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее использовавшимися единицами (копиями) и МЕ в тест-системах разных производителей может быть различным — от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т. е. 1 МЕ=5 копий). Большинство современных тестов для количественного определения ДНК ВГВ основано на ПЦР в реальном времени и имеет широкий линейный диапазон измерений — от 5–200 МЕ/мл до  $10^8$ – $10^9$  МЕ/мл [9].

Количественное определение ДНК ВГВ является принципиально важным условием обследования всех больных ХГВ. Этот анализ используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ,

неактивное носительство ВГВ), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения (см. табл. 11).

### **Определение генотипа вируса гепатита В**

Выделяют 10 генотипов ВГВ, которые обозначаются латинскими буквами от А до J. Для каждого генотипа характерны определенные географические и этнические особенности распространенности. В Российской Федерации наиболее часто встречаются генотипы D и A, которые выявляются ориентировочно в 90 и 10% случаев соответственно. В некоторых регионах РФ доля генотипа А может быть значительно выше, например Республике Саха (Якутии) — до 50%, Кабардино-Балкарской Республике — более 30%. Генотип С является эндемичным для коренного населения Чукотского АО, где его доля достигает 25%. В остальных регионах РФ крайне редко регистрируются единичные и, как правило, завозные случаи инфекции, вызванные генотипом С ВГВ [9, 12, 30].

Клиническое течение и исход ХГВ могут зависеть от генотипа ВГВ. ХГВ, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск прогрессирования, чем вызванный генотипом А [46]. Было показано, что частота ремиссии после сероконверсии по НВеАg, а также спонтанной элиминации НВsАg выше у пациентов с генотипом А по сравнению с генотипами С и D [60, 73].

Генотип ВГВ является фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусной терапии. При лечении препаратами *пегилированного интерферона* (ПЭГ-ИФН) НВеАg-позитивных больных ХГВ наблюдается более высокая частота сероконверсии по НВеАg у пациентов с генотипом А, чем у пациентов с генотипами С и D [25, 33, 41, 43]. У НВеАg-негативных пациентов с генотипом D снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 100 раз при отсутствии какого-либо снижения концентрации НВsАg на 12-й неделе лечения ПЭГ-ИФН свидетельствует

Таблица 4

Мутации устойчивости и чувствительность ВГВ к противовирусным препаратам [32, 45]

Вариант мутаций в геноме ВГВ	Степень чувствительности к препарату				
	ламивудин	телбивудин	энтекавир	адефовир	тенофовир
M204I/V	R	R	I	S	S
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V	R	R	S	R	I
A181T/V+N236T	R	R	S	R	R
L180+M204I/V±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204I/V±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

**Примечание.** S — вирус чувствителен к препарату, R — вирус устойчив к препарату, I — чувствительность вируса к препарату снижена, возможно возникновение устойчивости.

о низкой вероятности ответа на ПВТ [58, 59]. Выявлено, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ при использовании аналогов нуклеозидов и нуклеотидов [70].

Определение генотипа ВГВ пока не вошло в рутинную практику, однако становится все более доступным. В настоящее время в РФ уже имеются зарегистрированные диагностические тест-системы для генотипирования ВГВ на основе ПЦР в реальном времени. Учитывая имеющиеся данные, определение генотипа ВГВ может быть рекомендовано при планировании противовирусного лечения препаратами ПЭГ-ИФН [9].

#### **Определение мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам**

Лекарственная устойчивость (резистентность) — природная или приобретенная способность возбудителя болезни сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов ингибируют РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) ВГВ, встраиваясь в вирусный геном в процессе обратной транскрипции, и таким образом подавляют вирусную репликацию. При возникновении некоторых точечных мутаций в гене полимеразы ВГВ (мутаций устойчивости) аналоги нуклеозидов/нуклеотидов теряют способность встраиваться в растущую цепь ДНК вследствие конформационного изменения локуса связывания фермента.

Мутации устойчивости обозначаются номером позиции аминокислоты в домене обратной транскриптазы, причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера, а вариант мутации устойчивости — справа. Например, M204I — замена метионина (M), аминокислоты дикого типа, в 204 положении домена обратной транскриптазы на аминокислоту изолейцин (I), наличие которой в данной позиции связано с возникновением мутации лекарственной устойчивости [9]. Наиболее хорошо изученные мутации устойчивости и их влияние на чувствительность вируса к противовирусным препаратам приведены в табл. 4.

Риск развития резистентности значительно отличается для разных препаратов (см. раздел «Лечение хронического гепатита В»). Перед началом ПВТ исследование на наличие мутаций резистентности рекомендуется только в случае, если пациент ранее уже получал препараты из группы аналогов нуклеозидов или нуклеотидов и лечение оказалось неэффективным или было прервано по другим причинам. В ходе противовирусного лечения данное исследование рекомендуется, если наблюдаются признаки первичной резистентности или вирусологического прорыва (см. табл. 11).

#### **Лечение хронического гепатита В**

Основная цель лечения хронического гепатита В — профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием ЦП и ГЦК, что возможно при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и означает исчезновение ДНК ВГВ из сыворотки крови. В настоящее время среди суррогатных маркёров эффективности лечения также рассматривают нормализацию АлАТ и АсАТ, улучшение гистологической картины, клиренс или сероконверсию HBeAg (для HBeAg-положительных больных) — см. табл. 11 [32].

#### **Препараты, которые используются для лечения хронического гепатита В**

*Интерферон альфа* представляет собой семейство различных низкомолекулярных белков, которые синтезируются фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами в ответ на вирусную и антигенную стимуляцию. Интерферон альфа связывается со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток и индуцирует продукцию большого числа белков (фермента 2'5'-олигоденилатсинтетазы, протеинкиназы, белка Mx и некоторых других), оказывающих непосредственное ингибирующее влияние на репликацию вирусов. Препарат характеризуется широким спектром нежелательных явлений, которые встречаются с различной частотой и, как правило, обратимы после прекра-

Таблица 5

Режим дозирования ламивудина у больных с нарушением азотовыделительной функции почек

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза, мг/сут
>50	100
30–49	100 – первая, затем 50
15–29	35 – первая, затем 25
5–14	35 – первая, затем 15
<5	35 – первая, затем 10

щения лечения. Противопоказаниями являются декомпенсированный ЦП (альбумин <35 г/дл, билирубин >35 мкмоль/л, ПТИ <70%), выраженные психические нарушения, тяжелые заболевания сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, беременность.

Стандартный интерферон альфа вводят подкожно в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю. Рекомендованная продолжительность лечения при HBeAg-положительном ХГВ 16–24 недели, при HBeAg-негативном – не менее 48 недель [47].

ПЭГ-ИФН альфа2а применяется в дозе 180 мкг, ПЭГ-ИФН альфа2b дозируется по массе тела пациента – 1,5 мг/кг; инъекции выполняются один раз в неделю в течение 48 недель. Основные предикторы ответа на терапию интерфероном альфа – исходно высокая активность АлАТ, низкий уровень вирусемии, генотип вируса А или В, отсутствие цирроза.

*Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.* Механизм действия этих препаратов основан главным образом на структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты назначаются внутрь (1 таблетка в сутки).

*Ламивудин* (аналог цитидина) применяется в дозе 100 мг/сут. Для реализации противовирусного эффекта требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы ламиву-

Таблица 7

Режим дозирования телбивудина в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза, мг/сут
>50	600
30–49	400
<30	200
Диализ	200 после диализа

дина в трифосфат. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–1,5 ч) и обладает хорошей биодоступностью (более 80%). Свыше 70% ламивудина выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 5).

В настоящее время ламивудин не рассматривается в качестве препарата первой линии терапии из-за способности вызывать мутации резистентности вируса к нему с дальнейшим снижением эффективности лечения и необходимости перевода больного на другой препарат.

*Энтекавир* (нуклеозидный аналог гуанозина) применяют в дозах 0,5 мг/сут (для первичных больных) и 1 мг/сут (для больных с резистентностью к ламивудину и больных с декомпенсированным ЦП). Рекомендуют принимать натощак, особенно пациентам с исходной резистентностью к ламивудину. Выводится из организма преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой по клиренсу креатинина (табл. 6).

*Телбивудин* (нуклеозидный аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг/сут. У пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 7).

*Тенофовир* (нуклеотидный аналог аденина) назначают в дозе 300 мг/сут. У больных с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (табл. 8), у всех пациентов до начала терапии и, если на то имеются клинические показания, во

Таблица 6

Дозировка энтекавира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Первичные больные	Больные с исходной резистентностью к ламивудину
>50	0,5 мг 1 раз в сутки	1 мг 1 раз в сутки
30–<50	0,5 мг каждые 48 часов	1 мг каждые 48 часов
10–<30	0,5 мг каждые 72 часа	1 мг каждые 72 часа
<10, гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1 мг каждые 5–7 дней

\*Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

Таблица 8

Режим дозирования тенофовира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
>50	300 мг/сут
30–49	300 мг каждые 48 часов
10–29	Препарат назначать не рекомендуется, включая пациентов, которым необходим гемодиализ

время ее проведения рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина. У больных с риском развития нарушения функции почек следует проводить регулярный мониторинг расчетного клиренса креатинина и концентрации фосфора в сыворотке крови. Тенофовир не следует использовать одновременно с нефротоксическими лекарственными средствами или в случае недавнего использования препаратов подобного рода. Безопасность и эффективность его применения у лиц с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин не определены, и поэтому следует оценивать соотношение потенциальной пользы от терапии тенофовиром и возможного риска токсического воздействия на почки. Если все же есть необходимость использования препарата, то требуется коррекция интервалов между приемами. У таких больных следует вести тщательное наблюдение за функцией почек.

Целью противовирусной терапии является стойкое подавление вирусной репликации. Следующие за этим биохимическая ремиссия и гистологическое улучшение предупреждают развитие последствий заболевания (ЦП, ГЦК).

Как для HBeAg-позитивных, так и для HBeAg-негативных пациентов идеальной целью ПВТ служит клиренс HBsAg с/без сероконверсии в анти-HBs, что сопровождается полной ремиссией ХГВ и улучшением долговременного прогноза (A1). Однако следует отметить, что клиренс HBsAg — редко достижимая конечная точка терапии хронического гепатита В. Более реалистичной целью служит стойкая вирусологическая ремиссия.

Индукция устойчивого вирусологического, биохимического и серологического (сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов) ответов в результате лечения у HBeAg-негативных пациентов (как HBeAg-позитивных на старте терапии с продолжительной по времени анти-HBe сероконверсией, так и исходно HBeAg-негативных) — основная цель терапии, поскольку ассоциируется с улучшением прогноза (A1).

Продолжительная вирусологическая ремиссия (неопределяемая чувствительной тест-системой ДНК ВГВ в крови) на фоне длительной ПВТ у HBeAg-позитивных пациентов, не достигших анти-HBe-сероконверсии, и у HBeAg-негативных пациентов служит наиболее удовлетворительным результатом лечения (A1).

### Обследование пациента перед началом противовирусного лечения

Перед началом противовирусной терапии пациент должен быть обследован с обязательным определением тяжести поражения печени. Более того, все его родственники первой линии и его сексуальные партнеры должны быть обследованы на наличие маркёров ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) и вакцинированы, если перечисленные маркёры у них не определяются.

Обследование пациента для оценки тяжести повреждения печени должно включать:

- клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- биохимические тесты: АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, билирубин и его фракции, альбумин и глобулины;
- определение *протромбинового времени* (ПВ) или МНО;
- определение уровня  $\alpha$ -фетопротеина;
- УЗИ брюшной полости.

Надо помнить, что на стадии гепатита активность АлАТ, как правило, выше активности АсАТ, при прогрессировании заболевания в цирроз это соотношение может меняться. Также в пользу развития ЦП обычно свидетельствуют уменьшение числа тромбоцитов, снижение концентрации сывороточного альбумина, повышение уровня гамма-глобулинов, удлинение ПВ или увеличение МНО.

Качественное и количественное определение ДНК ВГВ необходимо для диагностики ХГВ, принятия решения о назначении лечения и его последующего мониторингования (см выше).

Перед началом противовирусной терапии у пациента необходимо устранить другие причины хронического повреждения печени: исследовать маркёры вирусов гепатита С, D, ВИЧ; исключить алкогольное, аутоиммунное повреждение печени, метаболические заболевания (стеатоз, стеатогепатит) и т. д. Целесообразно исследовать антитела к вирусу гепатита А и в случае их отсутствия провести вакцинацию против гепатита А.

Для определения степени некрвоспалительной активности и стадии фиброза рекомендуется проведение биопсии печени, что оказывает принципиальное влияние на решение о необходимости

Таблица 9

Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

Гистологический диагноз ХГ	METAVIR	Knodel (IV)	Ishak
Минимальная активность	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная активность	A1	4–5	4–6
Умеренная активность	A2	6–9	7–9
Выраженная активность	A3	10–12	10–15
Выраженная активность с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

Таблица 10

Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Гистологический диагноз	METAVIR	Knodel (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз: нескольких портальных трактов	F1	1	1
большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

**Примечание.** В последние годы для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

противовирусного лечения. Альтернативой биопсии могут служить неинвазивные методы определения фиброза.

#### **Гистологическая (биопсия печени) и неинвазивная диагностика фиброза при хроническом гепатите В**

Морфологическая оценка гепатита В проводится по результатам *пункционной биопсии печени* (ПБП). Этот метод дает возможность установить степень выраженности фибротических и некрвоспалительных изменений органа. Полученные данные легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. Исследование проводится в динамике с целью определения прогрессирования поражения печени при ХГВ. ПБП позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т. д.) в патологический процесс и их влияние на течение болезни и эффективность лечения [6, 16, 20]. Необходимо помнить ряд ограничений при проведении биопсии, в частности, имеют значение опыт врача, осуществляющего пункцию, и морфолога, оценивающего выявленные изменения, малый объем образцов ткани печени, инвазивность процедуры и дискомфорт для пациентов, риск развития осложнений. ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики ХГВ, требует строгого соблюдения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений (требования к проведению процедуры подробно опи-

саны в опубликованных ранее «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С» [20].

#### **Морфологическая оценка хронического гепатита В**

В этих целях применяются полуколичественные шкалы описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени — Knodel, Ishak, METAVIR и пр. (табл. 9, 10) [6, 16, 20, 37].

*Неинвазивная диагностика фиброза.* В исследованиях, проведенных за рубежом и в России, подтверждена диагностическая точность эластографии (эластометрии) и лабораторных тестов крови — ФиброТест и ФиброМетр V в неинвазивной оценке стадий фиброза печени при хроническом гепатите В [6, 13, 14, 15, 20]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Эластометрия (как правило, проводится на аппарате «FibroScan») позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4).

*К преимуществам метода относятся:*

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;

- быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

*Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:*

- избыточной массы тела (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>);
- выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АлАТ/АсАТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз).

*Критерии успешного результата исследования:*

- интерквартильный коэффициент — не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;
- не менее 60% успешных измерений.

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипо-протеин А1, ГГТП и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза посредством дискриминантной функции. С помощью данного теста можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4).

*Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:*

- остро гепатита В;
- внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз);
- острого гемолиза;
- доброкачественной гипербилирубинемии;
- острого воспалительного заболевания;
- после трансплантации печени.

ФиброМетр V (компонент диагностической панели ФиброМетр) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови — альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, ПТИ (%), тромбоциты, дающих возможность оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. Указанный тест позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

*Интерпретация результатов ФиброМетра V затруднена в случаях:*

- детского возраста (до 18 лет);
- острого гепатита любой этиологии;
- почечной недостаточности;
- беременности.

### Критерии эффективности лечения

Как уже упоминалось выше, критериями эффективности противовирусной терапии служат различные варианты ответа: биохимический, серологический, вирусологический и гистологический. Они используются в определенных временных промежутках как в период лечения, так

и после его окончания. Определение вирусологического ответа несколько отличается в зависимости от этапа ПВТ и используемых препаратов (препараты ИФН или аналоги нуклеозидов/нуклеотидов) — табл. 11.

Прекращение терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов в клинической практике встречается не часто, тем не менее это возможно в тех случаях, когда достигается *устойчивый вирусологический ответ* (УВО): аналогично ответу на ИФН его можно определить как снижение уровня ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл, что сохраняется не менее 12 месяцев после прекращения лечения.

### Показания к противовирусной терапии

Показания к противовирусному лечению одинаковы как для HBeAg-положительных, так и для HBeAg-негативных больных ХГВ и основываются на результатах исследования трех основных параметров — уровня вирусной нагрузки, активности АлАТ и тяжести поражения печени.

Лечение рекомендуется при повышении значений АлАТ, уровне виремии >2000 МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброза >1 балла по шкале METAVIR. Если пациент соответствует критериям лечения по уровню вирусной нагрузки и гистологической активности, то оно может быть начато и при нормальных показателях АлАТ. При назначении терапии следует учитывать возраст пациента, его общее состояние, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления ХГВ.

У больных циррозом назначать противовирусную терапию требуется при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АлАТ. У больных с уровнем виремии <2000 МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключить другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК ВГВ нуждаются в незамедлительном начале лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Контроль над репликацией ДНК ВГВ в этих случаях может ассоциироваться со значительным улучшением клинического течения заболевания.

**Выполнение биопсии печени и назначение противовирусной терапии необходимо отдельно рассматривать в следующих клинических ситуациях.**

1. *Иммунотолерантные пациенты.* В этой группе HBeAg-положительные больные в возрасте до 30 лет с постоянно нормальным уровнем АлАТ и высокой вирусной нагрузкой, без признаков заболевания печени, отягощенной наследственностью по циррозу или ГЦК не нуждаются в немедленном выполнении биопсии или проведении ПВТ. По отношению к ним требуется динамическое наблюдение с повторным обследованием каждые 3–6 месяцев. Если возраст таких пациен-



Таблица 11

## Варианты ответа на противовирусную терапию

Вариант ответа	Определение
<b>Биохимический ответ</b> Устойчивый биохимический ответ	Нормализация активности АлАТ. Оценивается каждые 3 месяца в процессе лечения и после его окончания Нормальный уровень АлАТ в течение не менее 1 года после окончания лечения при исследовании не реже 1 раза в 3 месяца
<b>Серологический ответ по HBeAg</b> (применяется только для HBeAg-позитивного ХГВ) Устойчивый серологический ответ по HBeAg <b>Серологический ответ по HBsAg</b>	Элиминация HBeAg с сероконверсией в анти-HBe Отсутствие HBeAg с сероконверсией в анти-HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения Клиренс HBsAg с формированием анти-HBsAg (применим ко всем категориям больных ХГВ)
<b>Вирусологический ответ при лечении препаратами ИФН/ПЭГ-ИФН</b> Устойчивый вирусологический ответ Вирусологический рецидив	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, после его окончания, через 6 и 12 месяцев после завершения терапии Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл в течение не менее 1 года после окончания лечения Возрастание концентрации ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл после окончания терапии (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ)
<b>Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов</b> Первичная резистентность Вирусологический ответ Частичный вирусологический ответ Вирусологический прорыв Генотипическая резистентность	Снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 10 раз (на $1 \log_{10}$ ) от начального уровня на 3-м месяце лечения Неопределяемая ДНК ВГВ при исследовании тестом с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3–6 месяцев в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата* Определяемая ДНК ВГВ на 6-м месяце лечения при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на $1 \log_{10}$ ) от начального уровня Подтвержденное возрастание концентрации ДНК ВГВ более чем в 10 раз (на $1 \log_{10}$ ) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения Устойчивость ВГВ к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса**
<b>Гистологический ответ</b>	Снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза
<b>Полный ответ на лечение</b> Устойчивый полный ответ	Элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов Отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения

\*При лечении препаратами с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир) исследование проводится 1 раз в 6 месяцев, при применении препаратов с низким генетическим барьером (ламивудин, телбивудин) — 1 раз в 3 месяца. Пациентам на стадии цирроза исследование проводится каждые 3 месяца вне зависимости от используемого препарата.

\*\*Необходимо указать, какая именно из мутаций устойчивости выявлена. Показания к назначению исследования см. в разделе «Определение мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам».

тов выше 30 лет и/или они имеют отягощенный анамнез по циррозу или ГЦК, то должна рассматриваться возможность выполнения биопсии и назначения лечения.

HBeAg-негативные пациенты с постоянно нормальным значением АлАТ (контроль последней выполняется в среднем 1 раз в 3 месяца в течение не менее года), с уровнем ДНК ВГВ

выше 2000 МЕ/мл, но ниже 20000 МЕ/мл, без очевидных признаков заболевания печени не нуждаются в незамедлительном проведении биопсии или лечения (В1). Этим лицам необходимо тщательное динамическое наблюдение с измерением АлАТ каждые 3 месяца и уровня ДНК ВГВ каждые 6–12 месяцев в течение не менее 3 лет (С1). После 3 лет наблюдения

Таблица 12

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-позитивным гепатитом В при лечении в течение года и более, %

Показатель	ПЭГ-ИФН*		Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
	альфа-2а	альфа-2б				
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл	14	7	36–44	67	60	76
Сероконверсия HBeAg#	32	29	16–18	21	22	21
При длительном лечении (годы)	–	–	47 (3,0)	41 (5,0)	42 (4,0)	31 (3,0)
Нормализация АЛАТ	41	32	41–72	68	77	68
Клиренс HBsAg	3	7	0–1	2	0,5	3
При длительном лечении (годы)	–	8 (4,5 года наблюдения)	0–3 (3,0)	5 (2,0)	1 (2,0)	10 (4,0)

\* Для ПЭГ-ИФН результат оценивался через 6 месяцев после окончания лечения.

# В 80–90% случаев вирусологический ответ (авиремия и сероконверсия HBeAg в анти-HBe) сохраняется после завершения лечения.

Таблица 13

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом В при лечении в течение года и более, %

Показатель	ПЭГ-ИФН альфа-2а*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл	19	73	90	88	93
Нормализация АЛАТ	59	79	78	74	76
Клиренс HBsAg	4	0	0	0	0
При длительном лечении (годы)	12,2 (5,0)	<1 (4,0)	–	<1 (2,0)	0 (4,0)

\*Для ПЭГ-ИФН результат оценивался через 6 месяцев после окончания лечения.

в отношении них применяются те же принципы, что и ко всем неактивным хроническим носителям ВГВ.

2. Пациенты с активным течением ХГВ. В данной группе HBeAg-позитивные и HBeAg-негативные больные с АЛАТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК ВГВ выше 20000 МЕ/мл могут начинать противовирусное лечение без проведения биопсии печени (В1). Биопсия или исследование печеночной ткани неинвазивными методами у этой категории лиц могут быть полезны для диагностики, но, как правило, полученный результат не влияет на решение о проведении терапии (В1).

Как было указано выше, для лечения ХГВ применяются препараты ИФН и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, эффективность которых показана в табл. 12 и 13.

#### Предикторы успешного лечения до начала противовирусной терапии

1. Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/ПЭГ-ИФН, при HBeAg-позитивном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe считаются исходно низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛАТ (в 2–5 раз выше верхней границы нормы); генотипы А и В ассоциируются с большей частотой сероконверсии в анти-HBe и потерей HBsAg

в сравнении с генотипами D и C [25, 33]. При HBeAg-негативном ХГВ четкие прогностические факторы успешного лечения до его инициации отсутствуют.

2. Для пациентов, лечение которым проводится аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, при HBeAg-позитивном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe служат низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛАТ, высокая активность патологического процесса по данным биопсии печени (А1). Генотип ВГВ не оказывает значимого влияния на вирусологический ответ.

#### Предикторы ответа в период противовирусной терапии

1. Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/ПЭГ-ИФН, при HBeAg-позитивном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20000 МЕ/мл на 12-й неделе ассоциируется с 50% вероятностью анти-HBe-сероконверсии. Если за этим следует иммунологически опосредованное повышение активности АЛАТ, то связь с вероятностью анти-HBe-сероконверсии становится еще более сильной. В недавно проведенных исследованиях было показано, что снижение уровня HBsAg менее 1500 МЕ/мл на 12-й неделе лечения служит четким предиктором анти-HBe-сероконверсии (С2). Напротив, уровень HBsAg

более 20000 МЕ/мл или отсутствие его снижения на 12-й неделе лечения ассоциируется с очень низкой вероятностью последующей анти-НВе-сероконверсии (С2). Показатель НВеAg на 24-й неделе лечения также может иметь предсказательное значение для последующей анти-НВе-сероконверсии (В2).

При НВеAg-негативном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20000 МЕ/мл на 12-й неделе терапии ассоциируется с 50% вероятностью устойчивого ответа после ее окончания. Комбинация отсутствия снижения уровня НВsAg с падением уровня ДНК ВГВ менее  $2\log_{10}$  МЕ/мл — предиктор отсутствия ответа на лечение для НВеAg-негативных европейцев с генотипом D (В2). Несколько недавних исследований доказали, что снижение величины НВsAg является предиктором УВО (по окончании терапии) и клиренса НВsAg. Однако необходимы дальнейшие исследования для оптимизации использования динамики НВsAg в клинической практике [59].

2. Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК ВГВ) на 24-й неделе лечения ламивудином или телбивудином ассоциируется с низкой вероятностью развития резистентности, повышением вероятности УВО как у НВеAg-положительных, так и у НВеAg-негативных больных с более высоким шансом сероконверсии в анти-НВе у НВеAg-положительных пациентов. Снижение уровня НВsAg во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у НВеAg-положительных пациентов может свидетельствовать в пользу последующего клиренса НВеAg или НВsAg (С2).

### Терапевтические стратегии

Для лечения ХГВ применяются два класса препаратов: интерферон (стандартный или пегилированный) и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов [32].

Преимуществами интерферона-альфа являются отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками — широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный ЦП), а также нежелательных явлений.

К преимуществам аналогов нуклеозидов/нуклеотидов относят выраженное противовирусное действие (авирия наблюдается в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкую частоту нежелательных явлений, к недостаткам — быстрый рецидив после отмены терапии (что обычно лежит в основе неопределенно длительного периода лечения), возможность развития резистентности к лечению (минимальный риск при применении энтекавира и тенофовира).

Энтекавир и тенофовир, сильнейшие ингибиторы ВГВ с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии (А1). Остальные аналоги

нуклеозидов/нуклеотидов применяются, когда энтекавир и тенофовир недоступны либо в особых группах пациентов. Ламивудин из-за высокой частоты развития устойчивых штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ. Телбивудин, мощный ингибитор ВГВ, демонстрирует низкую частоту резистентности в случаях, когда исходная вирусная нагрузка составляет менее  $2 \times 10^8$  МЕ/мл для НВеAg-положительных больных и менее  $2 \times 10^6$  МЕ/мл для НВеAg-негативных больных при условии авирии через 6 месяцев терапии.

### Лечение с определенной продолжительностью

Лечение с определенной продолжительностью проводится пегилированным ИФН, который по мере своей доступности заменил стандартный интерферон, поскольку его применение более удобно (вводится 1 раз в неделю). 48-недельный курс лечения ПЭГ-ИФН в основном рекомендуется НВеAg-положительным пациентам с высокой вероятностью анти-НВе-сероконверсии. Эта форма терапии также может быть назначена НВеAg-негативным пациентам с факторами прогноза успешного лечения и достижения устойчивого вирусологического ответа (см выше).

Комбинация ПЭГ-ИФН с ламивудином не рекомендуется, так как не дает преимуществ в достижении УВО (А1) [41]. Сочетание ПЭГ-ИФН с телбивудином потенцирует противовирусный эффект, но не показано в клинической практике из-за высокого риска развития тяжелой полинейропатии (А1). Информация о комбинации ПЭГ-ИФН с другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов ограничена в связи с тем, что такая форма терапии в настоящее время не рекомендуется.

При назначении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов лечение с определенной продолжительностью может быть рекомендовано НВеAg-положительным пациентам при условии сероконверсии в анти-НВе, которая у них должна наступить в процессе терапии. Именно этот факт делает планирование противовирусного лечения непредсказуемым на его старте, поскольку время наступления сероконверсии в анти-НВе не известно.

Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов НВеAg-положительных больных наступает сероконверсия в анти-НВе, то требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12 месяцев. У таких пациентов предполагаемый УВО составляет 40–80% (В1).

### Долгосрочная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

Указанная стратегия применяется к пациентам с отсутствием прогностических факторов достижения УВО как до, так и во время тера-

пии, например для HBeAg-положительных больных без сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения, а также для HBeAg-негативных больных. Эта же стратегия рекомендуется больным с циррозом печени независимо от их HBeAg-статуса или достижения сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения (С1). Таким пациентам в качестве терапии первой линии рекомендуют энтекавир или тенофовир. Независимо от используемого препарата оптимальной целью лечения служит достижение стойкой и продолжительной авиремии. У подавляющего большинства пациентов на фоне приема энтекавира или тенофовира в течение 3 и более лет поддерживается вирусологическая ремиссия.

### **Неудачи при проведении противовирусной терапии**

Оценка эффективности противовирусной терапии требует четкого понимания формулировок «первичное отсутствие ответа (первичная резистентность)», «частичный вирусологический ответ» и «вирусологический прорыв» [32].

Первичное отсутствие ответа (первичная резистентность) крайне редко встречается при использовании любых аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. В такой ситуации в первую очередь необходимо убедиться в том, что пациент следует рекомендациям врача и правильно и регулярно принимает назначенный препарат. Если феномен первичного отсутствия ответа действительно присутствует, необходимо исключить мутации вируса, которые приводят к резистентности, а затем выбрать правильную стратегию.

Частичный вирусологический ответ может встречаться при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. В случае использования ламивудина или телбивудина (препараты с низким барьером резистентности) у пациентов с частичным вирусологическим ответом на 24-й неделе необходимо сменить терапию и назначить энтекавир или тенофовир (А1). Оптимальная лечебная тактика при частичном вирусологическом ответе на энтекавир или тенофовир в настоящее время еще обсуждается. Если у таких больных наблюдается снижение уровня ДНК ВГВ, лечение этими препаратами, имеющими высокий барьер резистентности, можно продолжить, но контроль уровня ДНК ВГВ должен осуществляться чаще (В1). Некоторые эксперты считают, что возможно добавление второго препарата при условии, что пациент правильно выполняет врачебные рекомендации; делается это для предупреждения резистентности в процессе долгосрочного лечения (С2).

Вирусологический прорыв у пациентов, четко следующих рекомендациям врача, означает формирование резистентных штаммов вируса. Наличие резистентности должно быть подтверж-

дено (см. выше). Следует отметить, что вирусологический прорыв при назначении энтекавира и тенофовира встречается очень редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.

Риск развития резистентности ассоциируется с высокой вирусной нагрузкой на старте лечения, ее медленным снижением в процессе терапии и субоптимальным выбором препарата. В случае развития резистентности необходимо назначение наиболее эффективного противовирусного препарата, не обладающего перекрестной устойчивостью с ранее используемым, чтобы минимизировать риск множественной резистентности (см. табл. 4).

В случае развития устойчивости к ламивудину, телбивудину или энтекавиру (встречается крайне редко у не леченных ранее больных) следует либо заменить их на тенофовир, либо добавить к ним тенофовир.

Резистентность к тенофовиру не описана, но если она появляется и подтверждается (как правило, в этих ситуациях речь идет о мультирезистентности), к лечению добавляется еще один нуклеоти(зи)дный аналог (энтекавир, телбивудин, ламивудин) либо выполняется замена тенофовира на энтекавир; условие — отсутствие ранее приобретенной устойчивости к ламивудину. Для пациентов с резистентностью к ламивудину в прошлом и развитием резистентности к тенофовиру предпочтительно добавление (а не замена) энтекавира (С2).

### **Мониторирование пациентов на фоне противовирусного лечения и правила его прекращения**

На фоне лечения ИФН/ПЭГ-ИФН форменные элементы крови и уровень сывороточной АлАТ должны исследоваться каждый месяц, уровень тиреотропного гормона — каждые 3 месяца.

У HBeAg-положительных больных HBeAg, анти-HBe, ДНК ВГВ должны быть исследованы на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 месяцев после его окончания. Лечение можно считать успешным, если после его завершения сохраняются устойчивая сероконверсия в анти-HBe, нормальные показатели АлАТ и уровень ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл (А1). Тем не менее, пациенты с сероконверсией в анти-HBe нуждаются в длительном наблюдении из-за вероятности обратной сероконверсии в HBeAg или развития HBeAg-негативного ХГВ (А1). Через 12 месяцев после анти-HBe-сероконверсии у больных с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ необходимо исследовать HBsAg, поскольку у них отмечается отсроченное исчезновение HBsAg. Если пациент становится HBsAg-негативным, то возникает необходимость определения у него анти-HBs. Если на фоне 3–6 месяцев применения ПЭГ-

ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК ВГВ и/или HBsAg, то успешность терапии повышается. Напротив, если у HBeAg-позитивных пациентов, получающих ПЭГ-ИФН, уровень HBsAg не снижается менее 20 000 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики к 3-му месяцу лечения, то вероятность достижения анти-HBe-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основания рассматривать вопрос о прекращении терапии с применением ПЭГ-ИФН (С2).

При HBeAg-негативном ХГВ уровень сывороточной ДНК ВГВ необходимо измерять на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 месяцев после его окончания. Устойчивый вирусологический ответ с уровнем ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания. Достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ можно рассматривать как идеальный вариант УВО с высокой вероятностью последующего клиренса HBsAg, определение которого рационально выполнять через 12 месяцев после окончания терапии. У тех больных, которые стали HBsAg-негативными, целесообразно исследовать анти-HBs. Вместе с тем HBeAg-негативные пациенты с устойчивым ответом после лечения с использованием ПЭГ-ИФН (неопределяемый уровень ДНК ВГВ через 12 месяцев после его окончания) все равно должны длительно наблюдаться, поскольку риск реактивации заболевания все-таки остается, хотя и уменьшается с каждым последующим годом (A1). Частота клиренса HBsAg увеличивается после окончания терапии пегилированным интерфероном, но только у лиц с устойчивым вирусологическим ответом (см. табл. 12 и 13).

В тех случаях, когда у HBeAg-негативных пациентов, в частности с генотипом D, на 3-м месяце применения ПЭГ-ИФН не обнаруживается какого-либо снижения уровня сывороточного HBsAg в сочетании с динамикой вирусной нагрузки ДНК ВГВ  $\geq 2\log_{10}$ , вероятность УВО представляется очень низкой, что требует рассмотрения вопроса о прекращении использования ПЭГ-ИФН (B2).

### **Прекращение лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-позитивных пациентов**

Обоснование: устойчивая сероконверсия в анти-HBe при уровне ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл, нормальном значении АлАТ или даже клиренсе HBsAg (A1).

Исследование HBeAg и анти-HBe необходимо выполнять каждые 6 месяцев, уровень ДНК ВГВ измерять каждые 3–6 месяцев в период лечения. Супрессия ДНК ВГВ до неопределяемого уровня с последующей сероконверсией HBeAg в анти-HBe ассоциируется с биохимическим и гистологическим ответом. Считается, что лечение

аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может быть закончено через 12 месяцев после сероконверсии HBeAg в анти-HBe, однако часть таких больных может нуждаться в возобновлении терапии из-за рецидива виремии и/или обратной сероконверсии анти-HBe в HBeAg. В целом, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может продолжаться длительно до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs, особенно у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом печени. Требуется контролировать HBsAg с 12-месячным интервалом после сероконверсии HBeAg в анти-HBe.

### **Длительная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов**

Для того чтобы избежать резистентности к препаратам, ДНК ВГВ должна подавляться до неопределяемого уровня (10–15 МЕ/мл), следовательно, ее мониторинг — необходимое условие лечения. Измерение ДНК ВГВ должно выполняться через 3 месяца от начала терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов для оценки вирусологического ответа и далее каждые 3–6 месяцев. В период лечения энтекавиром и тенофовиром интервалы измерений ДНК ВГВ могут быть увеличены при условии эффективности терапии и соблюдении пациентом рекомендаций врача (С1).

Следует отметить, что клиренс HBsAg во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных больных наблюдается редко и только при длительном лечении (см. табл. 12 и 13).

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов выводятся почками, соответственно во всех случаях перед началом лечения необходимо исследовать уровень и клиренс креатинина, а у пациентов с нарушением функции (клиренс креатинина <50 мл/мин) — выполнять коррекцию дозы (см. табл. 5–8). К факторам риска повреждения почек относят один или несколько из следующих: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина <60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, декомпенсированный диабет, активный гломерулонефрит, прием нефротоксичных препаратов, трансплантация солидных органов. Практически для всех аналогов нуклеозидов/нуклеотидов описана способность минимально снижать почечную функцию за исключением, возможно, телбивудина, на фоне лечения которым клиренс креатинина увеличивается [36]. Аналоги нуклеотидов, в частности адефовир, обладают несколько более высоким нефротоксическим потенциалом (B1). Соответственно мониторинг почечной функции на фоне лечения аналогами нуклеотидов (адефовир, тенофовир) должно включать опре-

деление уровня сывороточного креатинина (клиренс креатинина) и фосфатов сыворотки крови у всех пациентов с ХГВ.

Рекомендуется следующий режим мониторинга почечной функции на фоне лечения: у пациентов без факторов риска повреждения почек в течение первого года — каждые 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев при стойко хороших показателях; у пациентов с факторами риска повреждения почек — ежемесячно в течение первых 3 месяцев, затем при стабильных показателях — каждые 3 месяца до окончания первого года терапии и далее каждые 6 месяцев в случае отсутствия ухудшения почечной функции. Если на фоне лечения клиренс креатинина снижается до уровня менее 60 мл/мин или уровень фосфатов составляет менее 2 мл/дл, то мониторинг почечной функции должен быть очень тщательным [32].

В процессе лечения препаратами из группы аналогов нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, энтекавир) рекомендуется исследование уровня сывороточного креатинина лишь у больных ХГВ, имеющих высокий риск почечных осложнений, и у данной группы пациентов режим мониторинга почечной функции должен быть таким же, как приведено выше для пациентов, получающих тенофовир и адефовир (С1) [32].

### Лечение пациентов с циррозом печени

У пациентов с циррозом печени применение ИФН/ПЭГ-ИФН может повышать риск развития бактериальных инфекций и декомпенсации функции печени. Тем не менее, эти препараты могут быть назначены пациентам класса А по Чайлду–Пью в режиме, который аналогичен таковому для стадии гепатита.

Среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение следует отдавать энтекавиру и тенофовиру, поскольку они обладают высокой противовирусной активностью и к ним редко развивается резистентность (А1). Ламивудин при циррозе назначать не рекомендуется [32].

Мониторинг уровня ДНК ВГВ должно выполняться очень тщательно — не менее 1 раза в 3 месяца как минимум в течение первого года лечения. Как правило, пациенты с ЦП требуют очень длительной терапии, контроль за которой необходим в целях своевременной диагностики лекарственной резистентности и/или обострения патологического процесса.

В клинических исследованиях показано, что длительная и адекватная супрессия ДНК ВГВ может стабилизировать состояние пациентов, предупреждать прогрессирование заболевания и декомпенсацию функции печени (А1), а также приводить к обратному развитию фиброза и даже цирроза. И все же, несмотря на вирусологическую ремиссию на фоне приема аналогов нуклеозидов/

нуклеотидов, пациенты с ЦП должны мониторироваться на предмет развития ГЦК (В1).

Прекратить противовирусное лечение в случаях цирроза печени можно только в следующих ситуациях:

— у НВеАg-положительных пациентов в случае достижения сероконверсии по е-антигену (образование анти-НВе) или клиренса НВsАg и образования анти-НВs (что считается идеальным) и при проведении после этого консолидирующей терапии в течение не менее года;

— у НВеАg-негативных пациентов в случае клиренса НВsАg, образования анти-НВs и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года.

**Больные с декомпенсированной функцией печени** должны наблюдаться и лечиться в специализированных гепатологических подразделениях, поскольку они получают комплексную терапию и, как правило, являются кандидатами для пересадки печени. Противовирусное лечение таким пациентам назначается вне зависимости от уровня ДНК ВГВ. Препараты интерферона им противопоказаны, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться энтекавиру и тенофовиру (А1). Больным с декомпенсированной функцией печени энтекавир назначается в дозе 1 мг в сутки в отличие от дозы 0,5 мг в сутки для пациентов с компенсированной функцией печени.

Как показали последние исследования оба препарата (энтекавир и тенофовир) безопасны при декомпенсированном ЦП. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3–6 месяцев терапии, что позволяет даже избежать трансплантации печени. Лечение нужно проводить пожизненно. Риск развития ГЦК у таких больных остается высоким, что требует регулярного наблюдения.

В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов надо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата [32].

### Лечение особых групп пациентов

#### **Больные хроническим гепатитом В с дельта-агентом (ХГД)**

ХГВ с дельта-агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (на протяжении 10 лет) формирования ЦП, в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия.

Целесообразность назначения ИФН определяется индивидуально для каждого больного

только после исследования на наличие репликации как ВГД, так и ВГВ методом ПЦР. Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 месяцев) или применение пегилированного интерферона в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы ИФН или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24–48 недель по наличию или отсутствию РНК ВГД или путем определения ее уровня в крови. Терапию требуется проводить не менее года, имеются данные, что продление ее на более продолжительный срок (2 и более года) увеличивает вероятность получения устойчивого вирусологического ответа, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25–40% пациентов удается достичь УВО (неопределяемый уровень РНК ВГД) в сочетании с улучшением гистологии печени. Однако до настоящего времени не определено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГД в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический ответ. Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ — с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл [32].

#### ***Пациенты с реактивацией ВГВ-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии***

Реактивация ВГВ-инфекции наиболее подробно изучена у больных с онкогематологической патологией, получающих химиотерапию, но описана и на фоне лечения солидных опухолей. Кроме того, реактивация может наблюдаться в процессе посттрансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии кортикостероидами и ингибиторами фактора некроза опухолей альфа [32]. В большинстве случаев реактивация ВГВ отмечается у HBsAg-положительных больных, однако возможна и у HBsAg-негативных/анти-HBc-положительных лиц. Чаще всего данный феномен регистрируется при применении ритуксимаба (анти-CD20), несколько реже — алемтузумаба (анти-CD-52).

Систематический обзор продемонстрировал, что в отсутствие профилактики аналогами нуклеозидов/нуклеотидов реактивация ВГВ отмечена в 36,8%, манифестация гепатита — в 33,4%, печеночная недостаточность — в 13%; летальность при этом составила 5,5%. Профилактика ламивудином снижала риск реактивации на 79%, при этом не были зафиксированы случаи ВГВ-

ассоциированной печеночной недостаточности, что сопровождалось более низким уровнем общей летальности. Вместе с тем применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов при уже развившемся гепатите В менее эффективно и может сопровождаться клинически манифестным повреждением печени в 13–36% случаев.

Реактивация ВГВ — абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое назначение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов пациентам из групп риска является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований. Анализ крови на HBsAg, анти-HBc и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и перенесенной ВГВ-инфекцией. HBsAg-положительным пациентам, независимо от варианта ВГВ-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением препаратов моноклональных антител. Представляются обоснованными инициация лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов перед назначением иммуносупрессоров и ее пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной ДНК ВГВ и уровня АлАТ.

У HBsAg (+) кандидатов на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определять уровень ДНК ВГВ для последующего динамического контроля. Они должны получать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса иммуносупрессии независимо от уровня ДНК ВГВ и в течение 12 месяцев после прекращения лечения. Лицам с высоким уровнем ДНК ВГВ в крови и/или тем, кому планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с высокой противовирусной активностью и высоким барьером для развития резистентности, т. е. энтекавир — 0,5 мг/сут для первичных пациентов и 1 мг/сут для получавших лечение ламивудином — или тенофовир (300 мг/сут).

HBsAg-негативные пациенты с положительными анти-HBc должны быть протестированы на уровень ДНК ВГВ. HBsAg-отрицательных, анти-HBc положительных больных с определяемой сывороточной ДНК ВГВ следует лечить так же, как и HBsAg-положительных. У HBsAg-отрицательных, анти-HBc-положительных пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, независимо от статуса по анти-HBs, получающих

химио- и/или иммуносупрессивную терапию, необходимо мониторировать количественным методом уровень ДНК ВГВ в крови и степень активности АлАТ. Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов показана при подтверждении реактивации ХГВ, что означает наличие определяемого уровня ДНК ВГВ еще до повышения активности АлАТ.

Контроль показателей АлАТ в течение первого месяца химио- или иммуносупрессивной терапии осуществляется еженедельно, затем 1 раз в месяц. Тестирование на наличие ДНК ВГВ в крови количественным методом ПЦР необходимо выполнять через 4 и 12 недель от начала лечения, затем — каждые 3 месяца на фоне терапии [32].

### **Трансплантация печени у больных хроническим гепатитом В и ХГВ с дельта-агентом**

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями хронического гепатита В и ХГВ с дельта-агентом. В Лист ожидания трансплантации включают больных, тяжесть цирроза у которых соответствует классам В и С по классификации Чайлда–Пью, пациентов с начальными стадиями ГЦК (обычно в пределах Миланских или Калифорнийских критериев), а также больных с повторными кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода.

В отсутствие профилактики ортогепатическая трансплантация печени у пациентов с ЦП ВГВ-этиологии ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной инфекции ВГВ. Прогрессирование ГВ в трансплантате происходит значительно быстрее, чем в печени реципиента до операции. В связи с этим в 80-е годы прошлого века в большинстве трансплантационных центров мира цирроз ВГВ-этиологии рассматривался как противопоказание к ОТП. Десяностые годы минувшего столетия ознаменовались внедрением в клиническую практику специфического *иммуноглобулина против гепатита В человека* (НВIG), позволившего значительно снизить частоту возвратной инфекции ВГВ.

Эффективная профилактика инфекции ВГВ после ОТП обусловлена наличием анти-НВs в достаточном для защиты количестве (не менее 500 мМЕ/мл вскоре после ОТП и не менее 100 мМЕ/мл в отдаленные сроки — данные разных авторов отличаются). Наличие анти-НВs может быть обеспечено двумя путями: введением НВIG или активной иммунизацией (вакцинацией) больных. Другой возможностью предотвратить развитие дисфункции трансплантата, связанной с репликацией ВГВ после ОТП, является назначение аналогов нуклеози(ти)дов. Ламивудин

относительно безопасен при длительном применении, но его использование ограничивается быстрым развитием лекарственной резистентности с непредсказуемым течением заболевания, вызванного мутантным штаммом ВГВ.

Применение НВIG является стандартом профилактики возвратной инфекции ВГВ у больных, перенесших ОТП по поводу терминальных стадий хронического гепатита В. Риск возврата ВГВ в течение 3 лет после операции у реципиентов, не получавших или получивших короткий курс НВIG, в 2 раза выше, чем у реципиентов, получавших НВIG более 6 месяцев. При проведении длительной профилактики высокими дозами НВIG у взрослых реципиентов, перенесших ОТП по поводу ЦП в исходе гепатита В, возвратная инфекция ВГВ в течение 5 лет наблюдается в 7–10% случаев.

Для сведения к минимуму риска возвратной инфекции после ОТП необходимо обеспечение уровня анти-НВs более 500 мМЕ/мл на протяжении первой недели, более 250 мМЕ/мл со 2-й по 12-ю неделю и поддержание в дальнейшем уровня более 100 мМЕ/мл.

Сегодня в большинстве центров применяется комбинированная профилактика возвратной инфекции ВГВ, включающая внутривенное введение высоких доз НВIG в сочетании с ламивудином (или другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов). НВIG начинают вводить внутривенно во время беспеченочного периода операции в дозе 10000 МЕ, продолжают инъекции ежедневно в течение первой недели по 2000 МЕ, затем 1 раз в 2 недели в течение 6–12 месяцев после ОТП в дозах 500–2000 МЕ. Дозу НВIG в эти сроки следует определять индивидуально под контролем содержания анти-НВs в крови.

Комбинированная профилактика (НВIG и ламивудин) позволила снизить риск возвратной инфекции ВГВ до 5% в течение 5 лет после операции.

В практике российских трансплантологов используется препарат НВIG отечественного производства для внутримышечного введения. Рекомендуемая схема: в первые 7 дней после ОТП — по 800 МЕ, в последующем по 400–800 МЕ 2 раза в месяц. При этом стоимость терапии удастся снизить более чем на 50%. Обсуждается возможность отмены НВIG после 2 лет иммунопрофилактики с последующей монопрофилактикой ламивудином. Новые аналоги нуклеози(ти)дов (энтекавир и тенофовир) могут оказаться перспективными в проведении как до-, так и послеоперационной профилактики инфекции ВГВ, но их применение у реципиентов печени нуждается в дальнейшем исследовании [34, 64]. В настоящее время накоплены данные по эффективности энтекавира в предупреждении рецидива ХГВ после трансплантации печени как



в комбинации с HBIG, так и в качестве монотерапии (A2) [56].

Привлекательной стратегией, которая могла бы обеспечить анти-HBs в достаточной концентрации, является активная иммунизация пациентов, находившихся в Листе ожидания, сегодня и после ОТП. Коммерчески доступные рекомбинантные вакцины используются для профилактики инфекции ВГВ в различных группах пациентов и имеют хороший профиль безопасности. Содержание анти-HBs более 10 мМЕ/мл считается достаточным для обеспечения защиты от инфекции ВГВ у иммунокомпетентных больных. Для эффективного предотвращения инфекции ВГВ после ОТП рекомендуется поддерживать содержание анти-HBs на уровне более 100 мМЕ/мл.

Вакцинацию против ВГВ после трансплантации печени целесообразно проводить всем реципиентам, не имеющим серологических признаков HBs-системы (HBsAg и анти-HBs). Рекомбинантную вакцину вводят в дозе 40 мкг трехкратно с интервалом в месяц. Возможно повторное введение бустерных доз вакцины. Существующие режимы вакцинации против ВГВ способны обеспечить адекватную защиту не более чем у трети больных. У большинства из них анти-HBs быстро исчезают в раннем посттрансплантационном периоде на фоне иммуносупрессивной терапии.

Для лечения возвратной инфекции ВГВ рекомендовано пожизненное применение аналогов нуклеози(ти)дов с высоким барьером к развитию лекарственной резистентности (энтекавир, тенофовир). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сут ежедневно всем пациентам, которые не получали ранее ламивудин и не имеют устойчивых к ламивудину штаммов ВГВ. Больным с опытом применения ламивудина или с доказанной лекарственной устойчивостью к нему целесообразно назначать энтекавир в дозе 1 мг/сут или тенофовира 300 мг/сут. Основной целью лечения возвратной инфекции ВГВ является замедление прогрессирования ХГВ трансплантата. Применение аналогов нуклеози(ти)дов в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией ВГВ, но сероконверсия в анти-HBs происходит редко.

Если ОТП проведена по отличным от гепатита В причинам, а в посттрансплантационном периоде у реципиента в крови впервые появились HBsAg и ДНК ВГВ, такой вариант инфекции ВГВ обозначают термином «*de novo*». Основным источником инфекции ВГВ *de novo* является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBc, т. е. у перенесшего ранее гепатит В. Риск заражения реципиента без маркеров ВГВ-инфекции через трансплантат, полученный от анти-HBc-положительного донора, при отсутствии профилактики составляет

34–86%. При наличии у реципиента анти-HBs и/или анти-HBc частота развития инфекции ВГВ *de novo* значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших никаких маркеров инфекции в дотрансплантационном периоде.

В лечении ВГВ-инфекции трансплантата *de novo* препаратами выбора также являются аналоги нуклеози(ти)дов. При их назначении у большинства больных инфекция ВГВ *de novo* протекает циклически и в течение 2 лет завершается клиренсом HBsAg, а в последующем сероконверсией в анти-HBs.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени по поводу сочетанной инфекции ВГВ/ВГD, должны наблюдаться и получать профилактику HBIG и аналогами нуклеозидов по таким же схемам, как и больные, перенесшие ее по поводу терминальных стадий моноинфекции ВГВ. К основным отличиям, характеризующим данную группу больных, можно отнести более низкий уровень (вплоть до неопределяемого) репликации ВГВ до трансплантации и соответственно более редкое возникновение возвратной инфекции после нее. Однако в случае возобновления репликации ВГВ после трансплантации она нередко сопровождается одновременно репликацией ВГD, что приводит к развитию активного гепатита и быстрой потере трансплантата [51, 52].

## Гепатит В у беременных

Обследование на гепатит В и С беременных в I и II триместрах регламентировано санитарными правилами [21]. Частота выявления гепатита В у беременных в 2–3 раза меньше частоты обнаружения антител к вирусу гепатита С. Тем не менее, в РФ у 0,01–3% беременных (в зависимости от региона) выявляется HBsAg при обследовании во время беременности [2].

Существуют три возможных пути передачи ВГВ от инфицированной матери к ребенку: перинатально (внутриутробно или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (в период ухода за детьми или через грудное молоко). Общеизвестно, что наиболее часто передача вируса от матери к ребенку происходит во время или вблизи от времени родов, именно поэтому своевременно проведенная вакцинация новорожденных предотвращает заражение приблизительно в 80–95% случаев. Риск передачи ВГВ во время родов зависит от наличия HBeAg и уровня ДНК ВГВ в крови беременной женщины перед родами, длительности и выраженности контакта новорожденного с цервикальным секретом и материнской кровью [63].

В отсутствие иммунопрофилактики для новорожденного, у матери которого выявляются HBsAg и HBeAg в крови, риск развития хронической ВГВ-инфекции составляет 70–90%,

для рожденных от HBsAg-положительных/HBeAg-негативных матерей риск вертикальной передачи гораздо меньше — от 10 до 40%. При этом хронический гепатит В при инфицировании в период младенчества развивается в 85–95% случаев.

В соответствии с национальным календарем прививок от 31.01.2011 г. новорожденным от матерей с наличием HBsAg в крови вакцинация проводится по схеме 0–1–2–12 (приказ МЗ РФ № 51 от 31.01.2011 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»).

Вакцинацию необходимо сочетать с введением специфического иммуноглобулина с высоким уровнем анти-HBs. Новорожденные в течение 12 часов должны получить одну дозу специфического иммуноглобулина против гепатита В и первую дозу вакцины против гепатита В [1, 7, 22].

Беременные с ОГВ подлежат обязательной госпитализации в инфекционные стационары, а роженицы с ХГВ и носители HBsAg — в областные (городские) наблюдательные родильные дома (палаты), где обеспечивается строгий противоэпидемический режим.

### **Целесообразность и безопасность назначения противовирусных препаратов во время беременности и обоснование применения пассивной и активной иммунизации для снижения риска перинатальной передачи инфекции вирусом гепатита В**

Во время беременности у HBsAg-положительных женщин, как правило, не отмечается обострений ХГВ, уровень активности печеночных ферментов часто нормализуется, если исходно он был повышен. Однако имеется несколько сообщений о развитии обострений ХГВ в период беременности, вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности [72]. У некоторых женщин отмечаются обострения гепатита в первые месяцы после родов. Описаны также случаи фульминантного гепатита у детей, рожденных от женщин, больных ХГВ [28].

Реализация универсальной программы скрининга беременных и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных позволили сократить передачу ВГВ-инфекции на 5–10% [68]. Тем не менее, до 30% детей, рожденных от матерей-носителей ВГВ с наличием высокого уровня вирусемии, оказываются резистентными к проводимой иммунопрофилактике. Результаты недавно проведенного крупномасштабного исследования, включавшего 1043 наблюдения, показали, что существует линейная корреляция между уровнем материнской ДНК ВГВ и частотой неудач иммунопрофилактики. Неэффективная иммунопрофилактика чаще регистрируется при уровне вирусемии у матери более 200 000 МЕ/мл [35].

В таких случаях противовирусная терапия должна быть рекомендована для снижения риска перинатальной передачи ВГВ от матери (см. рисунок). Несмотря на относительно небольшое количество нерандомизированных исследований, посвященных данному вопросу, и низкий уровень доказательности каждого из них в отдельности, в рекомендациях можно опираться на проведенный мета-анализ исследований по результатам сочетания противовирусной терапии (ламивудин или телбивудин) в третьем триместре беременности и пассивно-активной иммунизации новорожденных, который продемонстрировал, что такой подход снижает вероятность передачи вируса гепатита В новорожденному и не наносит ему дополнительного вреда [40].

Получены новые данные по безопасности применения противовирусных препаратов группы нуклеози(ти)дных аналогов в период беременности, которые легли в основу европейских рекомендаций (EASL 2012) по тактике ведения беременных женщин с ХГВ и профилактике инфицирования новорожденных [32, 66].

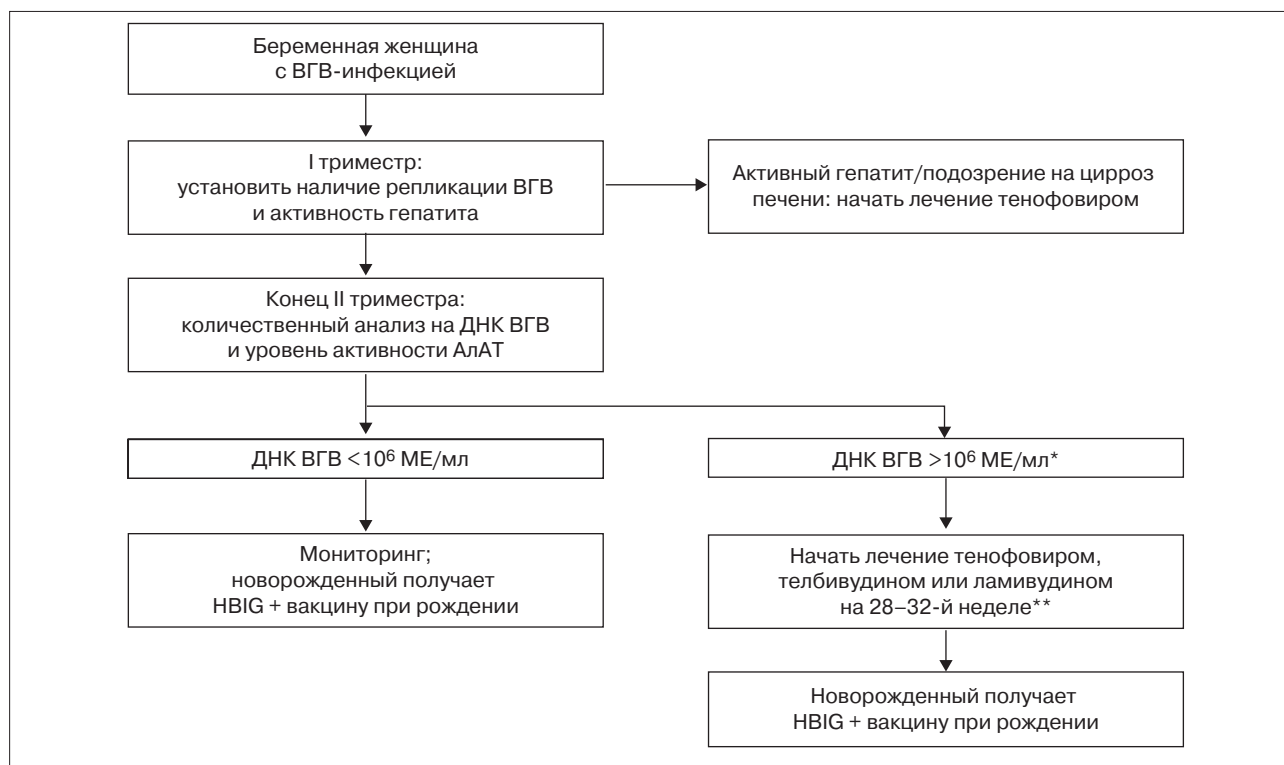
Неблагоприятные последствия, зарегистрированные при использовании аналогов нуклеози(ти)дов во время беременности, включают лактоацидоз и острую жировую дистрофию печени. О развитии фатального лактоацидоза сообщалось только у грудных детей, чьи матери принимали в период беременности антиретровирусные препараты. Подобных случаев не было отмечено у младенцев, рожденных матерями с ХГВ, принимавшими противовирусную терапию по поводу гепатита В [53].

В соответствии с классификацией лекарственных средств по риску воздействия на плод, предложенной FDA, ламивудин и энтекавир относятся к категории С, телбивудин и тенофовир — к категории В [32].

Данные проведенных исследований демонстрируют, что доля врожденных дефектов, связанных с приемом ламивудина и тенофовира во время беременности, была сопоставима с таковой в общей популяции [29].

Есть сообщения о безопасности использования телбивудина и ламивудина в 700 случаях беременности в сравнении с отсутствием противовирусной терапии, показавшие, что лишь 0,97% детей родились с врожденными дефектами в группе лечения по сравнению с 1,7% случаев в группе контроля ( $p > 0,05$ ). В отсутствие ПВТ 8% детей родились HBsAg-положительными с положительной ДНК ВГВ в крови [26, 39, 71]. Безопасность применения энтекавира при беременности изучена недостаточно.

Таким образом, полученные на настоящий момент данные клинических наблюдений позволяют сделать заключение, что применение ламивудина, телбивудина и тенофовира в III триместре беременности безопасно и оправдано в сочетании



Тактика ведения беременных женщин с ВГВ-инфекцией

\* Уровень ДНК ВГВ в крови у матери  $6-8 \log_{10}$  МЕ/мл может быть основанием для принятия решения о начале противовирусной терапии, но должен базироваться на совместном решении врача и пациентки [54].

\*\* Тенофовир предпочтителен, если ожидается, что лечение продлится более 12 недель или будет проводиться на фоне грудного вскармливания.

с пассивной (иммуноглобулин) и активной вакцинацией новорожденного для предотвращения внутриутробной и перинатальной передачи ВГВ ребенку при наличии высокого уровня вирусемии на фоне беременности у матери.

Применение препаратов интерферона при беременности противопоказано [32].

### Тактика ведения беременных с наличием высокого уровня вирусемии ВГВ и не получавших до наступления беременности противовирусную терапию

Согласно положениям, изложенным в EASL (2012), рекомендовано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку при уровне ДНК ВГВ  $10^{6-7}$  МЕ/мл в третьем триместре беременности (А), особенно при наличии НВеАg-позитивного ХГВ, поскольку при таком сочетании существует 10% риск передачи инфекции новорожденному несмотря на введение специфического иммуноглобулина и вакцины [32]. Матери с высоким уровнем вирусемии должны быть информированы о том, что использование аналогов нуклеозидов снижает уровень вирусной нагрузки и может усилить профилактическое действие вакцинации и применения иммуноглобулина. Однако необходимо учитывать, что женщинам-носителям ВГВ с высоким уровнем

вирусемии может понадобиться долгосрочная противовирусная терапия (после родов) в связи с показаниями по лечению активного гепатита, в результате чего выбор препарата должен быть сделан исходя из данных по риску развития лекарственной резистентности.

Риск развития устойчивости к противовирусной терапии наиболее высок для ламивудина, существенно меньше для телбивудина и минимален для тенофовира. В связи с этим в случае, когда планируется долгосрочная терапия, препаратом предпочтения должен быть тенофовир, поскольку теперь доступна информация о безопасности его применения у беременных и высокой противовирусной активности в сочетании с минимальным риском развития резистентности [32].

*Показаниями к назначению противовирусной терапии у пациенток в фазе иммунной толерантности ХГВ, которая уже была диагностирована до наступления беременности, являются:*

1. Уровень материнской ДНК ВГВ более  $6 \log_{10}$  копий/мл в конце II триместра беременности.
2. Рождение ребенка, инфицированного ВГВ, с предшествующей неэффективной иммунопрофилактикой.
3. Преждевременные роды в анамнезе.

Необходимо учитывать, что в данном случае противовирусная терапия назначается исклю-

чительно для профилактики инфицирования новорожденного и будет отменена после родов. В качестве монотерапии могут быть назначены тенофовир, телбивудин или ламивудин. В идеале ПВТ должна быть начата в конце II – начале III триместра беременности для того, чтобы было достаточно времени для снижения уровня вирусемии (4–6 недель) к моменту родов.

Лечение может быть прекращено на 4-й неделе послеродового периода или раньше при необходимости грудного вскармливания. Кроме того, требуется контроль активности сывороточных трансаминаз каждые 4–6 недель послеродового периода на протяжении как минимум 12 недель после окончания ПВТ для исключения перехода заболевания в иммуноактивную фазу [32].

#### **Тактика ведения женщин с вновь установленным диагнозом ВГВ-инфекции на фоне беременности**

В данной ситуации следует проводить как можно более полное обследование женщины для того, чтобы установить есть ли показания к лечению матери в связи с гепатитом или необходимость проведения терапии обоснована только как мероприятие для профилактики инфицирования новорожденного. Требуется исключить острый гепатит В. Обследование должно включать определение анти-НВсг IgM, НВеAg, анти-НВе, анти-НДВ IgG и IgM в крови, уровня вирусемии ВГВ. Дополнительно назначаются общеклинический и биохимический анализы крови. Выполнение УЗИ молодым женщинам обычно необязательно, но если есть даже незначительные указания на возможность цирроза печени, это исследование должно быть проведено.

Далее рекомендуется установить, показано ли лечение пациентке в данную фазу болезни, и оценить вероятность того, что оно будет продолжено после родов (долгосрочная терапия) в связи с активностью и стадией гепатита. Это важно для выбора препарата, который должен характеризоваться минимальным риском развития резистентности.

#### **Тактика ведения беременных с циррозом печени ВГВ-этиологии**

Матери с ЦП ВГВ-этиологии имеют высокий риск перинатальных осложнений. По оценке наблюдений зарубежных исследователей в период с 1993 по 2005 г., риск развития печеночной недостаточности во время беременности у женщин с ЦП достигает в среднем 15%. Материнская смертность и перинатальная гибель плода в подобных случаях составляет 1,8 и 5,2% соответственно. Эти данные являются веским аргументом в пользу более раннего применения ПВТ во время беременности или продолжения лечения, уже начатого до ее наступления, но необходимо пере-

смотреть применяемый препарат, учитывая факт наступления беременности. Энтекавир должен быть отменен и назначен тенофовир; телбивудин и ламивудин не противопоказаны, но не являются препаратами выбора, поскольку цирроз является показанием к долгосрочной терапии; лечение предпочтительно проводить тенофовиром [32].

#### **Тактика ведения пациенток, у которых беременность диагностирована на фоне лечения ХГВ противовирусными препаратами**

Если на фоне противовирусной терапии наступила незапланированная беременность, показания к лечению должны быть пересмотрены. Пациентки с наличием выраженного фиброза печени должны продолжать ПВТ, но используемый препарат должен быть пересмотрен с точки зрения безопасности. Лечение пегилированным интерфероном необходимо прекратить и назначить нуклеози(ти)дные аналоги. Препаратом выбора при этом является тенофовир. Если пациентка уже получала его, терапия может быть продолжена. В ситуации, когда применялся ламивудин или телбивудин, лечение может быть продолжено тем же препаратом, если ДНК ВГВ в крови не определяется. Если репликация ВГВ подавлена не полностью, предпочтителен переход на лечение тенофовиром для предотвращения обострения гепатита во время беременности. Если пациентка получала энтекавир, предпочтительно перейти на тенофовир.

При отсутствии выраженного фиброза печени лечение нуклеози(ти)дными аналогами может быть прервано на первые 2 триместра беременности и назначено далее по показаниям (возврат вирусемии и ее высокий уровень) в III триместре или прервано до того момента, пока женщина не закончит грудное вскармливание ребенка. Крайне важно проводить ежемесячное мониторинговое активности АлАТ и уровня вирусемии на 1, 3 и 6-м месяцах после прерывания ПВТ, учитывая возможный риск обострения, особенно после родов.

#### **Противовирусная терапия и грудное вскармливание**

Несмотря на то, что НВсAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи ВГВ-инфекции по сравнению с искусственным. Результаты исследований не продемонстрировали связь между естественным вскармливанием младенцев ВГВ-позитивными матерями и развитием у новорожденных ХГВ. Таким образом, дети, которым введен иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации от гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании. В случае необходимости продолжения противовирусной терапии в послеродовом периоде грудное вскармливание

не рекомендовано из-за отсутствия полноценных сведений о безопасности принимаемых препаратов на развитие ребенка [54].

### Тактика ведения беременных с вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией

Все беременные в соответствии с санитарными правилами 2008 г. двукратно (при постановке на учет в женской консультации в I триместре беременности и в последнем) обследуются на HBsAg, анти-HCV и ВИЧ. В случае подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции независимо от степени вирусной нагрузки и уровня CD4+ Т-лимфоцитов женщинам с 16–20-й недели беременности назначаются *антиретровирусные препараты* (АРВ-препараты) для профилактики ВИЧ у новорожденных.

Необходимо отметить, что вопросы лечения и профилактики перинатальной передачи ВГВ от матери к ребенку связаны с аналогичным путем, и поэтому следует руководствоваться общими принципами назначения *антиретровирусной терапии* (АРВТ) беременным. При назначении АРВТ проводят консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности АРВ-препаратов и оценивают уровень АлАТ, АсАТ через 2 недели после начала терапии, затем 1 раз в месяц. При выявлении маркеров ВГВ-инфекции дополнительно проводятся клинико-биохимические исследования, количественное определение уровня вирусной нагрузки и решается вопрос о назначении лечения и профилактики передачи ВГВ от матери к ребенку.

В соответствии с Российским клиническим протоколом применения АРВ-препаратов, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку, и Российским протоколом диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией *рекомендуется следующая тактика ведения беременных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ.*

1. Если у беременной нет показаний для назначения АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции, а также не требуется лечение ХГВ, следует начать профилактический курс АРВТ как можно раньше после окончания I триместра беременности (с 16–20-й недели независимо от вирусной нагрузки и количества CD4+ лимфоцитов). Не рекомендуется включать в схему тенофовир/эмтрицитабин или тенофовир в сочетании с ламивудином. АРВТ продолжают в течение всей беременности и родов, после чего отменяют.

2. Если беременная нуждается в получении АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции и есть показания для лечения ХГВ, АРВТ начинают независимо от срока беременности и продолжают

ее на протяжении всей беременности, во время родов и после них. В схему АРВТ включают препараты, подавляющие репликацию вируса гепатита В, — тенофовир и ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром/ритонавиром. При непереносимости лопинавира или атазанавира можно использовать в порядке приоритетности: саквинавир/ритонавир или невирапин (при количестве CD4+ лимфоцитов менее 250 клеток/мкл и нормальном уровне АлАТ, АсАТ), эфавиренз (только при сроке беременности более 13 недель и нормальных показателях АлАТ, АсАТ), нелфинавир. Выбор конкретных препаратов для АРВТ у беременных с коинфекцией ВИЧ/гепатит В определяется исходным уровнем ДНК ВГВ у женщины. При высоком уровне ДНК применение комбинированного препарата тенофовир/эмтрицитабин позволяет подавить репликацию ВГВ и снизить до минимума риск формирования устойчивости вируса к противовирусным препаратам. Начиная лечение или меняя его схему, следует избегать назначения ламивудина или эмтрицитабина без тенофовира из-за возможности быстрого развития резистентности. Только при наличии противопоказаний к использованию тенофовира в комплекс АРВТ можно включить ламивудин [18]. В схему терапии первого ряда должен входить усиленный ритонавиром ингибитор протеазы [5].

3. Если беременность наступила на фоне АРВТ, последнюю не рекомендуется отменять на всем протяжении беременности, включая I триместр. Если в числе АРВ-препаратов присутствовали тенофовир и ламивудин, их не следует отменять из-за риска обострения гепатита. Применять эфавиренз не рекомендуют в I триместре беременности, поэтому при его наличии в схеме АРВТ данный препарат следует заменить на другой [4, 17, 31, 32, 57].

Противопоказано проводить лечение ХГВ у беременных препаратами интерферона-альфа (стандартными и пегилированными). Наличие ХГВ у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием для выполнения планового кесарева сечения.

ВИЧ-инфицированных беременных при отрицательных результатах обследования на HBsAg, анти-HBs и анти-HBc IgG следует вакцинировать против гепатита В по стандартной схеме.

Новорожденных от матерей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ вакцинируют 4 раза: в 1-й день жизни, в возрасте 1, 2 и 12 месяцев. В течение первых 12 часов после рождения вводится первая доза вакцины и специфический иммуноглобулин с высоким уровнем анти HBs.

## Список литературы

1. Вакцинопрофилактика: Лекции для практических врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. Изд-во «ООО Литография»; 2013. С. 285.
1. Vaccinal profilactics: Lectures for practical doctors / ed. Yu.V. Lobzin. Publishing house «LLC Lithograph»; 2013. P. 285.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 8-й выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жербуна. СПб: ФБУН НИИЭМ им. Пастера; 2011. 160 с.
2. Viral hepatitis in the Russian Federation: State-of-the-art. 8-th issue / Ed. V.I. Pokrovsky, A.B. Zherbun. SPb: Pasteur Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology»; 2011. 160 p.
3. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. М.; 2012.
3. Viral hepatitis: clinic, diagnostics, treatment. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. M.; 2012.
4. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия, 2011 год). 27 с.
4. A hepatitis B and HIV-infection: management approach of patients with coinfection. WHO clinical protocol for the European region (updated version, 2011). 27 p.
5. Женщины, ребенок и ВИЧ / Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. СПб-Вашингтон: Изд-во: «БМОЦ»; 2012. С. 600.
5. Woman, child and HIV / ed. N.A. Belyakov, N.J. Rakhmanina, A.G. Rakhmanova. SPb-Washington: Publishing house: "BMOTS"; 2012. P. 600.
6. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени: Монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 168 с.
6. Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis: monograph. M.: GEOTAR-Media; 2011. 168 p.
7. Инструкция по применению вакцины гепатита В и рекомбинантной дрожжевой суспензии для внутримышечного введения вакцин «Комбиотех». Утверждена Главным государственным врачом Г.Г. Онищенко от 19.11.2009 № 01-11/175-09.
7. The instruction on hepatitis B vaccine application and recombinant barmy suspension for intramuscular vaccine injection «Kombiotekh». Authorized by Chief state physician G.G. Onishchenko on 19.11.2009 N 01-11/175-09.
8. Инфекционные болезни: Национальное руководство / Главные редакторы Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2009. С. 616-30.
8. Infectious diseases: National manual / Editors-in-chief of N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. M.: «GEOTAR-Media»; 2009. P. 616-30.
9. Карандашова И.В., Чуланов В.П. Особенности лабораторной диагностики инфекций. Вирусные гепатиты. Гепатит В. Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник / Под ред. В.П. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. М.: БИНОМ; 2013. С. 62-74.
9. Karandashova I.V., Chulanov V.P. Feature of laboratory infection diagnostics. Viral hepatitis. Hepatitis B. Laboratory diagnostics of infectious diseases: Manual / ed.: V.P. Pokrovsky, M.G. Tvorogova, G.A. Shipulina. M.: BINOMIAL; 2013. С. 62-74.
10. Лекции по инфекционным болезням. Под ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М.: Медицина; 2007. С. 592-608.
10. Lectures on infectious diseases. N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. M.: Medicine; 2007. P. 592-608.
11. Методические указания МУЗ.1.2792-10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В». М.; 2011. С. 48.
11. Methodical instructions МНСI.1.2792-10 «Epidemiologic supervision hepatitis B». M.; 2011. P. 48.
12. Неверов А.Д., Карандашова И.В., Долгин В.А. и др. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Российской Федерации: Материалы VII Всероссийской науч-практ конф с международным участием «Молекулярная диагностика-2010». Т.1. М.; 2010. С. 269-73.
12. Neverov A.D., Karandashova I.V., Dolgin V.A., et al. Genetic variety of a hepatitis B virus in the Russian Federation: abstracts of the VII All-Russia scientific and practical conference with international participation «Molecular diagnostics-2010». Vol. 1. M.; 2010. P. 269-73.
13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. и др. Распределение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в Российской Федерации по стадиям фиброза печени (данные эластометрии – пятилетнее мультицентровое исследование): Материалы Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 20(5):95.
13. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T., et al. Distribution of patients with chronic hepatitis B (CHB) in the Russian Federation by liver fibrosis stages (elastometry data - five years' multicenter study): abstracts of the Eighteenth Russian gastroenterological week. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 20(5):95.
14. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(4):43-52.
14. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Modern options of elastometry, fibro- and acti-test in diagnostics of liver fibrosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(4):43-52.
15. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клин мед 2009; 87(11):40-4.
15. Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Range of clinical application of non-invasive methods of liver fibrosis assessment: results of original studies in versatile hospital. Klin med 2009; 87(11):40-4.
16. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста. Клин мед 2007; 85(9):72-7.
16. Pavlov Ch.S., Kotovich M.M. Biopsy site and liver morphological investigation in children and adults in practice of clinician. Klin med 2007; 85(9):72-7.
17. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку. Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин и др. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 1. Приложение, 16 с.
17. Application of antiretroviral drugs in complex of the measures directed on prevention of mother-to-child HIV transmission. L.Yu. Afonina, Ye.Ye. Voronin, Yu.A. Fomin, et al. Epidemiology and infectious diseases 2013; 1. Suppl., 16 p.
18. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 6. Приложение, 28 с.
18. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., et al. Protocols of dispensary follow-up and treatment of patients with HIV-infection // Epidemiology and infectious diseases 2012; 6. Suppl., 28 p.
19. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буверов А.О., Федосьина Е.А., Мальшев Н.А.,

- Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомолов П.О. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 6:4-60.
19. The protocol of diagnostics and treatment of viral hepatitis B and C. *Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Martynov Yu.V., Shukhov V.S., Dudina K.R., Mayev I.V., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Buyeverov A.O., Fedosyina E.A., Malyshev N.A., Blokhina N.P., Nikitin I.G., Chzhao A.V., Andreytseva O.I., Bogomolov P.O.* Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 6:4-60.
  20. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Клиническая перспектива гастроэнтерол гепатол 2013; 2:3-32.
  20. Guidelines on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis C. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2013; 2:3-32.
  21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». М.; 2008. С. 20.
  21. Sanitary-and-epidemiologic rules SP 3.1.1.2341-08 «Prevention of viral hepatitis B». М.; 2008. P. 20.
  22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013/ Center for Disease Control and Prevention MMWR; 62:19.
  23. *Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al.* Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003; 43:788-98.
  24. *Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al.* Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:483-90.
  25. *Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al.* Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009; 137:2002-9.
  26. *Bzowej NH.* Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010; 9:197-204.
  27. *Carman WF.* The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepatitis* 1997; 4(suppl):11-20.
  28. *Chen HL, Chang CJ, Kong MS, et al.* Fulminant hepatic failure in children in endemic area of hepatitis B virus infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39(7):58-63.
  29. *Correa A, et al.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007; 79:65-186.
  30. *Deterding, Katja; Constantinescu, Ileana; Nedelcu, Filofteia Daniela; Gervain, Judit; Nemecek, Vratislav; Srtuneky, Otakar, et al.* Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *J Med Virol.* 2008; 80(10):1707-11.
  31. EACS Guidelines – version 6.1, November 2012 ([www.europeanaidscinicalsociety.org](http://www.europeanaidscinicalsociety.org)).
  32. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1):167-85.
  33. *Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL.* Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:297-303.
  34. *Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al.* Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 141:1212-9.
  35. *Gambarin-Gelwan M.* Hepatitis B in Pregnancy. *Clinics in Liver Disease* 2007; 11(4):945-63.
  36. *Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al.* Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011; 54:1044A.)
  37. *Geller SA, Petrovic LM.* Biopsy interpretation of the liver. 2<sup>nd</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins; 2009:71-97.
  38. Recurrence of hepatitis B in children with serologic evidence of past hepatitis B infection undergoing antileukemic chemotherapy. *J Hepatol* 1989; 8:232-5.
  39. *Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy. *Hepatology* 2009; 16:94-103.
  40. *Han L, Zhang H-W, Xie J-X, Zhang Q, Wang HY, Cao GW.* A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011; 17:4321-33.
  41. *Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al.* Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365:123-9.
  42. *Kloster B, Kramer R, Eastlund T, Grossman B, Zarvan B.* Hepatitis B surface antigenemia in blood donors following vaccination. *Transfusion* 1995; 35:475-7.
  43. *Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352:2682-95.
  44. *Lee WM, Stravitz RT, Larson AM.* Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012 Mar; 55(3):965-7.
  45. *Liaw, Yun-Fan; Kao, Jia-Horng; Piratvisuth, Teerha; Chan, Henry Lik Yuen; Chien, Rong-Nan; Liu, Chun-Jen, et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6(3):531-61.
  46. *Lin, Chih-Lin; Kao, Jia-Horng.* Hepatitis B virus genotypes: Clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Hepatitis Rep.* 2013; 12:124-32.
  47. *Lok, Anna S. F.; McMahon, Brian J.* Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50(3):661-2.
  48. *Loriot MA, Marcellin P, Bismuth E, et al.* Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HbeAg to anti-Hbe or HbsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992; 15:32-6.
  49. *Lunn ER, Hoggarth BJ, Cook WJ.* Prolonged hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Pediatrics* 2000;105:E81.
  50. *Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al.* Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31:488-95.
  51. *Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, et al.* Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012 Jan; 56(1):115-22.
  52. *Niro GA, Smedile A.* Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection. *Curr Infect Dis Rep* 2012 Feb; 14(1):9-14.
  53. *Pan C, Zhang H, Pang Q, et al.* Real world data on the efficacy and safety of telbivudine or lamivudine use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus to the infants. *Hepatology* 2012; 56(S1):368.
  54. *Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al.* An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(5):452-9.
  55. *Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al.* Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary livers cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990; 323:80-5.

56. *Perillo R, Buti M, Durand F, et al.* Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transplant* 2013; 19:887-95.
57. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (обновленная версия от 31.07.2013 на <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
58. *Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al.* Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52:454-61.
59. *Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al.* Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012; 56:1006-11.
60. *Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al.* Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123:1848-56.
61. *Sheu JC, Huang GT, Shih LN, et al.* Hepatitis C and B virus in hepatitis B surface antigen-negative hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1992; 103:1322-7.
62. *Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, et al.* Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumors: precore/core mutation may play an important role. *J Med Virol* 2000; 60(3):249-55.
63. *Tan HH, Lui HF, Chow WC.* Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int* 2008; 2(3):370-5.
64. *Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpapong S, et al.* Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010; 52:12-3.
65. *Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H, et al.* Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65:494-9.
66. *Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16:94-103.
67. *Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-8):1-20.
68. WHO position paper on Hepatitis B vaccines October 2009. World Health Organization. Summary of Key Points, N 1.
69. *Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL.* Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13:211-20.
70. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed November 1, 2012.
71. *Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection:72.
72. *Yang YB, Li XM, Shi ZJ, et al.* Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10(6):2305-6.
73. *Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al.* HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39:1694-701.



# Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции

Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова, О. С. Шифрин,  
А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет»  
им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

## Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and treatment options

Ye. A. Poluektova, S. Yu. Kuchumova, O. S. Shifrin, A. A. Sheptulin, V. T. Ivashkin

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution  
of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»  
Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation*

**Цель обзора.** Провести анализ публикаций, посвященных изучению изменений качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и возможностям его коррекции с применением пре-, про-, и симбиотических препаратов.

**Основные положения.** В последние годы появляется все больше сведений, свидетельствующих о нарушении качественного и количественного состава кишечной микрофлоры в сочетании с воспалительными изменениями низкой степени активности слизистой оболочки толстой кишки у больных с СРК, что позволило пересмотреть стандартные представления о патогенезе данного функционального расстройства. Препараты, восстанавливающие баланс кишечной микрофлоры, эффективны для купирования симптомов рассматриваемого заболевания.

**Заключение.** Анализ информации, касающейся нарушения качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у больных с СРК, механиз-

**The aim of review.** To analyse of publications on qualitative and quantitative changes in pattern of intestinal microflora in patients with *irritable bowel syndrome* (IBS) and options of its treatment by pre-, pro-, and symbiotic drugs.

**Key points.** In the last years more and more data appear on changes in qualitative and quantitative spectrum of intestinal microflora in combination to low degree inflammation of colonic mucosa at IBS that allowed to reconsider standard concepts on pathogenesis of this functional disorder. Agents restoring intestinal microflora balance are effective for symptom relief of this disease.

**Conclusion.** The analysis of the information concerning disorder of qualitative and quantitative structure of intestinal microflora at IBS, mechanisms of action of pre-, pro- and synbiotics, allows to expand essentially treatment options of this disease.

**Key words:** irritable bowel syndrome, pathogenesis, imbalance of intestinal microflora, probiotics, prebiotics, synbiotics.

**Полуэктова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: polouektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Poluektova Yelena A** — MD, leading research associate of Scientific Research Department of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: polouektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

мов действия пре-, про- и синбиотиков, позволяет существенно расширить возможности лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, патогенез, нарушение баланса кишечной микрофлоры, пробиотики, пребиотики, синбиотики.

В последние годы существенно возрос интерес к изучению кишечной микрофлоры и ее влиянию на организм человека. Благодаря появлению принципиально новых направлений в изучении микробных популяций, в том числе молекулярно-генетических методов исследования, были пересмотрены стандартные представления о патогенезе как воспалительных, так и функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), к которым относится, в частности, *синдром раздраженного кишечника* (СРК) [18, 42].

СРК определяется как комплекс функциональных нарушений, включающий в себя боли в животе, которые уменьшаются после акта дефекации, сопровождаются изменением частоты и консистенции стула и отмечаются не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев (Римские критерии III) [29].

Согласно современным представлениям, СРК рассматривается как биопсихосоциальное заболевание [16]. В его формировании принимают участие психологические, социальные и биологические факторы, совокупное влияние которых приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, нарушению моторики кишки и замедлению прохождения газов по кишке, что манифестируется симптомами заболевания (боль в животе, метеоризм, нарушения стула).

В последние годы на основании проведенных исследований накоплено большое количество информации относительно биологических изменений, вносящих свой вклад в формирование симптомов СРК. Например, доказано повышение проницаемости кишечной стенки за счет нарушения синтеза белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами; изменение экспрессии сигнальных рецепторов, осуществляющих взаимодействие организма хозяина с бактериальными клетками; нарушение цитокинового профиля в сторону повышения экспрессии провоспалительных цитокинов; наличие неспецифического воспаления в стенке кишки, а также изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [5–7, 29, 30, 38].

Изменение кишечного микробиома в настоящее время считается одним из ключевых факторов, который в сочетании с имеющимися биологиче-

скими изменениями в кишечной стенке приводит к формированию симптомов заболевания, в связи с чем изучению микрофлоры ЖКТ посвящается достаточно много исследований [40, 43, 49].

### Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у здоровых лиц

Данные о составе кишечной микрофлоры и взаимоотношениях «кишечная микрофлора—организм человека» в большинстве исследований были получены при помощи метода секвенирования ДНК микробных клеток. На основании анализа результатов было определено, что общая биомасса живущих в организме микроорганизмов составляет от 1,5 до 3 кг, причем состав их меняется в зависимости от рациона питания, возраста субъекта и приема различных лекарственных средств (например, ингибиторов протонной помпы, антибактериальных препаратов) [15, 22, 25].

В полости рта доминирующее положение среди бактерий (до 60%) занимают стрептококки, также встречаются бактериоиды, актиномицеты, фузобактерии и вейлонеллы, количество анаэробных бактерий в ней в 10 раз больше, чем аэробных [44]. Желудок и проксимальный отдел тонкой кишки, учитывая антимикробное действие соляной кислоты, содержат относительно небольшое количество бактерий ( $10^3$  и  $10^5$  КОЕ/мл соответственно). В дистальном отделе подвздошной кишки находится переходная зона между микрофлорой тощей кишки, заселенной в основном факультативными анаэробами, и микрофлорой толстой кишки, колонизация которой бактериями может достигать  $10^9$  КОЕ/мл. В просвете толстой кишки в норме содержится большое количество микроорганизмов, представленных в главным образом бактериями ( $10^{14}$ – $10^{15}$  КОЕ в 1 г кишечного содержимого) [40], являющимися преимущественно облигатными анаэробами, такими как *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium*. Соотношение анаэробных и аэробных бактерий составляет 100–1000:1, что объясняется медленным транзитом содержимого и низким уровнем кислорода в этом сегменте кишки [44].

В 2012 г. были опубликованы первые результаты проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP), согласно которым

микробиота человека содержит более 10000 различных видов микроорганизмов [22].

Расшифровка генома бактерий, населяющих ЖКТ, проводится также в рамках научной программы MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) Европейского консорциума. В проекте принимают участие представители 8 стран. У 124 испытуемых, среди которых оказались как здоровые добровольцы, так и пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника и ожирением, в общей сложности расшифровано уже более 3,3 миллиона генов микроорганизмов, что почти в 200 раз превышает геном человека [42].

В исследовании J. Тар и соавт. (2009), в которое были включены 17 здоровых добровольцев, в составе микробиоты кишечника было обнаружено 3180 микроорганизмов. Бактерии относились преимущественно к двум основным типам: *Firmicutes* (79,4%) и *Bacteroidetes* (16,9%); значительно меньшую часть составляли *Actinobacteria* (2,5%), *Proteobacteria* (1%) и *Verrucomicrobia* (0,1%). Большинство представителей кишечной микрофлоры были индивидуальны для каждого из обследуемых, однако 2,1% из них (66 видов) обнаруживалось у 50% лиц, причем культивируемыми оказались только 24 вида [52].

М. J. Claesson и соавт. (2011) обследовали 161 добровольца в возрасте старше 65 лет (исследуемая группа) и 9 здоровых добровольцев 28–46 лет (группа контроля). Проводилось сравнение микробных сообществ в образцах кала методом секвенирования ДНК. У лиц старше 65 лет в 57% случаев преобладающим типом бактерий оказались *Bacteroidetes*, в контрольной группе — *Firmicutes* (51%) [9].

C. de Filippo и соавт. (2010) исследовали рацион европейских детей, богатый животными жирами, белками, легкоусваиваемыми углеводами, и рацион африканских детей, включавший в основном пищевые волокна и растительные углеводы. Авторы выявили зависимость кишечной микрофлоры от характера питания. В группах отмечалось достоверное различие в содержании *Firmicutes* и *Bacteroidetes*: первый тип преобладал у европейских, второй — у африканских детей [15].

В работе M. Arumugam и соавт. (2011), изучавших образцы кала 33 добровольцев из стран Европы (Дании, Франции, Испании, Италии) и США, было доказано, что независимо от пола, возраста, страны проживания, индекса массы тела все образцы можно было разделить на 3 группы (энтеротипа): с преобладанием *Bacteroidetes*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Выявление того или иного энтеротипа с характерным для него способом метаболизма в дальнейшем может помочь в профилактике ряда заболеваний, а также в подборе индивидуальных диетических рекомендаций [5].

### Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у больных с СРК

В последние годы в литературе широко обсуждается проблема качественного и количественного изменения состава микрофлоры тонкой кишки у пациентов, страдающих СРК. Неоднократно высказывалось предположение о связи *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) и СРК. СИБР представляет собой патологическую бактериальную колонизацию тонкой кишки до  $10^{11}$ /мл со сдвигом бактериального спектра в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов, сопровождающуюся дефицитом витаминов, мальабсорбцией жиров и нарушением трофического статуса [1].

В исследованиях M. Pimentel и соавт. (2002, 2003) наличие СИБР было выявлено у 84% больных с СРК и у 20% здоровых добровольцев из группы контроля [38, 39]. E. D. Shah и соавт. (2010) сделали вывод, что в целом изменение показателей водородных дыхательных тестов у пациентов с СРК обнаруживается чаще, чем у лиц, не предъявляющих гастроэнтерологических жалоб (ОШ=4,46, 95% ДИ=1,69–11,80) [45].

Однако, по мнению E. M. Quigley (2011), СИБР не является основным фактором патогенеза СРК, и положительные результаты при проведении дыхательных тестов объясняются, вероятнее всего, не его наличием, а ускорением транзита содержимого по тонкой кишке у данной категории больных [10].

В таблице представлены изменения качественного состава кишечной микрофлоры у больных с СРК, выявленные при проведении клинических исследований.

Найденные изменения оказались разнонаправленными, что связано с применением различных диагностических методик, а также с особенностями питания пациентов или сопутствующим приемом лекарственных препаратов, например антибиотиков (см. таблицу). Следует отметить также, что в большинстве перечисленных исследований изучалась преимущественно внутрипросветная (фекальная) микрофлора. Попытка сравнить между собой внутрипросветную и пристеночную микрофлору у пациентов с СРК была предпринята C. Codling и соавт. (2010), однако каких-либо существенных различий между образцами кала и биоптатами из толстой кишки в группе пациентов и здоровых добровольцев обнаружено не было [11].

Очевидно, что изменения состава кишечной микрофлоры не могут быть одинаковыми при всех вариантах СРК, но, к сожалению, анализ результатов в зависимости от клинического варианта заболевания в большинстве современных исследований чаще всего не проводится. Тем не менее, по

Изменения кишечной микрофлоры при СРК

Авторы	Вариант СРК	Метод исследования	Результат
Si J.M. (2004)	СРК (n=25) Контроль (n=19)	Культуральный	↓ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>
Malinen E. (2005)	СРК (n=27) Контроль (n=22)	кПЦР	↓ <i>Lactobacillus</i> (СРК-Д) ↑ <i>Veillonella</i> (СРК-З)
Mättö J. (2005)	СРК (n=26) Контроль (n=25)	Культуральный ПЦР-ДГГЭ	↑ <i>Coliform bacteria</i> ↑ аэробы: анаэробы
Kassinen A. (2007)	СРК (n=24) Контроль (n=23)	16S рРНК кПЦР	↓ <i>Collinsella aerofaciens</i> ↓ <i>Cl. cocleatum</i> ↓ <i>Coprococcus eutactus</i>
Kerckhoffs A. (2009)	СРК (n=41) Контроль (n=26)	Флуоресцентная гибридизация кПЦР	↓ <i>Bifidobacterium</i>
Krogus-Kurikka L.P. (2009)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=23)	ГЦ-профиль 16S рРНК	↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>
Tana C. (2010)	СРК (n=26) Контроль (n=26)	Культуральный кПЦР	↑ <i>Veillonella</i> ↑ <i>Lactobacillus</i>
Carroll I. (2010)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=10)	Культуральный кПЦР	↓ аэробных бактерий ↑ <i>Lactobacillus</i>
Ponnusamy K. (2011)	СРК (n=11) Контроль (n=8)	Культуральный ПЦР-ДГГЭ	↑ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Lactobacillus</i>
Rajilic-Stojanovic M. (2011)	СРК (n=62) Контроль (n=42)	16S рРНК кПЦР	↑ <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i>
Parkes G.C. (2012)	СРК (n=47) Контроль (n=26)	FISH Конфокальная микроскопия	↑ <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>

данным отдельных исследований, было выявлено уменьшение количества лактобактерий при *диарейном варианте СРК* (СРК-Д) и увеличение количества вейлонелл при *СРК с преобладанием запоров* (СРК-З) [28, 51]. Уменьшение количества бифидобактерий у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами отмечалось в большинстве проведенных исследований независимо от варианта заболевания [24, 43, 46].

**Физиологическое значение кишечной микрофлоры**

Значение кишечной микрофлоры, характеризующейся сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и многоступенчатыми метаболическими процессами, огромно, а ее функции выходят далеко за пределы ЖКТ (подробнее о функциях, выполняемых кишечной микрофлорой см. статью «Физиологическое значение кишечной микрофлоры» в Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2011, Т. 21, № 5) [2].

**Патогенетическое значение кишечной микрофлоры**

Геном человека содержит 450–500 генов микро-РНК, которые играют важную роль в изменении

экспрессии генов (реализации наследственной информации) в норме и патологии [4]. Микро-РНК представляют собой небольшие (21–22 нуклеотида в длину) некодирующие двуцепочечные РНК, которые регулируют экспрессию генов за счет связывания с 3'-нетранслируемыми областями (3'-UTR) *матричной РНК* (мРНК). Такое связывание неоднородно за счет неполной их комплементарности мРНК, что позволяет одной микро-РНК потенциально регулировать сотни транслируемых белков [50]. Микро-РНК образуются в цитоплазме из находящихся в ядре предшественников различной длины (в десятки и сотни нуклеотидов), которые содержатся в основном в интронах (белок-некодирующих участках РНК) или экзонах (белок-кодирующих участках РНК) [21]. Модуляция генов за счет микро-РНК происходит при помощи механизма *РНК-интерференции* — подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции или деградации мРНК.

Роль кишечной микрофлоры в процессе РНК-интерференции только начинает изучаться. Одно из первых исследований, посвященных данной проблеме, о влиянии микро-РНК на регуляцию экспрессии генов макроорганизма выполнено G. Dalmaso и соавт. (2011) [14]. ЖКТ мышей,

содержащихся в стерильных условиях, был колонизирован микрофлорой, полученной от особей с непатогенной (нормальной) микрофлорой. Было установлено, что 9 микро-РНК в различной степени экспрессировались у колонизированных мышей в сравнении со стерильными преимущественно в толстой и в меньшей степени в подвздошной кишке, что, вероятно, отражает бактериальную нагрузку, которая постепенно повышается по ходу ЖКТ от желудка к тонкой кишке и достигает максимума в толстой кишке. Дальнейший компьютерный анализ показал, что потенциальной мишенью для микро-РНК (*mmu-miR-665*) в толстой кишке служит ген *Abcc3*, принадлежащий к семейству АТФ-зависимых транспортных белков, ассоциированных с мультилекарственной резистентностью. Регуляция функции гена изменяется при колонизации стерильных мышей нормальной микрофлорой: микро-РНК (*mmu-miR-665*) активирует экспрессию *Abcc3* у стерильных мышей, а нормальная микрофлора снижает активацию гена *Abcc3* за счет уменьшения экспрессии *mmu-miR-665*. Таким образом, микро-РНК может участвовать в реализации влияния микробиоты на экспрессию генов организма-хозяина [14].

В работе N. Singh и соавт. (2012) было изучено влияние эндогенной микрофлоры на экспрессию микро-РНК в слепой кишке у стерильных мышей и мышей с нормальной микрофлорой. Предположительно микро-РНК оказывают влияние на 34 гена-мишени, кодирующих белки, отвечающие за регуляцию барьерной функции кишечника — экспрессию белков плотных контактов, гликозилтрансфераз, участвующих в синтезе компонентов бактериальной клеточной стенки (например, муреина), мукопротеинов (ответственных за образование муцина); иммунную регуляцию (белки МНС I и II типа). У мышей с нормальной микрофлорой экспрессия изучаемых генов оказалась выше, чем у стерильных животных [48].

Е. М. Comelli и соавт. (2008) исследовали влияние нормальной кишечной микрофлоры на барьерную функцию слизи [13]. Известно, что в ЖКТ человека экспрессируется 12 генов *мукопротеинов* (*MUC*), ответственных за синтез муцина, из которых преобладают первые четыре. Муцин секретируется совместно с *трефоиловым фактором* (*trefoil factor*, *TFF*), определяющим вязкие свойства слизи. У человека идентифицировано 3 треоиловых фактора: *TFF-1*, *TFF-2* и *TFF-3*, преобладающим из которых является *TFF-3*, вырабатываемый бокаловидными клетками тонкой и толстой кишки. На основании проведенного исследования было выявлено, что у мышей с нормальной микрофлорой по сравнению со стерильными животными экспрессия генов муцина (*MUC1*, *MUC4*) и *TFF-3* была снижена в подвздошной и толстой кишке. У стерильных животных отмечалось увеличение экспрессии *TFF-3*

в толстой кишке. Синтез слизи у таких мышей может усиливаться в качестве защитного механизма для того, чтобы компенсировать отсутствие собственной микрофлоры. Предполагается, что микрофлора ЖКТ, в зависимости от преобладания тех или иных типов микроорганизмов, может по-разному влиять на экспрессию генов, ответственных за синтез муцина [13].

При обследовании 19 пациентов с СРК и 10 здоровых добровольцев Q. Zhou и соавт. (2010) обнаружили у 42% больных по сравнению с группой контроля увеличение кишечной проницаемости и уменьшение экспрессии глутамин-синтетазы, регулирующей *miR-29a* [56]. Глутамин-синтетаза катализирует превращение аммиака и глутамата в глутамин, который служит основным источником энергии для быстроделящихся клеток слизистой оболочки кишечника. Его истощение приводит к атрофии эпителия и последующему увеличению проницаемости эпителиального слоя.

Кишечная микрофлора, наряду с продукцией слизи и наличием плотных контактов между энтероцитами, составляет один из защитных барьеров на пути проникновения патогенных микроорганизмов в подслизистый слой, а нарушение ее качественного и количественного состава может приводить также к повышению кишечной проницаемости у больных с СРК. Сдвиг баланса микрофлоры в сторону увеличения популяции патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, обладающих дополнительными факторами адгезии (к которым относятся, например, пили I типа), способствующими проникновению бактерий через нарушенный эпителиальный пласт, приводит к активации макрофагов, что, в свою очередь, сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-10* и др.) и последующим развитием воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки [26].

В последние годы начинает активно изучаться роль отдельных микроорганизмов в осуществлении тех или иных физиологических процессов, протекающих в организме человека. Доказано, например, что бифидобактерии синтезируют витамины группы В (*B<sub>1</sub>*, *B<sub>2</sub>*, *B<sub>6</sub>*), фолиевую кислоту, лизоцим (протеолитический фермент, разрушающий гликопротеины клеточной стенки грамположительных бактерий), продуцируют органические кислоты путем расщепления глюкозы, лактозы, сахарозы — в частности, уксусную и молочную кислоту, которые подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов за счет снижения pH в толстой кишке [44]. При этом у детей грудного возраста преобладают *B. infantis* и *B. breve*, у детей более старшего возраста — *B. longum*, у взрослых и пожилых людей — *B. adolescentis*; вид *B. bifidum* встречается у людей всех возрастных групп.

На основании исследований лактобактерий удалось установить, что представители семейства

лактобактерий синтезируют такие факторы защиты против патогенных микроорганизмов, как лизоцим, бактериоцины (реутерин, лантарицин, лактоцидин, лактолин и др.). В процессе метаболизма из лактозы и других углеводов лактобактерии производят молочную кислоту, способствующую снижению pH в просвете кишки, что создает оптимальные условия для роста и размножения представителей нормальной микрофлоры и угнетает рост условно-патогенных микроорганизмов [44]. В толстой кишке лактобактерии представлены преимущественно видами *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum* и *L. rhamnosus*. Вид *L. rhamnosus* — один из наиболее изученных микроорганизмов, препятствующий росту патогенной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Clostridium perfringens*) с хорошей устойчивостью к воздействию желчи, желудочного сока и секрета поджелудочной железы [27, 53].

### Доказательная база эффективности пре-, про- и синбиотиков у больных с СРК

В настоящее время большое внимание уделяется созданию препаратов, способных влиять на микробиоту человека. С целью поддержания стабильности ее состава и нормализации качественного и количественного баланса микроорганизмов применяются пре-, про- и синбиотики.

**Пребиотики** — это пищевые вещества, состоящие в основном из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, не поддающихся гидролизу пищеварительными ферментами, способствующие стимуляции роста определенной группы кишечных микроорганизмов [3]. Наиболее распространенными пребиотиками служат олигосахариды — лактулоза, фруктозо-олигосахарид (FOS), галактозо-олигосахарид (GOS) и полисахарид инулин.

Приводятся данные об эффективности у больных с СРК смеси транс-галактоолигосахаридов (производных молочного сахара). Их применение в плацебоконтролируемом исследовании у 44 пациентов с диарейным и с констипационным вариантами СРК способствовало уменьшению абдоминальной боли и метеоризма, нормализации частоты и консистенции стула [47]. Длительному применению пребиотиков препятствует то, что, подвергаясь ферментации нормальной кишечной микрофлорой, они часто вызывают вздутие живота.

**Пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры [3]. При этом капсула, содержащая микробные клетки, должна обеспечивать беспрепятственное их прохождение по ЖКТ. В пробиотическом препарате должно содержаться не менее миллиарда ( $1 \times 10^9$ ) бактериальных клеток [49].

Согласно рекомендациям экспертов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA; Food and Drug Administration), признаны безопасными и разрешены к применению в составе пробиотиков следующие микроорганизмы: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces cerevisiae*, резистентные к действию желчи, желудочного сока и секрета поджелудочной железы, обладающие антагонистическим действием по отношению к патогенным микроорганизмам и способные колонизировать ЖКТ [54].

На основании рекомендаций экспертов Йельского университета по применению пробиотических препаратов для лечения СРК эффективными являются следующие штаммы: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus plantarum* и смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) [17].

В мета-анализе N. Hoveyda и соавт. (2009) было проанализировано 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных эффективности применения пробиотиков в лечении больных с СРК. Длительность терапии варьировала от 4 до 26 нед, а дозы и применяемые препараты значительно различались. Уменьшение абдоминальной боли и метеоризма после нескольких недель лечения было обнаружено в 7 исследованиях (показатель NNT при этом колебался от 9 до 21). Наиболее эффективными пробиотиками для купирования боли и метеоризма по данным мета-анализа оказались *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum*, вздутия живота — смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) и *Streptococcus faecium*. В обзоре было сделано заключение о целесообразности проведения при лечении СРК прерывистых, но длительных (до полугода) курсов лечения пробиотиками [20].

В другом мета-анализе 19 исследований, включавших 1650 пациентов с СРК (Moayyedi P. и соавт., 2010), пробиотики статистически достоверно улучшали течение заболевания, уменьшали выраженность боли в животе и метеоризма. Показатель NNT составил 4 [32]. Полученные данные свидетельствовали об эффективности при СРК комбинаций пробиотиков, содержащих представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и были подтверждены в одном из последних систематических обзоров по данной проблеме (Hosseini A., 2012) [19].

G. Clarke и соавт. (2012) проанализировали данные 42 исследований, посвященных приме-

нию лактобактерий у пациентов с СРК, в 34 из которых сообщалось о их способности уменьшать клинические симптомы заболевания [10].

В России с учетом требований FDA относительно безопасности применения и Совета экспертов Йельского университета относительно эффективности применения синтезирован препарат Флорасан Д, который представляет собой оптимально подобранную комбинацию пробиотических микроорганизмов (*Bifidobacterium bifidum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ) и широко используется в схемах лечения пациентов с СРК.

Количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, постоянно увеличивается, однако опубликованные данные весьма противоречивы и доказательная оценка их затруднена как в связи с разнообразием препаратов, так и из-за имеющих значительных различий в дозировке и длительности применения. В целом, в большинстве систематических обзоров и мета-анализов дается заключение о достаточно высокой эффективности применения данной группы препаратов у пациентов с СРК.

**Синбиотики** — комбинация про- и пребиотических препаратов. В исследовании Т. Steer и соавт. (2000) отмечалось, что комбинация *Bifidobacterium spp.* и пребиотика инулина существенно увеличивает количество бифидобактерий в толстой кишке. Кроме того, пребиотики способствуют более безопасному прохождению пробиотиков через верхние отделы ЖКТ [49]. Тем не менее, несмотря на привлекательную концепцию объединения пре- и пробиотических препаратов, данных по применению синбиотиков при СРК на данный момент недостаточно [8, 12].

### **Возможные пути влияния пре-, про- и синбиотиков на механизмы развития и клинические проявления СРК**

Предполагаемыми механизмами действия *пробиотиков* являются их влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры, снижение внутриполостного pH в кишке, поддержание барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ, модулирование местного и/или системного иммунного ответа, что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации желудочно-кишечного тракта макроорганизма патогенными микроорганизмами [17, 30, 33, 34].

Пробиотики способствуют сохранению кишечного гомеостаза путем поддержания определенного уровня кислотности в просвете толстой кишки за счет образования в процессе метаболизма летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной), подавления бактериаль-

ной адгезии патогенных микроорганизмов за счет конкуренции за питательные вещества и синтеза таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины [26, 28].

Например, введение в рацион кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis, subsp. lactis* в эксперименте на мышах приводило к снижению уровня pH в слепой кишке и изменению профиля КЖК, что способствовало созданию среды, непригодной для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [55].

Согласно данным отдельных исследований, у больных с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение кишечной проницаемости, а применение пробиотиков (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* (компонент препарата Флорасан Д) и *Lactobacillus plantarum*) способствует ее укреплению за счет способности адгезироваться (прилипнуть) к кишечному эпителию, увеличивая секрецию слизи и укрепляя цитоскелет эпителиоцитов [34, 56].

Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных видов пробиотиков: по данным М. Juntunen и соавт. (2001), она максимальна у *Lactobacillus GG* — 34% и достаточно высока у *Bifidobacterium bifidum* (компонент препарата Флорасан Д) — 31% [23].

Пробиотики оказывают различное действие на состояние иммунной системы в зависимости от использования конкретного вида или штамма. Например, при применении штамма *Lactobacillus reuteri DSM 17938* происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-8), а при использовании штамма *L. reuteri 4659* — его уменьшение [36]. Л. О'Mahony и соавт. (2005) отмечали уменьшение соотношения экспрессии противовоспалительных и провоспалительных (ИЛ-10/ИЛ-12) цитокинов в периферической крови у больных с СРК. На фоне 8-недельного приема пробиотика *Bifidobacterium infantis* (компонент препарата Флорасан Д) это соотношение нормализовалось параллельно с уменьшением выраженности клинических симптомов [35].

Положительное влияние *пробиотиков* обусловлено стимуляцией роста определенной группы микроорганизмов, в частности бифидобактерий, являющихся облигатной (основной) микрофлорой кишечника человека, а также выработкой короткоцепочечных жирных кислот, например масляной кислоты, которая служит источником энергии и регулятором клеточного роста и дифференцировки колоноцитов [40, 49].

**Синбиотики** сочетают в себе эффекты пре- и пробиотиков и, вероятно, объединяют механизмы действия данных субстанций, однако число клинических исследований, посвященных изучению влияния этих препаратов на патогенез и клиническую картину СРК, пока недостаточно.

## Выводы

1. Количественный и качественный состав микрофлоры у больных с СРК отличается от такового у здоровых лиц.

2. Изменение микробиома в сочетании с генетически обусловленными биологическими изменениями (повышение проницаемости кишечной стенки за счет нарушения синтеза белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами; изменение экспрессии сигнальных рецепторов, осуществляющих взаимодействие организма

хозяина с бактериальными клетками; нарушение цитокинового профиля в сторону повышения уровня провоспалительных цитокинов) ведут к персистенции воспалительных изменений в кишечной стенке, что в конечном итоге приводит к формированию симптомов заболевания.

3. Применение пробиотических препаратов, разработанных с учетом современных данных относительно эффективности и безопасности входящих в их состав микроорганизмов, патогенетически обосновано у данной категории больных.

### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2002. С. 58-63.
1. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Syndrome of diarrhea. M.: GEOTAR-Media; 2002. P. 58-63.
2. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5): 5-9.
2. Kuchumova S.Yu., Poluyektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological role of intestinal microflora. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(5):5-9.
3. Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация. Практические рекомендации; Май 2008.
3. Probiotics and prebiotics. The world gastroenterological association. Practical guidelines; May 2008.
4. Рязанский С.С., Гвоздев В.А. Короткие РНК и канцерогенез. Биохимия 2008; 73(5); 640-55.
4. Ryazansky S.S., Gvozdev V.A. Short RNA and carcinogenesis. Biochemistry 2008; 73 (5); 640-55.
5. Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome Nature 2011; 473 (7346):174-80.
6. Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaële N, et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. PLoS One 2012; 7(8).
7. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. Am J Gastroenterol 2011; 106 (12):2165-73.
8. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC. Prescript-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: a methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. Clin Ther 2005; 27:755-61.
9. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108 (suppl. 1:45):86-91.
10. Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome – focus on lactic acid bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(4):403-13.
11. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2010; 55:392-7.
12. Colechia A, Vestito A, La Rocca A, et al. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. Minerva Gastroenterol Dietol 2006; 52:349-58.
13. Comelli EM, Simmering R, Faure M, et al. Multifaceted transcriptional regulation of the murine intestinal mucus layer by endogenous microbiota. Genomics 2008; 91:70-7.
14. Dalmasso G, Nguyen HT, Yan Y, et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. PLoS One 2011; 6(4).
15. De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107(33):146-9.
16. Drossman DA. Rome III: the new criteria. Chin J Dig Dis 2006; 7(4):181-5.
17. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, Dieleman LA, Ringel Y, Guandalini S, Kelly CP, Brandt LJ. Recommendations for probiotic use – 2011 update. J Clin Gastroenterol 2011; 45:168-71.
18. Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. Front Physiol 2011; 1:168.
19. Hosseini A, Nikfar S, Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. Expert Opin Biol Ther 2012; 10:23-34.
20. Hoveyda N, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009; 9(15).
21. Hsu PW, Huang HD, Hsu SD, Lin LZ, Tsou AP, Tseng CP, Stadler PF, Washietl S, Hofacker IL. miRNAMap: genomic maps of microRNA genes and their target genes in mammalian genomes. Nucleic Acids Res 2006; 34:135-9.
22. Huttenhower C, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012; 486(7402):207-14.
23. Juntunen M, et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(suppl. 2):293-6.
24. Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, et al. Lower bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. World J Gastroenterol 2009; 15(28):87-92.
25. Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. PLoS ONE 2008; 3:3064.
26. Khan MW, Kale AA, Bere P, Vajjala S, Goumaris E, Pakanati KC. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 6(1):81-94.
27. Kontula P, Nollet L, Saarela M, et al. The effect of lactulose on the survival of Lactobacillus rhamnosus in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME) and *in vivo*. Microbial Ecology Health Dis In Press 1999.
28. Lee BJ, Bak YT. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17:252-66.
29. Longstreth GF, Thompson WG, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006; 130:1490-1.



30. *Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, et al.* Analysis of the microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:373-82.
31. *Merenstein D, Murphy M, et al.* Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(7):669-77.
32. *Moayyedi P, Ford A, et al.* The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59(3):325-32.
33. *Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC.* Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300-10.
34. *Ohland C, MacNaughton K.* Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2010; 298(6):807-19.
35. *O'Mahony L, Mccarthy J, et al.* *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128(3):541-51.
36. *Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F.* Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:454-9.
37. *Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, et al.* Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:31-9.
38. *Pimentel M, Chow EJ, Lin HC.* Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3503-6.
39. *Pimentel M, Chow EJ, Lin HC.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2):412-9.
40. *Prakash S, et al.* Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5:71-86.
41. *Pujol P, et al.* The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise. *Training Rehab* 2000; 9:209-23.
42. *Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium. *Nature* 2010; 464(7285):59-65.
43. *Rajilić-Stojanović M, et al.* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1792-801.
44. *Rambaud J-C, et al.* Gut Microflora. Digestive physiology and pathology. John Libbey Eurotext. Paris; 2006.
45. *Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2441-9.
46. *Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ.* Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10(12):1802-5.
47. *Silk DB, Davis A, Vulevic J, et al.* Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:508-18.
48. *Singh N, et al.* The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota. *Int J Biol Sci* 2012; 8(2):171-86.
49. *Steer T, Carpenter H, Tuohy K, Gibson GR.* Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. *Nutr Res Rev* 2000; 13(2):229-54.
50. *Taganov KD, Boldin MP, Baltimore D.* MicroRNAs and immunity: tiny players in a big field. *Immunity* 2007; 26(2):133-7.
51. *Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S.* Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(5):512-9.
52. *Tap J, Mondot S, et al.* Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009; 11(10):2574-84.
53. *Tynkkynen S, Satokari R, Saarela M, et al.* Comparison of ribotyping, randomly amplified polymorphic DNA analysis and pulsed-field gel electrophoresis in typing of *Lactobacillus rhamnosus* and *L. casei* strains. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65:3908-14.
54. *Vanderhoof JA, Young R.* Probiotics in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; 1 (suppl. 2):67-72.
55. *Veiga P, et al.* *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(42):18132-7.
56. *Zhou Q, et al.* MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59(6):775-84.

# Трудности диагностики железодефицитной анемии

И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев, Ю. С. Субботина

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Difficulties of iron-deficiency anemia diagnostics

I. V. Maev, D. T. Dicheva, D. N. Andreyev, Yu. S. Subbotina

State educational government-financed institution of higher professional education  
«Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare  
of Russia, Moscow, Russian Federation

**Цель представления клинического наблюдения.** Проиллюстрировать трудности выявления источников желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) при обследовании пациентки, страдающей хронической железодефицитной анемией тяжелой степени.

**Основные положения.** На момент поступления в стационар явного источника ЖКК у пациентки выявлено не было. В результате проведенного комплексного обследования в качестве потенциальных источников ЖКК обнаружены: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и дивертикулы толстой кишки. Данные патологии в ряде случаев осложняются как клинически-манифестными ЖКК, так и микропотерями. Описываемый случай иллюстрирует чрезвычайно высокие адаптивные возможности женского организма к хронической кровопотере — пациентка продолжала работать вплоть до момента госпитализации. Безусловной особенностью представленного наблюдения является диссоциация между тяжестью анемии и отсутствием клинических проявлений ГПОД и дивертикулярной болезни.

**The aim of clinical case presentation.** To illustrate difficulties of detection of sources of *gastro-intestinal bleeding* (GIB) at investigation of patient with severe chronic iron-deficiency anemia.

**Key points.** At the moment of hospital admission in obvious cause of GIB has not been revealed. At complex investigation potential sources of blood loss were found out: hiatal hernia (HH) and diverticula of the large intestine. Pathology data in some cases are complicated both by overt clinical GIB, and microlosses. Presented case illustrates extremely high adaptive potential of female body to chronic blood loss - patient continued to work down to the moment of hospital admission. Definite feature of presented case is the dissociation between severity of anemia and absence of clinical symptoms of HH and diverticular disease.

**Conclusion.** Presented case emphasizes exclusive importance of control of total blood count in women in postmenopausal period and necessity in prophylactic medical examination of patients.

**Key words:** iron-deficiency anemia, hiatal hernia, diverticular disease, iron supplements.

**Маев Игорь Вениаминович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

**Maev Igor V** — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Science, head of Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry»

**Дичева Диана Тодоровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

**Dicheva Diana T** — MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry»

**Андреев Дмитрий Николаевич** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова». Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

**Andreyev Dmitry N** — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: dna-mit8@mail.ru; Moscow, street Delegatskaya, 20, bld 1

**Заключение.** Рассматриваемый случай подчеркивает исключительную важность контроля клинического анализа крови у женщин в постменопаузальном периоде и целесообразность диспансеризации пациентов.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулярная болезнь, препараты железа.

Анемия относится к наиболее часто встречающейся патологии системы крови в практике врача вне зависимости от специальности. По данным ВОЗ, анемией страдают 1987 300 000 жителей Земли, причем доля *железодефицитной анемии* (ЖДА) составляет 80–90%, и ею страдают 1788 600 000 человек [1, 3]. В развитых странах распространенность ЖДА ниже, чем в развивающихся. Это связано с достаточным рационом питания, высоким потреблением мясных продуктов, а также с малым числом беременностей. ЖДА чаще встречается среди женщин детородного возраста и составляет 14–20% [3]. К редким формам анемии относят гемолитическую аутоиммунную, серповидно-клеточную, талассемию. В последние годы наблюдается рост анемии хронических заболеваний, которая может доминировать в клинической картине при опухолевых поражениях, нефрологической или гепатологической патологии.

Число больных анемией увеличивается с возрастом. У лиц старше 85 лет частота встречаемости колеблется от 27 до 40% среди мужчин и от 16 до 21% среди женщин. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия практически не наблюдается в детском и юношеском возрасте, ее распространенность нарастает к 50–70 годам [1].

Общепринятой классификации анемии не существует. В клинической практике анемии по содержанию гемоглобина в эритроцитах подразделяют на гипохромные, гиперхромные и нормохромные. Эта классификация основывается на оценке насыщенности эритроцитов при микроскопии и расчете цветового показателя [1]. Анемии подразделяют также по величине эритроцитов (расчет среднего объема отдельного эритроцита) на нормоцитарные (встречаются при острых кровотечениях, некоторых гемолитических анемиях, апластических анемиях), мегалоцитарные (развиваются при отсутствии антианемического фактора — витамина В<sub>12</sub>), макроцитарные (при токсических формах — уремии, циррозе печени, при некоторых приобретенных гемолитических анемиях), микроцитарные (при дефиците железа, серповидно-клеточной анемии и некоторых других гемолитических формах) [14].

На основании патогенетического варианта выделяют анемии:

— обусловленные нарушением синтеза гемма (сидероахристические, дефект немсинтетазы);

— связанные с нарушением синтеза ДНК — мегалобластные (В<sub>12</sub>-дефицитная и фолиеводефицитная анемии);

— обусловленные нарушением транспорта железа (атрансферринемия);

— гемолитические;

— связанные с нарушением регуляции эритропоэза;

— обусловленные костномозговой недостаточностью.

Перед практикующим врачом, как правило, стоит задача поиска источника кровопотери у пациента с впервые выявленной или хронической ЖДА.

Различают кровотечения из верхних (пищевод, желудок, *двенадцатиперстная кишка* — ДПК) и нижних (дистальнее связки Трейтца) отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). На долю нижних отделов приходится не более 20% всех острых, не менее 50% хронических и большинство скрытых, в том числе наиболее сложных для топической диагностики, кровотечений. Причиной профузных кровотечений в преобладающем большинстве случаев являются патологические процессы в верхних отделах ЖКТ [8]. К ним относятся язвы ДПК (35–40%), язвы желудка (15–20%), эрозивно-геморрагический гастрит и эзофагит (15–20%) [6, 7].

Бывает достаточно сложно установить источник кровотечения. Сбор анамнеза может помочь в этом. Необходимо установить: продолжительность кровотечения, когда оно началось, возникло впервые или повторно, оценить цвет крови (алый, темно-бордовый, черный), покрывает ли кровь кал или смешана с ним, имеются ли сгустки крови. Если колоноскопия с полипэктомией выполнены менее 30 сут назад, можно предполагать кровотечение из участка проведения полипэктомии. Кровь из прямой кишки после дефекации капает или выделяется струей чаще всего свидетельствует о кровотечении из внутренних геморроидальных узлов.

Следует определить, беспокоят ли пациента боли в животе или в перианальной области. Интенсивные боли в перианальной области или спазмы в сочетании с выделением алой крови и оформленного стула обычно возникают при трещинах заднего прохода.

Необходимо выявить наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний, оперативных вмешательств (например, по поводу язвенной болезни). Собирается лекарственный анамнез, особенно в отношении приема антикоагулянтов, аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, средств и витаминных добавок народной медицины (часто содержащих салицилаты) — все эти вещества могут повреждать слизистую оболочку органов ЖКТ с развитием кровотечения.

Наиболее часто кровотечение из верхних отделов ЖКТ обусловлено язвенной болезнью ДПК (30%), реже — эрозивным гастритом (27%), язвенной болезнью желудка (22%), эзофагитом (11%), дуоденитом (10%), варикозным расширением вен пищевода и желудка (5%), синдромом Мэллори—Вейса (5%); кроме того, причиной могут быть скользящая *грыжа пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), дивертикулез двенадцатиперстной или тощей кишки, эктазия сосудов антрального отдела желудка, опухоли желудка и тонкой кишки, ангиодисплазия, аортокишечный свищ, рак поджелудочной железы [4, 7, 10]. Скользящая ГПОД может вызывать также хроническую кровопотерю. При этом заболевании вследствие разности давлений между грудной полостью и желудком происходит смещение слизистой желудка относительно лежащих глубже слоев и в ней возникают линейные надрывы. Основные причины кровотечения из нижних отделов ЖКТ (в порядке убывания частоты):

1) в возрасте до 55 лет:

- болезни прямой кишки и перианальной области (геморрой, трещина);
- колиты — неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, инфекционные колиты;
- дивертикулярная болезнь толстой кишки;
- полипы (в том числе гиперпластические и ювенильные), рак толстой кишки;
- ангиодисплазия толстой кишки;

2) в возрасте более 55 лет:

- болезни прямой кишки и перианальной области (геморрой, трещина);
- дивертикулярная болезнь толстой кишки;
- эктазии сосудов толстой кишки;
- полипы, рак толстой кишки;
- энтероколиты (ишемические, инфекционные, язвенный колит, болезнь Крона, лучевые) [10–12].

Внутренний геморрой на амбулаторном приеме является наиболее частой причиной кровотечения из нижних отделов ЖКТ. Он развивается в 13–16% у взрослого населения РФ. В развивающихся странах заболеваемость геморроем значительно ниже — менее 5% [7]. Дивертикулярная болезнь толстой кишки часто протекает бессимптомно, нередко ее выявляют случайно при ирригоскопии.

Высокая распространенность дивертикулеза в промышленно развитых странах обусловлена

употреблением в пищу продуктов с низким содержанием клетчатки. Это приводит к образованию менее оформленного кала, увеличению времени его прохождения по кишке, повышает нагрузку на мышечные волокна кишечной стенки и внутрипросветное давление, следствием чего является формирование дивертикулов. При дивертикулезе обычно наблюдается острый, обильный, безболезненный кровавый стул. В 75–95% случаев кровотечение прекращается самостоятельно или на фоне консервативной терапии.

Кровотечение из дивертикулов толстой кишки не бывает хроническим и не вызывает скрытой кровопотери. Интересна сосудистая анатомия кровотока дивертикулов: прямые сосуды, отходящие от ветвей брыжеечной артерии, пенетрируют стенку толстой кишки от серозной до подслизистой оболочки, проходя над куполом дивертикула. Прямые сосуды отделены от просвета дивертикула только слизистой оболочкой и небольшим количеством мышечных волокон. Дефект артерии обычно формируется именно со стороны просвета дивертикула. Со временем стенка сосуда ослабевает и разрывается в просвет дивертикула, вызывая артериальное кровотечение. Ишемический колит также может являться причиной кровотечения. Как правило, заболевание начинается остро, со схваткообразных болей в левом нижнем квадранте живота, позывов на дефекацию, кроваистой диарее. Ишемия чаще развивается на границе отделов ободочной кишки, в которых недостаточно развито коллатеральное кровообращение, например в селезеночном изгибе, сигмовидной ободочной кишке.

Таким образом, можно заметить, что желудочно-кишечные кровотечения нередко представляют большие сложности как для диагностики, так и для лечения и требуют четкой совместной работы персонала приемного покоя, отделения реанимации, терапевтов, эндоскопистов, рентгенологов и хирургов, а в большинстве случаев и длительно-го амбулаторного наблюдения [5, 6].

**Клинический пример.** Больная К., 57 лет, поступила в апреле 2013 г. с жалобами на общую слабость, головокружение, усталость, сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, слабость в нижних конечностях в положении стоя и при ходьбе.

Ухудшение состояния отметила в течение последнего месяца, когда возросла общая слабость, появилось головокружение, усилилась тахикардия, снизилась толерантность к привычной физической нагрузке, что послужило поводом в апреле 2013 г. обратиться за медицинской помощью. При прицельном расспросе жалуется на ухудшение общего самочувствия в последние три года, периодически возникающую усталость, вялость, перебои в работе сердца, эпизодическую тахикардию как в покое, так и при незначительном физическом напряжении. Самостоятельно принимала

поливитамины и биологически активные добавки, за медицинской помощью не обращалась.

При осмотре: выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых, умеренная пастозность лица. В приемном отделении по *cito* выполнен клинический анализ крови (впервые выявлена анемия со снижением уровня гемоглобина до 28 г/л, эр.  $2,19 \cdot 10^{12}/л$ , СОЭ 60 мм/ч), после консультации хирурга данных за кровотечение не получено. Пациентка госпитализирована в реанимационное отделение, где проводилась коррекция водно-электролитных нарушений, заместительная терапия препаратами крови, железозамещающая, антибактериальная терапия. На фоне лечения отмечен отчетливый положительный эффект, уровень гемоглобина повысился до 69 г/л. Для дальнейшего обследования переведена в гастроэнтерологическое отделение.

Состояние на момент поступления средней тяжести. Гиперстенического телосложения, повышенного питания. Масса тела 82 кг, рост 164 см. Индекс массы тела 31. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, нормальной влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет. Частота дыхания — 17 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Число сердечных сокращений 90 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый, сосочки сглажены. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, безболезненна при пальпации, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, обычного цвета, без патологических макропримесей.

В клиническом анализе крови отмечается гипохромная анемия (Hb 69 г/л, цветовой показа-

тель 0,52, эр.  $2,82 \cdot 10^{12}/л$ ), анизоцитоз. В биохимическом анализе снижение уровня сывороточного железа — 3,9 мкмоль/л (норма 9–27), трансферрин 3,70 г/л (норма 2,35–3,7), общая железосвязывающая способность крови 46,8 мкмоль/л (норма 44,8–80,6). Таким образом, выявлена ЖДА тяжелой степени. Креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, общий белок, альбумин, глюкоза, гамма-глутамилтранспептидаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза в норме.

Результаты клинического анализа крови пациентки в динамике за время госпитализации приведены в таблице.

Анализ крови на онкомаркеры: рака яичника СА 125, ЖКТ СА 19–9, СА 15–3, кишечника СЕА, гепатоцеллюлярной карциномы, альфа-фетопротеин — в пределах допустимых значений.

Анализ кала на скрытую кровь — отрицательный.

Прямая проба Кумбса — отрицательная.

*Реакция пассивной гемагглютинации* (РПГА) с сальмонеллезным О комплексным *агглютинином* (АГ) — отрицательная, *реакция непрямой гемагглютинации* (РНГА) с иерсиниозным ОЗ АГ — отрицательная, О9 АГ — отрицательная, РПГА с шигеллезным Зонне АГ — отрицательная, Флекснера АГ — отрицательная, РПГА с псевдотуберкулезным АГ — отрицательная.

Анализ крови на гормоны щитовидной железы в норме, на коагулограмме незначительное повышение фибриногена — 3,8 г/л (норма 1,75–3,5).

В общем анализе мочи существенных изменений не наблюдалось.

С целью уточнения источника кровопотери выполнены следующие инструментальные исследования.

Данные клинического анализа крови больной К.

Показатели крови	Дата					
	26.04.13	27.04.13	28.04.13	29.04.13	06.05.13	13.05.13
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,54	6,20	8,10	12,00	6,06	5,14
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,19	2,82	2,90	3,35	4,53	4,88
Гемоглобин, г/л	28	49	52	68	104	118
Гематокрит	12,4	—	19,4	24,6	36,9	40,2
Цветовой показатель	—	0,52	—	—	—	—
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	455	272	256	343	345	490
Нейтрофилы, %	64,6	65,0	72,0	78,3	66,5	53,2
Лимфоциты, %	21,0	23,0	15,0	8,7	23,0	33,3
Моноциты, %	10,4	10,0	8,0	9,4	6,2	5,9
Эозинофилы, %	0,5	2,0	5,0	1,7	2,2	3,3
Базофилы, %	1,1	0	0	0,8	0,5	1,8
Ретикулоциты, ‰	14,20	0	0	20,00	6,78	0
СОЭ, мм/ч	60	39	40	30	23	19
Палочкоядерные, %	1	2	2	0	3	0

ЭГДС: пищевод свободно проходим, стенки эластичные, слизистая оболочка бледная, гладкая, блестящая. Признаки небольшой неосложненной ГПОД. Розетка кардии смыкается. В желудке содержимого нет. Складки эластичные, рельефные, расправляются воздухом. Слизистая бледная, гладкая, блестящая. Стигм кровотечения, дефектов не выявлено. Перистальтика обычная. Привратник проходим. Луковица ДПК средних размеров, округлой формы, слизистая бледная, гладкая, блестящая. Постбульбарные отделы без особенностей, содержат небольшое количество светлой, прозрачной желчи. Заключение: неосложненная ГПОД, анемизация слизистой, органической патологии осмотренных отделов ЖКТ нет.

Рентгенологическое исследование желудка с барием: акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим, часть тела желудка расположена в заднем средостении. Стенки желудка эластичные, перистальтика симметричная. Эвакуация не нарушена. Тонкая кишка на всем протяжении не изменена. Заключение: фиксированная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Ирригоскопия: контрастная масса свободно заполняет все отделы толстой кишки — положение отделов обычное. Гаустрация симметричная. В левой половине толстой кишки — мелкие дивертикулы. Заключение: дивертикулез левой половины толстой кишки без признаков дивертикулита.

Колоноскопия: множественные неосложненные дивертикулы с узкими устьями в ободочной и сигмовидной кишке, других патологических изменений не выявлено.

При УЗИ органов брюшной полости, почек, малого таза, эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки диагностически-значимой патологии не обнаружено.

Консультация гематолога: данных за гематологическое заболевание не найдено. Консультация гинеколога: гиперплазия эндометрия в постменопаузе, тяжелая анемия с гинекологической патологией не связана.

Пациентке было проведено комплексное лечение препаратами фолиевой кислоты и препаратами железа с положительной динамикой (содержание Hb повысилось до 118 г/л).

Представленный клинический случай демонстрирует трудности поиска источника кровотечения при ЖДА. Выявленная при обследовании патология (ГПОД, дивертикулярная болезнь) может приводить как к клиническим проявлениям желудочно-кишечных кровотечений, так и к микропотере, что длительно ускользает от внимания больного. Так, глубокая анемия со снижением уровня Hb до 26 г/л не нарушала общее состояние настолько, чтобы искать медицинской помощи. Испытывая слабость, пациентка тем не менее полностью себя обслуживала, интенсивно работала (5-дневная

«полная» рабочая неделя). Это лишний раз иллюстрирует степень адаптации организма к кровопотере. Угасание менструальной функции также не способствовало более ранней диагностике анемии. Малая выраженность симптоматики в данном случае объясняется еще и тем, что анемия носила хронический характер, нарастала постепенно, была обусловлена микропотерями в течение длительного времени. Рентгенологическое обследование при ГПОД и дивертикулярной болезни информативно и должно дополнять эндоскопические методы.

**Рациональная терапия ЖДА.** Патогенетической основой терапии ЖДА являются препараты железа [1, 10, 13]. В человеческом организме биологические функции железа могут тормозиться при отсутствии ряда микронутриентов, в частности цинка, магния, меди, хрома, молибдена и витаминов С и группы В. Особую роль в процессах усваивания железа играют также медь и марганец. Медь служит незаменимым элементом, который входит в состав ферментов, участвующих в процессе эритропоэза и гранулоцитопоэза. Она необходима для созревания и стимуляции ретикулоцитов и других гемопоэтических клеток путем активации цитохромоксидазы, а также является составляющей электронпереносящих белков, участвующих в реакциях окисления органических веществ молекулярным кислородом. Количество меди в организме тесно связано с обменом железа. На фоне ЖДА неизбежно изменяется плазменная концентрация церулоплазмينا и меди [13].

Марганец выступает в качестве кофактора различных систем ферментного обмена, в том числе он детерминирует важные биохимические и физиологические процессы — синтез нуклеиновых кислот, метаболизм гормонов. Участвует в метаболизме ферментных элементов крови, а также в синтезе молекул гемоглобина. В комбинации с железом отмечается улучшение усвоения обоих элементов по сравнению с отдельным их применением.

Железо является жизненно важным микроэлементом, так как стимулирует процессы дыхания на клеточном уровне, участвует в формировании гемма. Оно входит и в другие комплексы, в частности в фермент рибонуклеотид-редуктазу, который участвует в синтезе ДНК. Суточная потребность организма человека в железе колеблется от 4 до 33 мг, при этом у женщин она выше, чем у мужчин.

Обычно соли железа плохо абсорбируются, в силу чего предпочтение в терапевтической практике отдается комплексным препаратам. С учетом приведенных выше данных целесообразным представляется применение мультиэлементного препарата — Тотемы (Innothera Chouzu, Франция), восполняющего дефицит железа, а также усиливающего антиоксидантную защиту. В состав Тотемы входит легко усвояемое двухвалентное железо в дозе 50 мг, а также медь 0,7 мг и мар-

ганец 1,33 мг: медь и марганец улучшают метаболизм железа, что позволяет снизить эффективную лечебную или профилактическую дозу препарата, и улучшают транспорт железа к тканям за счет достаточного количества церулоплазмينا и гефестина. Важным представляется эффект блокирования образования свободных радикалов как путем быстрой элиминации двухвалентных ионов железа с помощью церулоплазмينا (медь-зависимая фероксидаза), так и за счет активации антиоксидантной защиты в составе супероксиддисмутазы [2].

Как известно, при применении препаратов железа возможно развитие аллергических реакций (зуд, кожные высыпания, крапивница), редко анафилактических реакций. По мнению ряда авторов [2, 9], Тотема обладает значительно лучшей переносимостью в сравнении с препаратами трехвалентного железа, однако у пациентов с патологией ЖКТ желателен прием указанного средства в перерывах между едой (т. е. не натощак), разбавлять содержимое ампулы как минимум в 100 мл воды. При наличии диспептических проявлений или болевого абдоминального синдрома начинать с минимальных количеств (50 мг для взрослых)

в течение 2–3 дней, увеличивая до терапевтической дозы в 200 мг и добиваясь достижения нормализации уровня гемоглобина; продолжать прием в профилактической дозировке до нормализации показателей депо железа. Пациентам, страдающим заболеваниями ЖКТ, разовую дозу лучше разделять на 2–3 приема, что улучшает переносимость препарата [9]. Вследствие того, что препараты железа окрашивают эмаль зубов, их рекомендуют принимать через трубочку, а затем споласкивать ротовую полость или чистить зубы сразу после приема.

## Заключение

Рассматриваемый клинический случай подчеркивает исключительную важность контроля клинического анализа крови у женщин в постменопаузальном периоде и целесообразность диспансеризации пациентов. Мультиэлементные препараты двухвалентного железа обладают высокой клинической эффективностью, позволяя скорректировать ЖДА при минимизации возможных побочных эффектов.

### Список литературы

1. *Воробьев ПА.* Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед; 2001. 165 с.
1. *Vorobyev PA.* Anemic syndrome in clinical practice. M.: Nyudiamed; 2001. 165 p.
2. *Громова ОА, Торшин ИЮ, Хаджидис АК.* Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клин фармакол фармакоэкономика* 2010; 1: 1-8.
2. *Gromova OA, Torshin IYu, Hadzhidis AK.* Analysis of molecular mechanisms of influence of iron (II), copper, manganese in pathogenesis of an iron-deficiency anemia. *Klin farmakol farmakoeconomika* 2010; 1:1-8.
3. *Комаров ФИ.* Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней. В 4-х т. М.: Медицина; 2003.
3. *Kotarov FI.* Differential diagnostics and treatment of internal diseases. In 4 t. M.: Medicine; 2003.
4. *Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consilium Medicum* 2013; 15(8):30-4.
4. *Mayev IV, Andreev DN, Dicheva DT.* Gastroesophageal reflux disease: from a pathogenesis to therapeutic aspects. *Consilium Medicum* 2013; 15(8):30-4.
5. *Маев ИВ, Гончаренко АЮ, Дичева ДТ, Андреев ДН, Швыдко ВС, Бурагина ТА.* Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта. *Медицинский совет* 2013; 10: 22-6.
5. *Mayev IV, Goncharenko AYU, Dicheva DT, Andreev DN, Shvydko VS, Buragina TA.* Treatment of ulcerative bleeding and prevention of relapse: view of the physician. *Meditsinsky sovet* 2013; 10:22-6.
6. *Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев НГ, Андреев ДН.* Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 4: 17-26.
6. *Mayev IV, Samsonov AA, Andreev NG, Andreev DN.* The important practical results and modern trends in studying stomach and duodenum diseases. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 4:17-26.
7. *МакНелли ПР.* Секреты гастроэнтерологии. М.: БИНОМ; 2005. 907 с.
7. *MakNelli PR.* Secrets of gastroenterology. M.: the BINOMIAL; 2005. 907 p.
8. *Парфенов АИ.* Энтерология. – М.: Медицинское информационное агентство; 2009. 875 с.
8. *Parfenov AI.* Enterology. - M.: Medical news agency; 2009. 875 p.
9. *Стуклов НИ.* Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых. *Земский врач* 2012; 4:18-27.
9. *Stuklov NI.* Metaanalysis of data of tolerability of the oral form of ferrous gluconate (II), copper and manganese (Totema) at iron-deficiency anemia at children and adults. *Zemsky vrach* 2012; 4:18-27.
10. *Тинсли Р. Харрисон.* Внутренние болезни. М.: Практика; 2005. 433 с.
10. *Tinsli R. Harrison.* Internal diseases. M.: Practice; 2005. 433 p.
11. *Халиф ИЛ, Маев ИВ, Дичева ДТ, Березутская ОЕ, Андреев ДН.* Фульминантная форма язвенного колита. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2011; 9:136-9.
11. *Khalif IL, Mayev IV, Dicheva DT, Berezutskaya OE, Andreev DN.* The fulminant form of ulcerative colitis. *Eksperim klin gastroenterol* 2011; 9:136-9.
12. *Халиф ИЛ, Маев ИВ, Дичева ДТ, Березутская ОЕ, Андреев ДН, Головкина НЛ.* Трудности терапии язвенного колита. *Мед вестн МВД* 2011; 4: 30-2.
12. *Khalif IL, Mayev IV, Dicheva DT, Berezutskaya OE, Andreev DN, Golovkina NL.* Difficulties of treatment of ulcerative colitis. *Med vestn of the Ministry of Internal Affairs* 2011; 4 : 30-2.
13. *Broadway-Duren JB, Klaassen H.* Anemias. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2013; 25(4): 411-26.
14. *Means RT.* Iron deficiency anemia. *Hematology.* 2013; 18(5): 305-6.

# Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника и функциональных запоров в докладах 21-й Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Недели (Берлин, 2013)

А. А. Шептулин<sup>1</sup>, М. А. Визе-Хрипунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Российская Федерация

## Discussion of irritable bowel syndrome issue and functional constipations in reports of the 21<sup>st</sup> United European Gastroenterological Week (Berlin, 2013)

A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, M.A. Vizey-Khripunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of hospital course of internal diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Цель обзора.** Обсудить доклады, посвященные проблеме синдрома раздраженного кишечника (СРК) и хронических функциональных запоров (ХФЗ), представленных на 21-й Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Неделе (Берлин, 14–16 октября 2013 г.).

**Основные положения.** Среди этиологических и патогенетических факторов СРК в настоящее время большое внимание уделяется наследственно обусловленным факторам, перенесенной кишечной инфекции, нарушению всасывания желчных кислот, изменениям интатной иммунной системы. Подчеркивается необходимость проведения дифференциальной диагностики СРК с другими заболеваниями (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника и др.), способными протекать под маской функциональных кишечных расстройств. Арсенал лекарственных средств попол-

**The aim of review.** To discuss the reports devoted to the issue of irritable bowel syndrome (IBS) and chronic functional constipation (CFC), that were presented at the 21st United European Gastroenterological Week (Berlin, October, 14–16, 2013).

**Key points.** Of etiological and pathogenic factors of IBS the major attention is given now to hereditary factors, past intestinal infections, bile acids absorption disorders, changes of innate immune system. Differential diagnostics of IBS with other diseases (celiac sprue, chronic inflammatory bowel diseases, et al.), that may progress under a mask of the functional intestinal disorders is required. The range of pharmaceuticals has been replenished by new agents (linaclotide, prucalopride), increasing efficacy of IBS and CFC treatment.

**Conclusion.** Pathophysiological and clinical aspects of IBS and CFC require further investigation.

**Шептулин Аркадий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Sheptulin Arkady A** – MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology



нился новыми препаратами (линаклотид, прукалоприд), повышающими эффективность лечения СРК и ХФЗ.

**Заключение.** Патофизиологические и клинические аспекты СРК и ХФЗ требуют проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, хронические функциональные расстройства, функциональная диспепсия, этиология, патогенез, лечение.

**Key words:** irritable bowel syndrome, chronic functional disorders, functional dyspepsia, etiology, pathogenesis, treatment.

С 14 по 16 октября 2013 г. в Берлине проходила 21-я *Объединенная Европейская Гастроэнтерологическая Неделя* (ОЕГН). В представленных на ней докладах большое внимание уделялось проблеме *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) и *хронических функциональных запоров* (ХФЗ).

В ряде докладов затрагивались вопросы эпидемиологии СРК. Так, было показано, что распространенность СРК в Великобритании и Дании составляет соответственно 6 и 11%, среди больных отмечается значительное преобладание женщин (в соотношении 3,5–4:1), симптомы СРК отличаются устойчивостью и исчезают при наблюдении пациентов в течение года лишь у 11% больных (Kurtien M. и соавт., Великобритания; Rindom Krogsgaard L. и соавт., Дания). D. Carter и соавт. (Израиль), оценив различные биологические и социальные факторы у 926 больных с впервые выявленным СРК, пришли к выводу, что существует положительная корреляция между возникновением СРК и такими факторами, как еврейская национальность, высокий социально-экономический статус и образовательный уровень (более 11 лет учебы), нестроевой род войск при прохождении воинской службы, и отрицательная связь с такими факторами, как афро-азиатское происхождение, избыточная масса тела, ожирение, проживание в сельской местности.

При изучении этиологических факторов СРК установлено, что полиморфизм гена \*61T>C может вести к повышению активности 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, обуславливая более высокий риск развития диарейного варианта заболевания (Wohlfart C. и соавт., Германия, Великобритания, США, Бельгия, Швеция). В. Cogalla и соавт. провели мета-анализ 11 исследований (Германия, Великобритания, США, Мексика, Бельгия), в которых изучалось взаимодействие между полиморфизмом одиночных нуклеотидов и развитием СРК, и пришли к заключению, что в ряде работ отмечена связь полиморфизма гена TNISF15 с развитием обстипационного варианта болезни. А. Modac и соавт. (Польша) показали, что полиморфизм гена 23G/C 5-HT<sub>2C</sub>-рецептора серотонина пред-

располагает к развитию у больных с СРК тревожных и депрессивных расстройств.

Была еще раз подчеркнута роль острой кишечной инфекции в возникновении СРК. По данным R. Spiller (Великобритания), 20% населения Англии и Уэльса переносят ежегодно острую кишечную токсикоинфекцию, и у 18% больных после этого формируется постинфекционный вариант заболевания. К развитию этого варианта СРК может предрасполагать полиморфизм гена TNISF15, ведущий к дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Как показал A. Keita (Швеция), важным патогенетическим фактором развития постинфекционного СРК служат снижение экспрессии белков плотных контактов (окклюдинов) в слизистой оболочке толстой кишки и их повышенная деградация. следствием чего является нарушение проницаемости слизистой оболочки.

M. Fox и соавт. (Швейцария, Великобритания, Китай) обнаружили у 58% больных с диарейным вариантом СРК признаки лактазной недостаточности (в контрольной группе лиц, не предъявлявших жалобы, — лишь в 28% случаев). Пациенты с лактазной недостаточностью отличались от больных с ее отсутствием высоким уровнем тревоги и наличием висцеральной гиперчувствительности при ее оценке с помощью баростата. По мнению авторов, в лечении этих пациентов может оказаться эффективной элиминационная диета.

По наблюдениям A. Vajog и соавт. (Швеция), у 18,5% больных с СРК (чаще при диарейном и смешанном вариантах) с помощью теста с гомо-таурохолевой кислотой (<sup>75</sup>SeHCAT) отмечается снижение всасывания желчных кислот. У 55% таких пациентов оказывается эффективным применение колестирамина.

В ряде докладов были представлены результаты изучения роли различных патогенетических факторов СРК. M. R. Varbaro и соавт. (Италия) нашли у больных с СРК повышение содержания интерферона-γ в слизистой оболочке нисходящего отдела ободочной кишки, ведущее к нарушению проницаемости слизистой оболочки, а также снижение содержания транспортера обратного захвата серотонина.

У больных с диарейным вариантом СРК выявлено повышенное содержание макрофагов в слизистой тощей кишки (Frias С. Е. и соавт., Испания). При этом более высокие показатели макрофагальной активности у женщин по сравнению с мужчинами могут объяснить, по мнению авторов, большую распространенность данного заболевания у женщин.

F. V. Rusu и соавт. (Румыния, Швеция) обнаружили у пациентов с СРК снижение экспрессии хромогранина А в слизистой оболочке сигмовидной ободочной кишки, что, как считают авторы, свидетельствует о его повышенном освобождении из хромогранин А-содержащих клеток. Кроме того, в этой работе отмечено снижение экспрессии толл-подобных рецепторов 9-го типа, играющих ключевую роль в иннатной иммунной системе. На основании полученных результатов авторы делают вывод о возможном участии указанных изменений в патогенезе СРК.

С. Сремон и соавт. (Италия) определяли у больных с СРК, у пациентов с *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК) и здоровых лиц общее содержание в слизистой оболочке толстой кишки иммунных клеток, тучных клеток, толл-подобных рецепторов 4-го типа, прегаптоглобина-2, фактора роста нервной ткани, интерферона- $\gamma$ . Общее содержание иммунных клеток, тучных клеток, толл-подобных рецепторов 4-го типа и интерферона- $\gamma$  у больных с СРК оказалось достоверно выше, чем у здоровых, но ниже, чем у пациентов с НЯК (за исключением тучных клеток, содержание которых при СРК и НЯК было одинаковым). По мнению авторов, определение данных параметров может помочь при проведении дифференциальной диагностики между СРК и НЯК.

Т. Mizukami и соавт. (Япония) предложили выделять два типа СРК, основываясь на изменениях, выявляемых при колоноскопии. Выполняя данное исследование, авторы обнаружили у одних больных (чаще при диарейном варианте) усиление перистальтической активности и назвали этот тип «СРК с нарушением моторики толстой кишки». У других пациентов при колоноскопии (чаще при обстипационном и смешанном вариантах) отмечались опущение поперечной ободочной кишки и ротация сигмовидной кишки. Авторы назвали этот тип «СРК с анатомическими изменениями толстой кишки». По их мнению, указанная классификация позволяет лучше понять патофизиологические варианты СРК.

Значительное число докладов было посвящено вопросам диагноза и дифференциальной диагностики СРК. V. Andresen и соавт. (Германия, Великобритания, Испания, Франция) на основании оценки результатов решения тестовых заданий провели сравнительный анализ правильности постановки диагноза СРК, ХФЗ и воспалительных заболеваний кишечника экспертами, гастро-

энтерологами и врачами общей практики. Так, правильный диагноз обстипационного варианта СРК поставили 88% экспертов, 56% гастроэнтерологов и 31% врачей общей практики. Наибольшие трудности вызвала постановка диагноза хронических функциональных запоров, где правильный ответ дали лишь 60% экспертов. Хорошее знание Римских критериев функциональных желудочно-кишечных расстройств продемонстрировали 96% экспертов, 73% гастроэнтерологов и лишь 15% врачей общей практики.

R. M. Undseth и соавт. (Норвегия) и B. Le Neve и соавт. (Швеция) отметили плохую переносимость лактулозы больными СРК по сравнению со здоровыми лицами, что, по их мнению, может служить одним из критериев при постановке диагноза СРК.

Хорошо известно, что разработчики Римских критериев СРК упорно отстаивают положение, что клинические критерии заболевания являются критериями «позитивного диагноза», т. е., позволяют при отсутствии «симптомов тревоги» ставить этот диагноз на основании формального соответствия жалоб больных Римским критериям без проведения дальнейшего обследования. М. Samilleri (США), один из крупнейших специалистов в области диагностики и лечения нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, вопреки вышеуказанному подходу заявил в своем докладе, что «диагноз СРК — это диагноз исключения, причем изменился перечень заболеваний, подлежащих исключению» («irritable bowel syndrome — a diagnosis of exclusion, but exclusions have changed»). Он подчеркнул, что полное обследование, включающее определение биомаркёров (уровня лактоферрина и кальпротектина в кале), оценку всасывания желчных кислот в кишечнике, тесты на наличие дисахаридазной недостаточности, определение времени транзита по кишечнику и др., должны вытеснять диагностику, основанную на рутинной оценке критериев. Справедливости ради, отметим, что отечественные гастроэнтерологи всегда рассматривали диагноз СРК как диагноз исключения.

По данным М. Kurtien и соавт. (Великобритания), при обследовании больных с клиническими симптомами, полностью соответствующими критериям СРК, диагноз органического заболевания устанавливается в 25% случаев.

S. Ouabou и соавт. (Марокко) провели оценку результатов колоноскопии у 1218 больных с симптомами, соответствующими функциональным кишечным расстройствам, и лишь у половины из них обнаружили отсутствие органических изменений. В 47% случаев были выявлены полипы толстой кишки, в 19% — дивертикулы, в 7% — опухоли, у 18,8% пациентов — воспалительные заболевания кишечника. Правда, нужно заметить, что средний возраст больных в этой группе состав-

для 47 лет, что само по себе снижало вероятность функциональной природы расстройств.

U. Shivaji и соавт. (Великобритания) проанализировали окончательные диагнозы, установленные после обследования больных с клиническими симптомами СРК, и пришли к выводу, что у 20% пациентов оказались органические заболевания (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, нарушения всасывания желчных кислот). Особенно часто (в 29% случаев) эти заболевания выявлялись у лиц с симптомами диарейного варианта болезни.

D. Sanders (Великобритания), выступая на сателлитном симпозиуме с докладом «Функциональные заболевания или экзокринная панкреатическая недостаточность?», показал, что среди больных, которым на основании Римских критериев был поставлен диагноз диарейного варианта СРК, признаки выраженной экзокринной панкреатической недостаточности (уровень эластазы в кале <100 ЕД/г) обнаруживались у 6,1% обследованных. По мнению автора, это делает целесообразным исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы при постановке диагноза указанного варианта заболевания.

Свидетельством того, что концепция о «позитивном диагностическом значении» Римских критериев СРК и других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта с отказом от дополнительного обследования не работает, служат данные, которые привели в своем докладе С. Shechar и соавт. (Великобритания, США). Они показали, что в группе больных с функциональными желудочно-кишечными расстройствами при постановке диагноза врачи в 73% случаев проводили эндоскопические исследования, в 43% — эхографию. Только у 6% пациентов диагноз устанавливался на основании формального соответствия предъявляемых жалоб Римским критериям.

В пользу того, что СРК является не столь уж и безобидным заболеванием, говорят выводы еще одной работы. С. Canavan и соавт. (Великобритания) проследили в течение 15 лет за судьбой большой группы больных с СРК, которые учитывались в «реестре изучения данных клинической практики» (Clinical Practice Research Dataset). Как оказалось, у этих больных возможно развитие колоректального рака, а частота возникновения у них хронических воспалительных заболеваний кишечника даже превышает таковую в популяции.

Серия докладов была посвящена оптимизации лечения пациентов с СРК. L. M. Jackson и соавт. (Ирландия) сообщили об эффективности применения при диарейном варианте болезни диеты с ограничением ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов. Эти соединения обозначаются термином FODMAP (аббревиатура слов: Fermentable Oligosaccharides,

Disaccharides, Monosaccharides and Polyols). Установлено, что через 8 нед соблюдения больными данной диеты у 87% из них уменьшился метеоризм, у 76% — исчезли боли, у 69% — диарея.

В качестве комментария к этому докладу хотелось бы привести перечень продуктов, подлежащих в данной диете значительному ограничению или полному исключению: молочные продукты (молоко, йогурт, мороженое, мягкий сыр), продукты из пшеничной и ржаной муки, ячменя, горох, бобовые, фисташки, чечевица, яблоки, груши, персики, абрикосы, нектарин, хурма, вишня, арбуз, черная смородина, сливы, свекла, цветная капуста, спаржа, лук, чеснок, грибы и др. Конечно, эффективность этой диеты в устранении диареи не вызывает сомнений. Однако подобно тому как у майора Ковалева исчез не только прыщик на носу, но и сам нос, так и при применении указанной диеты может исчезнуть не только диарея, но и вообще стул. Кроме того, сразу же встает вопрос, как долго больные смогут выдержать такую диету?

Y. S. Park и соавт. (Корея) применяли при лечении больных с СРК смеси пробиотиков, включавшие *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium actis*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*. Спустя 4 нед эффект был отмечен у 72,7% пациентов, принимавших пробиотики, и у 60,0% получавших плацебо (различия достоверны). Кроме того, на фоне приема пробиотиков улучшалась консистенция кала по Бристольской шкале, повышалось содержание бифидо- и лактобактерий в кале.

L. Vöhm и соавт. (Швеция) оценивали у больных с СРК эффективность  $\alpha$ -галактозидазы — фермента, расщепляющего плохо абсорбируемые углеводы и уменьшающего их последующую бактериальную ферментацию. Согласно данным плацебо-контролируемого исследования,  $\alpha$ -галактозидаза не оказывает достоверного влияния на выраженность болей и не устраняет нарушения функции кишечника, хотя и уменьшает при этом выраженность метеоризма.

В трех докладах (Chey W. D. и соавт., США; Surroo M. G. и соавт., США; Lembo A. и соавт., США) были представлены результаты применения линаклотида, агониста гуанилатциклазы С, в лечении больных с обстипационным вариантом СРК. Было показано, что 12-недельное лечение линаклотидом более эффективно — по сравнению с плацебо уменьшает выраженность болей в животе и метеоризма (NNT = 5,7), увеличивает частоту стула (NNT = 2,8), повышает сексуальную активность.

G. Gigante и соавт. (Италия) проводили лечение пациентов с СРК малыми дозами амитриптилина (по 10 мг 2 раза в день в течение 30 сут) и показали, что этот препарат не только улучшает

качество жизни по результатам соответствующего опросника, но и увеличивает проницаемость кишечника (по данным теста с этилендиаминтетрауксусной кислотой). По мнению авторов, это доказывает роль, которую играет ось «головной мозг — кишечник» в развитии СРК.

J. Peter и соавт. (Австрия) применили у 21 больного с резистентными формами СРК, у большинства из которых отмечались сопутствующие психопатологические расстройства в виде депрессии и тревоги, «групповую гипнотерапию, направленную на функции кишечника» (gut-related group-hypnosis) — назначалось от 7 до 10 сеансов. У 81% пациентов отмечена положительная динамика, которая выражалась в улучшении физического и психологического состояния, качества жизни, уменьшении выраженности тревоги и депрессии.

В рамках ОЕГН был проведен сателлитный симпозиум, посвященный лечению хронических функциональных запоров. V. Stanghellini (Италия) подчеркнул высокую распространенность ХФЗ, а также низкое качество жизни этих больных, которое сопоставимо с таковым у лиц, страдающих гипертонической болезнью, сахарным диабетом, депрессией. Около 70% больных с ХФЗ принимают слабительные препараты, причем 4 из 5 пациентов в стране не удовлетворены их эффективностью.

J. Tack (Бельгия) представил алгоритм ведения больных с ХФЗ, отметив, что в случае неадекватного эффекта слабительных средств показано назначение селективного агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов прукалоприда. Как подчеркнул докладчик, в настоящее время необходимо конкретизировать понятие «отсутствие адекватного эффекта слабительных», в частности, уточнить, входят ли в него такие критерии, как отсутствие нормализации частоты стула, сохранение других симптомов, связанных с запорами, плохая переносимость препаратов и др. Группа экспертов занята сейчас выработкой согласительного решения по этому вопросу.

V. Andresen (Германия) оценила результаты трех рандомизированных контролируемых исследований и одного открытого исследования, касавшихся применения прукалоприда в лечении ХФЗ у женщин, которые подтвердили эффективность данного препарата при резистентности к слабительным средствам. На вопрос о возможности использования прукалоприда у мужчин доклад-

чик ответила, что еще не накоплено достаточного числа наблюдений, чтобы дать положительную оценку и что применение этого препарата у мужчин является пока показанием off-label.

Проблеме ХФЗ был посвящен и ряд стендовых докладов. V. K. Dick и соавт. (Голландия, США) проанализировали факторы, способствующие персистенции ХФЗ после их возникновения. Таковыми факторами оказались: пожилой возраст, мужской пол, прием опиоидов и психотропных средств.

K. Thomas и соавт. (Великобритания) провели мета-анализ 12 исследований, включавших 1046 больных с ХФЗ, в которых сравнивалась эффективность полиэтиленгликоля и лактулозы. Полученные результаты свидетельствовали о том, что по сравнению с лактулозой полиэтиленгликоль обладает большей эффективностью в отношении купирования болей, улучшения консистенции стула и повышения частоты актов дефекации.

L. Gatta и соавт. (Италия, Бельгия) представили данные мета-анализа пяти исследований, включавших более 2500 больных с ХФЗ (92,5% из них женщины), в которых сравнивалась эффективность применения прукалоприда в суточных дозах 2 и 4 мг и плацебо. В обеих дозах прукалоприд проявлял сходную терапевтическую активность и был эффективнее по сравнению с плацебо. Авторы отметили безопасность препарата; наиболее частые побочные проявления (головная боль, боли по ходу кишечника, диарея) наблюдались преимущественно в первые дни лечения. Прукалоприд не оказывал влияния на продолжительность интервала Q—T (в том числе в суточной дозе 4 мг).

## Заключение

Таким образом, в завершение обзора докладов 21-й ОЕГН, посвященных проблеме СРК и ХФЗ, можно отметить сложность патогенеза СРК и участие в нем самых различных звеньев (наследственно обусловленных факторов, кишечной микрофлоры, иннатной иммунной системы и пр.), подчеркнуть важность проведения дифференциальной диагностики и исключения многих заболеваний, способных протекать под маской СРК, обратить внимание на появление в арсенале врача новых лекарственных препаратов (линаклотид, прукалоприда и др.), повышающих эффективность лечения СРК и ХФЗ.