

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2015, № 2

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

П.О. Богомолов,
А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Ю.А. Кучерявый,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосьина (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:

82127, 84981 – по каталогу
«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук
Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2015

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

- О.И. Сагалова*
Безинтерфероновый режим паритапревир/
ритонавир-омбитасвир-дасабувир в лечении
больных хроническим гепатитом С, обусловленным
вирусом генотипа 1 (Обзор результатов
клинических исследований) 3
- А.А. Яковлев, А.Я. Комарова, В.Б. Мусатов,
В.А. Цинзерлинг, Е.В. Карнаухов*
Хронические вирусные гепатиты и их исходы:
что нас ждет в ближайшее десятилетие..... 13
- П.О. Богомолов, Н.В. Воронкова, А.О. Буеверов,
М.В. Мацевич, А. Alexandrov, H. Wedemeyer*
Первый опыт применения препарата «Myrcludex B»
при хроническом гепатите D (Предварительные
результаты) 22
- А.О. Буеверов, П.О. Богомолов*
Старые и новые патогенетические концепции
синдрома раздраженного кишечника:
вместо или вместе?..... 27
- Т.В. Лисовская, Г.Б. Мальгина, Т.А. Переплетина,
О.А. Мелкозерова, О.В. Пацюк*
Гиперпластические заболевания эндометрия
у женщин, больных хроническим гепатитом С:
внепеченочные проявления или результат
гормональных нарушений на фоне
гепатоцеллюлярной недостаточности? 36
- Н.А. Конышко*
Оценка трофологического статуса беременных 42
- Школа клинициста 48

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2015, No 2

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

P.O. Bogomolov,
A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),
A.V. Kalinin,
Yu.A. Kucheryavy,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
E.A. Fedosina (secretary-editor),
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:

Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:

Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

- O. I. Sagalova*
Interferon-free regimen parotaprevir/ritonavir – ombitasvir –
dasabuvir in the treatment of chronic HCV
genotype 1 infection (Review of clinical trials) 3
- A.A. Yakovlev, A.Ya. Komarova, V.B. Musatov,
V.A. Tsinzerling, Ye.V. Karnaukhov*
Chronic viral hepatitis and their outcomes:
next decade perspectives..... 13
- P.O. Bogomolov, N.V. Voronkova, A.O. Buyeverov,
M.V. Matsievich, A. Alexandrov, H. Wedemeyer*
The first experience of application of Myrcludex B
at chronic hepatitis D (the pilot study)..... 22
- A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov*
Old and new pathogenic concepts of irritable
bowel syndrome: instead of or together?27
- T.V. Lisovskaya, G. B. Mal'gina, T.A. Perepletina,
O. A. Melkozerova, O. V. Patsyuk*
Endometrial hyperplastic diseases in women
with chronic hepatitis C: extrahepatic manifestations
or result of hormonal abnormalities due
to hepatocellular insufficiency?37
- N.A. Konyshko*
Trophological status assessment in pregnant women 42
- Tutorial for clinician..... 48

Безинтерфероновый режим паритапревир/ритонавир — омбитасвир — дасабувир в лечении больных хроническим гепатитом С, обусловленным вирусом генотипа 1

(Обзор результатов клинических исследований)

О. И. Сагалова

Клиника ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Сагалова Ольга Игоревна — доктор медицинских наук, заведующая 2-м инфекционным отделением, главный инфекционист Министерства здравоохранения Челябинской области. Контактная информация: olga_sagalova@mail.ru

Цель обзора. Представить результаты клинических исследований, проведенных с целью оценки эффективности и безопасности нового безинтерферового режима противовирусной терапии *хронического гепатита С* (ХГС), вызванного 1-м генотипом вируса, — паритапревир/ритонавир — омбитасвир — дасабувир (OBV/PTV/r + DSV) в сочетании с рибавирином и без него.

Основные положения. Противовирусная терапия ХГС в настоящее время переживает революционные изменения: на смену традиционным режимам на основе интерферонов приходят безинтерфероновые, включающие различные комбинации *препаратов прямого противовирусного действия* (ПППД). Компоненты рассматриваемого в обзоре режима — паритапревир/ритонавир — омбитасвир — дасабувир — принадлежат к основным классам ПППД. В клинических исследованиях III фазы эффективность и безопасность данной комбинации в сочетании с рибавирином и без него были изучены в разных популяциях больных ХГС, вызванным вирусом генотипа 1: ранее не получавших лечения, не ответивших на предшествовавшую двойную терапию пегилированными интерферонами/рибавирином, с компенсированным циррозом печени, а также у особых групп пациентов: после ортотопической трансплантации печени, коинфицированных ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию. Устойчивый вирусологический ответ через 12 нед после окончания лечения был получен у 90–100% больных. У больных ХГС субтипа 1b, доминирующего в России, суммарная эффективность по результатам всех исследований составила 98,6%. Частота нежелательных явлений при назначении OBV/PTV/r + DSV ненамного превышала аналогичный показатель в группе плацебо, при отсутствии в схеме рибавирина профиль безопасности улучшался.

Заключение. Высокая эффективность и безопасность безинтерферового режима паритапревир/ритонавир–омбитасвир–дасабувир в сочетании с рибавирином или без него при лечении больных хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, позволяют рассматривать его в качестве одного из основных режимов современной противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, безинтерфероновые режимы, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия, паритапревир, омбитасвир, дасабувир.

Interferon-free regimen paritaprevir/ritonavir – ombitasvir – dasabuvir in the treatment of chronic HCV genotype 1 infection (Review of clinical trials)

O. I. Sagalova

The aim of review. To present results of clinical trials that have been carried out to evaluate efficacy and safety of new interferon-free regimen of antiviral therapy HCV genotype 1 infection paritaprevir/ritonavir – ombitasvir – dasabuvir (OBV-PTV/r + DSV), with or without ribavirin.

Key points. Antiviral therapy of *chronic hepatitis C* (CHC) undergoes revolutionary changes: traditional interferon-containing regimens are replaced by interferon-free regimens, including various combinations of *direct-acting antivirals* (DAA). Components of the reviewed regimen: paritaprevir/ritonavir – ombitasvir – dasabuvir belong to the main DAA classes. In phase III clinical trials the efficacy and safety of this combination with or without ribavirin have been investigated in different populations infected with HCV genotype 1: treatment-naïve, non-responders to previous double therapy with pegylated interferon and ribavirin, patients with compensated liver cirrhosis as well as special patient populations: liver transplant recipients, coinfecting with HCV/HIV, receiving antiretroviral therapy. Sustained virologic response in 12 wks after the end of treatment has been reported in 90–100 % of patients. In patients with HCV caused by 1b virus subtype, which prevails in Russia, the overall efficacy in all the studies was 98,6%. Frequency of adverse events during the treatment with OBV/PTV/r + DSV somewhat exceeded similar score for placebo group, the exclusion of ribavirin from the regimen improved safety profile.

Conclusion. High efficacy and safety of the interferon-free regimen containing paritaprevir/ritonavir – ombitasvir – dasabuvir with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C, caused by HCV genotype 1, allow to consider it as one of the main regimens of modern antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, interferon-free regimens, antiviral therapy, direct-acting antiviral agents, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir.

Введение

История изучения хронического гепатита С (ХГС) насчитывает 25 лет с момента открытия возбудителя. За столь короткое время были изучены строение, свойства и жизненный цикл вируса, эпидемиология и естественное течение болезни, убедительно продемонстрированы значение для общества и огромное экономическое бремя ХГС, разработаны препараты для противовирусной терапии (ПВТ), доказана ее эффективность в отношении снижения летальности, обусловленной этим заболеванием [1–3]. В течение двух десятилетий основу ПВТ составляли интерфероны (ИФН).

Двойная терапия пегилированными ИФН в сочетании с рибавирином (ПегИФН/РБВ), как известно, недостаточно эффективна, имеет неудовлетворительный профиль безопасности, а достижение УВО зависит от многих характеристик вируса и пациента: генотипа вируса, вирусной кинетики, стадии фиброза, генетических и демографических характеристик пациента, сопутствующих заболеваний и прочих [4]. При наиболее распространенном в мире генотипе 1 ХГС, эффективность 48-недельного курса терапии не превышает 40–50% [4, 5].

С появлением в 2011 г. первых препаратов прямого противови-

русного действия (ПППД) боцепревира и телупревира (ингибиторы протеазы NS3/4A первого поколения) началась новая эпоха в лечении больных ХГС. Включение данных препаратов в схему тройной терапии с ПегИФН/РБВ привело к увеличению частоты достижения УВО до 68–75% [6–9], вместе с тем возросла частота *нежелательных явлений* (НЯ), особенно у больных *циррозом печени* (ЦП) [10]. Современные схемы тройной терапии на основе ИФН (с даклатавином, симепревином, софосбувиром и другими ПППД) характеризуются лучшим профилем безопасности в сравнении с боцепревири- и телупре-

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) — неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С (ВГС) в крови через 12 (УВО12) и 24 (УВО24) нед после окончания противовирусной терапии (ПВТ).

Рецидив заболевания после ПВТ — появление РНК ВГС в крови после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня РНК ВГС на момент окончания лечения).

Частичный ответ на ПВТ — снижение уровня РНК ВГС более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл (более чем в 100 раз) от исходного после 12-й недели терапии, но РНК ВГС продолжает определяться и на 12-й, и на 24-й неделе терапии.

Отсутствие ответа на лечение («нулевой» ответ) — снижение уровня РНК ВГС после 12-й недели ПВТ менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного уровня.

Вирусологический прорыв — возврат/возрастание уровня вирусемии (повторная детекция РНК ВГС) во время лечения после достижения вирусологического ответа на фоне ПВТ.

превирсодержащими комбинациями, минимизацией кратности приема ПППД, высокой эффективностью (72–88%), но сохраняют весь спектр НЯ, характерных для ИФН [11–14].

В связи с изложенным выше внедрение в практику коротких по продолжительности высокоэффективных *безинтерфероновых* (безИФН) схем лечения больных ХГС, включающих ПППД для приема внутрь, является жизненно необходимым. В первую очередь такие схемы востребованы для лечения пациентов с «продвинутым» фиброзом и ЦП, тяжелой соматической патологией, при отсутствии ответа на ранее проведенную ПВТ, а также перед ортотопической трансплантацией печени и после нее.

В настоящее время закончены *клинические исследования* (КИ), проведенные с целью оценки эффективности и безопасности нескольких безИФН-комбинаций ПППД, предназначенных для лечения больных ХГС преимущественно генотипа 1. Часть из этих комбинаций уже зарегистрирована в США, европейских и азиатских странах, остальные находятся в стадии регистрации и в ближайшем будущем появятся на фармацевтическом рынке многих стран. Их характеризуют высокая эффективность (более 90%) и хороший профиль безопасности [15–17].

Одним из таких режимов является комбинация ингибитора протеазы NS3/4A паритапревира (АВТ-450), бустированного ингибитором изоформы 3А цитохрома Р450 (СУР3А) ритонавиrom, ингибитора NS5А омбитасвира (АВТ-267) и нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5В дасабувира (АВТ-333; AbbVie), которые можно назначать в сочетании с рибавирином и без него. За этой комбинацией в профессиональных кругах закрепилось устойчивое наименование «3D», или «3D-режим», поскольку в ее состав входит три ПППД — 3 Direct Acting Antivirals.

Все препараты принимают внутрь во время еды: паритапревир 75 мг/ритонавир 50 мг/омби-

тасвир 12,5 мг (в составе одной таблетки) по 2 таблетки один раз в сутки и дасабувир в дозе 250 мг 2 раза в сутки в сочетании с рибавирином (в дозе 1000 мг/сут при массе тела менее 75 кг или 1200 мг/сут — более 75 кг) или без него. При нарушении функции почек снижения дозы какого-либо из входящих в комбинацию препаратов не требуется [18]. Этот режим одобрен для лечения больных ХГС генотипа 1, в том числе с компенсированным ЦП, в декабре 2014 г. в США под названием «Viekira Pak» и Канаде, в январе 2015 г. — в Европе.

Компоненты схемы 3D

Препараты, входящие в схему 3D, относятся к основным классам ПППД. Сочетание трех препаратов разных классов позволяет добиться высокой эффективности и преодолеть проблему резистентности, свойственную препаратам первого поколения [14].

Паритапревир (PTV, ранее — АВТ-450) — мощный ингибитор протеазы NS3/4A первого поколения второй волны [19]. Протеаза NS3/4A относится к неструктурным белкам ВГС и осуществляет начальный этап расщепления полипротеина ВГС. Фермент также обладает геликазной активностью и способен инактивировать белки-адапторы противовирусных сигнальных путей врожденного иммунитета человека, поддерживая персистенцию вируса в организме. Блокирование протеазы NS3/4A прерывает жизненный цикл вируса, в результате чего прекращается его размножение. Препарат метаболизируется СУР3А. Ингибитор СУР3А ритонавир используют для увеличения концентрации и периода полувыведения PTV, что позволяет принимать его один раз в сутки [20]. Паритапревир был исследован в качестве компонента тройной ИФН-содержащей терапии и безИФН-режима в сочетании с другими ПППД. Эффективность тройной терапии PTV/ритонавир (далее — PTV/r) 200/100 мг/ПегИФН- α_{2a} /

РБВ, проведенной после 3-дневной монотерапии паритапревиром/ритонавиром, составила 88% [21], эффективность 3D — более 90%.

Омбитасвир (OBV, ранее — АВТ-267) относится к ингибиторам NS5A. Неструктурный белок NS5A, мембранассоциированный фосфопротеин, играет ключевую роль в репликации ВГС, в том числе, предположительно, обеспечивает место прикрепления РНК вируса в репликационном комплексе. Связываясь с доменом 1, ингибиторы NS5A блокируют репликацию ВГС, вирусную сборку и высвобождение из клетки [22]. Двойной механизм действия препаратов данной группы обеспечивает быстрое снижение вирусной нагрузки непосредственно после начала их приема. Так, у больных, инфицированных ВГС генотипа 1, монотерапия АВТ-267 в течение 3 сут приводила к снижению вирусной нагрузки на $3,1 \log_{10}$ МЕ/мл [23].

Так же как и другие представители данного класса, OBV обладает активностью не только в отношении генотипа 1 ВГС: в исследованиях *in vitro* препарат проявлял активность в отношении генотипов 2a, 3a, 4a, 5a, 6a. Профиль резистентности *in vitro* характеризуется риском возникновения мутаций для субтипа 1a в положениях M28T, Y93H и Y93N, для субтипа 1b — L28T, а также сочетания L31F + Y93H и L31V + Y93H [24]. Профиль резистентности OBV *in vitro* схож с таковым других представителей данного класса — даклатавира и ледипасвира. Омбитасвир был исследован в качестве компонента тройной терапии в сочетании с ПегИФН- α_{2a} /РБВ у 28 пациентов с ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, без ЦП, ранее не получавших лечения, в КИ II фазы M12–114. Частота раннего ВО составила 86% в сравнении с 22% у пациентов, получавших плацебо с ПегИФН/РБВ [25]. Данные о частоте УВО не были представлены. В дальнейшем препарат изучали только в качестве компонента безИФН-схем ПВТ.

Таблица 1. Результаты исследования II фазы AVIATOR

Генотип ВГС	Категория больных	Число больных	Схема лечения	Продолжительность лечения, нед	УВО12, %
1-й	«Наивные», без ЦП	80	ABT-450/r/ABT-267/ABT-333/RBV	8	88,8
		41	ABT-450/r/ABT-333/RBV	12	85,4
		79	ABT-450/r/ABT-267/RBV	12	91,1
		79	ABT-450/r/ABT-267/ABT-333	12	89,9
		79	ABT-450/r/ABT-267/ABT-333/RBV	12	98,7
		80	ABT-450/r/ABT-267/ABT-333/RBV	24	91,0
1-й	Не ответившие на двойную терапию	45	ABT-450/r/ABT-267/RBV	12	89,0
		45	ABT-450/r/ABT-267/ABT-333/RBV	12	93,3
		43	ABT-450/r/ABT-267/ABT-333/RBV	24	95,0

Дасабувир (DSV, ранее — ABT-333), нуклеозидный аналог (ННА). Мишенью для DSV является аллостерический сайт РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B в области домена 1 так называемой «ладони». Как и все нуклеозидные аналоги, DSV ингибирует начальную стадию синтеза РНК, обладает узкой направленностью (более эффективен в отношении ВГС субтипа 1b) и низким барьером резистентности. В исследованиях *in vitro* наиболее часто вызывал мутации С316Y, М414Т, Y448H/С и S556G, которые были менее жизнеспособны, чем дикие штаммы ВГС [26].

Результаты основных клинических исследований безинтерферонового режима паритапревир/ритонавир – омбитасвир – дасабувир в сочетании с рибавирином и без него

Тройная терапия паритапревир/ритонавир — омбитасвир — дасабувир (OBV/PTV/r + DSV) в сочетании с рибавирином (RBV) в течение 12 нед была выбрана в качестве основного режима для дальнейших КИ по результатам исследования II фазы AVIATOR ($n=571$). Исследование было открытым, его цель — сравнительная оценка эффективности разных режимов и длительности терапии (табл. 1). Режим 3D/RBV назначали на 8, 12 или 24 недели,

причем 8-недельный курс — только «наивным» пациентам. В остальных группах оценивали эффективность 12-недельного курса 3D, 3D/RBV, а также двойной терапии ABT-450/r/ABT-267/RBV и ABT-450/r/ABT-333/RBV [27]. Доля больных, инфицированных ВГС субтипа 1a, в исследовании составила 66%, с аллелью не-СС по интерлейкину 28B (IL-28B) — 77,6%. Тем не менее частота УВО составила от 85,4 до 98,7% независимо от демографических характеристик пациентов, генотипа IL-28B, субтипа вируса, стадии фиброза, вирусной нагрузки и предыдущего опыта лечения. Среди 166 больных, инфицированных ВГС субтипа 1b, которым была проведена терапия в любом режиме продолжительностью 12 или 24 недели, не было зарегистрировано ни одного случая неэффективности лечения, из 24 больных, леченных комбинацией 3D/RBV, только у одного возник рецидив. Не было отмечено ни одного серьезного НЯ, связанного с приемом исследуемых препаратов, а частота НЯ не превышала 20% [27].

Исходя из результатов исследования AVIATOR, в дальнейших КИ III фазы, в которых приняли участие 2300 пациентов, оценивали эффективность и безопасность только комбинации OBV/PTV/r + DSV (3D) ± RBV у разных категорий пациентов с ХГС, обусловленным ВГС генотипа 1 (табл. 2). Согласно результатам этих исследований,

комбинация 3D ± RBV обеспечивала быстрое снижение вирусной нагрузки: у 83% больных без ЦП и 76% с ЦП через 2 недели лечения уровень РНК ВГС был ниже порога определения, из оставшихся 373 больных у 96% неопределяемый уровень РНК ВГС достигнут через 4 недели ПВТ.

Эффективность лечения больных, ранее его не получавших, была оценена в исследованиях SAPPHERE-I, PEARL-III и PEARL-IV (см. табл. 2) [29, 30]. В исследовании SAPPHERE-I сравнили эффективность и безопасность 12-недельной терапии с использованием режима OBV/PTV/r + DSV + RBV и терапии с использованием плацебо у больных с ХГС, обусловленным ВГС генотипа 1, без признаков ЦП. В группу активного режима OBV/PTV/r + DSV + RBV были включены 473 пациента, в группу плацебо — 158 пациентов. В дальнейшем пациентам, получавшим плацебо, также был проведен 12-недельный курс терапии OBV/PTV/r + DSV.

Среди пациентов, инфицированных ВГС субтипов 1a и 1b, УВО12 был достигнут у 95,3 и 98% соответственно. При отсутствии модификации дозы рибавирина частота достижения УВО составила 96,4% (426 из 442 больных), при снижении дозы рибавирина — 93,5% (29 из 31). Демографические характеристики пациентов, индекс фиброза, генотип IL28-B, вирусная нагрузка не оказывали влияния на эффективность терапии.

Таблица 2. Результаты клинических исследований III фазы безинтерферонового режима: паритапревир/ритонавир — омбитасвир — дасабувир в сочетании с рибавирином и без него

Категория больных	Название исследования	Генотип/субтип	Схема лечения	Продолжительность лечения, нед	УВО12, %
«Наивные» без ЦП	PEARL-III (n=419)	1b	OBV/PTV/r + DSV + RBV OBV/PTV/r + DSV	12	99 99
	PEARL-IV (n=305)	1a	OBV/PTV/r + DSV + RBV OBV/PTV/r + DSV		97 90
	SAPPHIRE-I (n=631)	1a+1b (суммарно) 1b 1a	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12	96 98 95
«Наивные» с ЦП, класс А по Чайльду-Пью (n=160)	TURQUOISE-II (n=380)	1a+1b (суммарно) 1b 1a	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12	94 100 92
		1a+1b (суммарно) 1b 1a		24	95 100 93
Нулевой ответ на двойную терапию	PEARL-II (n=179)	1b	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12	94
Частичный ответ на двойную терапию					96
Рецидив после двойной терапии			100		
Нулевой ответ на двойную терапию			OBV/PTV/r + DSV	12	100
Частичный ответ на двойную терапию	100				
Рецидив после двойной терапии	100				
Нулевой ответ на двойную терапию	SAPPHIRE-II (n=297)	1a+1b	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12	95
Частичный ответ на двойную терапию					100
Рецидив после двойной терапии					95
Нулевой ответ на двойную терапию	TURQUOISE-II (n=380)	1a 1b 1a 1b	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12	80 100 100 86
Частичный ответ на двойную терапию					93
Рецидив после двойной терапии					100
Нулевой ответ на двойную терапию					1a 1b 1a 1b
Частичный ответ на двойную терапию		100			
Рецидив после двойной терапии		100			
Нулевой ответ на двойную терапию		100			
Ранее не получавшие двойную терапию (n=20)		TURQUOISE-I (ВИЧ-инфекция + ХГС) (n=63)	1a+1b	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12
Получавшие двойную терапию ранее (n=11)	91				
Ранее не получавшие двойную терапию (n=22)	24				
Получавшие двойную терапию ранее (n=10)		90 (УВО4)			

Вирусологический прорыв отмечен у 0,2% больных, рецидив заболевания — у 1,2%. Серьезные НЯ регистрировали редко (2,1% больных), а наиболее часто возникавшими НЯ были утомляемость (35%), головная боль (33%), тошнота (24%), кожный зуд (17%), бессонница (14%), диарея (14%) и астения (12%). Случаев развития тяжелой анемии не было, повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в 5 раз и более зарегистрировано у 0,9% больных, уровень общего билирубина выше трех верхних границ нормальных значений — у 2,8% [29].

В открытых многоцентровых исследованиях PEARL-III и PEARL-IV проводили сравнительную оценку эффективности 12-недельного курса терапии в режиме OBV/PTV/r + DSV с RBV и без него у больных ХГС, вызванным ВГС субтипа 1b (PEARL-III) и 1a (PEARL-IV), без ЦП (см. табл. 2). Пациенты в обоих исследованиях были рандомизированы в соотношении 1:1. У пациентов, инфицированных ВГС субтипа 1b, частота достижения УВО не зависела от наличия в схеме лечения рибавирин — 99% в обеих группах. Вирусологический прорыв был зарегистрирован в единственном случае. В группе OBV/PTV/r + DSV без RBV (PEARL-III) данные о достижении УВО12 у 2 пациентов не получены из-за неявики их на прием через 12 нед наблюдения. При ХГС, вызванном ВГС субтипа 1a, отсутствие в схеме лечения рибавирин приводило к снижению его эффективности до 90%, в то время как у 97% больных, получавших комбинацию 3D/RBV, достигнут УВО. Различия в эффективности объясняются большей частотой вирусологического прорыва в сравнении с таковой в группе больных, получавших рибавирин (7,8 и 2% соответственно) [30].

Включение рибавирин в схему лечения в обоих исследованиях способствовало увеличению частоты возникновения таких НЯ, как бессонница, тошнота и кожный зуд. Отклонения лабораторных

показателей в виде анемии и повышения уровня общего билирубина на фоне приема рибавирин также регистрировали существенно чаще. Так, в исследовании PEARL-III анемия наблюдалась у 51% больных, получавших рибавирин, из которых у 9% уровень гемоглобина был ниже 100 г/л, в то время как в группе больных, не получавших рибавирин, частота анемии составила 3%, при этом во всех случаях уровень гемоглобина превышал 100 г/л. Схожие данные по безопасности были получены и в исследовании PEARL-IV [30].

Оценке эффективности 12-недельного курса терапии в режиме OBV/PTV/r + DSV и OBV/PTV/r + DSV + RBV у больных без ЦП, у которых не получен ответ на предшествовавшую двойную терапию, были посвящены два исследования III фазы — PEARL-II и SAPPHIRE-II (см. табл. 2). Исследование SAPPHIRE-II было плацебоконтролируемым: в группу активного режима (OBV/PTV/r + DSV + RBV) были включены 297 больных, в том числе 173 с субтипом ВГС 1a и 123 — с 1b, у одного больного определить субтип вируса не удалось. Частота получения УВО12 в группе активного лечения в исследовании SAPPHIRE-II составила 96,3% и была примерно одинаковой для обоих субтипов (1a — 96,0%, 1b — 96,7%) [31]. У 7 из 293 пациентов, закончивших лечение, после окончания терапии развился рецидив. Двойной плацебоконтролируемый дизайн исследования позволил оценить истинную частоту НЯ в группе OBV/PTV/r + DSV + RBV. В группе активного режима среди НЯ, которые регистрировались с частотой более 10%, существенно чаще выявляли только зуд, в группе, в которой НЯ возникали с частотой менее 10%, — анемию, снижение уровня гемоглобина и рвоту. Снижение уровня гемоглобина до значений 80–100 г/л отмечено у 4,7% больных, 65–80 г/л — у 0,3%, показатель ниже 65 г/л не зарегистрирован ни у одного больного. Кратковременное повы-

шение уровня общего билирубина выше трех верхних границ нормальных значений было отмечено у 2,4% больных. Частота возникновения серьезных НЯ составила 2%, из-за них 1% пациентов досрочно завершили лечение [31].

В открытом многоцентровом исследовании III фазы PEARL-II проведена сравнительная оценка эффективности 12-недельного курса терапии OBV/PTV/r + DSV в сочетании с рибавирином и без него у больных ХГС, обусловленным ВГС субтипа 1b, без признаков ЦП, ранее не ответивших на двойную терапию ПегИФН/РБВ (см. табл. 2). Больные были рандомизированы примерно в равные группы в зависимости от предыдущего ответа на лечение. Частота получения УВО в обеих группах была сопоставимой: в группе 3D — 100% независимо от варианта предшествующего ответа на двойную терапию, в группе 3D/RBV — 97%. В обеих группах переносимость лечения была хорошей, досрочно завершили лечение из-за НЯ только 1,1% больных. Наиболее распространенные НЯ (утомляемость, головная боль, бессонница, снижение уровня гемоглобина) чаще возникали у больных, получавших рибавирин. Однако снижение уровня гемоглобина у подавляющего большинства больных было незначительным — в пределах 100 г/л, и только у 2 уровень гемоглобина был ниже 100 г/л [32].

Использование ИФН-содержащих режимов ПВТ при лечении больных с компенсированным ЦП, развившемся в исходе ХГС, вызванного вирусом 1-го генотипа, всегда сопряжено с повышенным риском возникновения НЯ, в первую очередь значительно выраженных гематологических нарушений [10, 33], т. е. именно больные ЦП класса А по Чайльду–Пью являются первоочередными кандидатами для лечения с использованием схем, состоящих только из пероральных ПППД. Для пациентов данной категории было организовано отдельное исследование — TURQUOISE-II,

в которое были включены 380 больных: 160 пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, и 220, у которых предшествовавшая двойная терапия ПерИФН/РБВ оказалась неэффективной (см. табл. 2), в том числе 75% — с нулевым ответом. Нижняя граница содержания тромбоцитов в исследовании — $60,0 \cdot 10^9/\text{л}$, альбумина — 28 г/л. Доля больных с аллелью не-СС по IL-28В составила 82%.

Все пациенты получали OBV/PTV/r + DSV + RBV в течение 12 или 24 нед. Частота достижения УВО12 при длительности лечения 12 нед в целом составила 91,8%, 24 нед — 95,9%. Субанализ эффективности в зависимости от генотипа вируса и варианта ответа на предшествовавшую терапию показал, что основным положительным предиктором достижения УВО был субтип ВГС: у всех больных, инфицированных ВГС субтипа 1b, ранее не получавших лечение, и 98,7% ранее леченных достигнут УВО12 независимо от длительности курса терапии [34, 35]. При достижении УВО отмечалась тенденция к улучшению синтетической функции печени, показателям фиброза, снижению уровня α -фетопротейна [36].

Профиль безопасности комбинации OBV/PTV/r + DSV + RBV у больных ЦП был намного лучше, чем ИФН-содержащих режимов: серьезные НЯ наблюдались у 5–6% больных, а досрочно завершили лечение в связи с развитием НЯ 2%

[10, 34]. НЯ были преимущественно легкими или средней степени тяжести, а их частота и спектр были аналогичны наблюдавшимся в других исследованиях III фазы с использованием данного режима. Частота анемии не отличалась от таковой у больных без ЦП в других КИ III фазы, в которых применяли аналогичный режим.

Из 380 пациентов, принявших участие в исследовании, модификация дозы РБВ в связи со снижением уровня гемоглобина потребовалась 37 (9,7%). Значимыми предпосылками к снижению дозы РБВ были более низкий уровень гемоглобина на старте ПВТ и возраст больных более 60 лет. Развитие анемии наблюдалось преимущественно в первые 4 нед лечения, а ее разрешение — после окончания курса. Модификация дозы РБВ не оказывала влияния на эффективность ПВТ.

Повышение уровня общего билирубина до 3–10 верхних границ нормальных значений у больных ЦП отмечали несколько чаще, чем у пациентов без ЦП, получавших такую же терапию (9,7%). Повышение уровня непрямого билирубина происходило вследствие гемолиза эритроцитов на фоне приема РБВ наряду с угнетением переносчика билирубина OATP1B1 ингибитором протеазы паритапревиром [34].

Необходимо подчеркнуть, что у больных, инфицированных доминирующим в России ВГС субти-

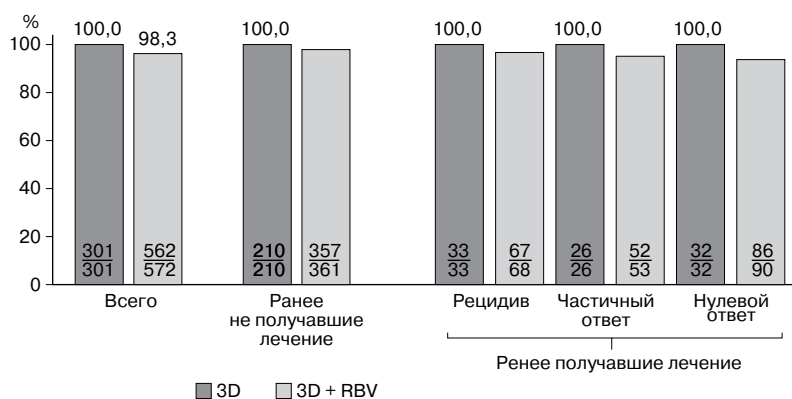
па 1b, суммарная эффективность терапии OBV/PTV/r + DSV ± RBV во всех КИ III фазы составила 98,6% ($n=992$), в том числе у исторически «трудных» категорий пациентов (компенсированный ЦП, нулевой ответ на предшествовавшую двойную терапию) [37]. У всех пациентов, получавших OBV/PTV/r + DSV без RBV ($n=301$), достигнут УВО12 (см. рисунок). Серьезные НЯ наблюдали у 2,3% больных, досрочно завершили лечение 0,5% пациентов, причем все они получали рибавирин [37].

Режим паритапревир/ритонавир–омбитасвир–дасабувир в лечении «особых» категорий пациентов

OBV/PTV/r + DSV в пост-трансплантационном периоде.

С учетом данных об эффективности и безопасности 3D-режима в исследованиях III фазы была изучена возможность его применения у больных с рецидивирующей инфекцией, обусловленной ВГС, после трансплантации печени. В открытом КИ II фазы CORAL-1 (M12-999) 34 пациента, у которых возник рецидив ХГС, обусловленного вирусом генотипа 1, после трансплантации с фиброзом 0–2 получали OBV/PTV/r + DSV + RBV в течение 24 нед [38]. Доза рибавирина была индивидуальной — от 400 до 1200 мг/сут, но у большинства больных она составляла от 600 до 800 мг/сут.

Все больные получали иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина (85% — такролимусом, 15% — циклоспорином) в дозах, сниженных по сравнению с исходными, установленными на основании результатов изучения межлекарственных взаимодействий в исследованиях I фазы. Доза циклоспоририна на фоне ПВТ составляла $1/3$ суточной дозы до начала лечения, такролимуса — 0,5 мг один раз в неделю или 0,2 мг каждые 3 дня. Коррекцию дозы осуществляли по результатам определения их уровня в сыворотке крови [39].



Частота достижения УВО12 у больных ХГС, вызванным вирусом субтипа 1b, без ЦП, которым был проведен 12-недельный курс терапии 3D ± RBV.

Время, прошедшее после трансплантации печени, составило в среднем 3,3 года, средний возраст больных на момент включения в исследование — 59,6 года. У 85% пациентов заболевание было вызвано ВГС субтипа 1а, 71% — ранее не ответили на двойную терапию, у 76% — была аллель не-СС по IL-28В. Вирусная нагрузка была высокой (в среднем 6,6 log). Частота достижения УВО через 12 и 24 нед составила 97% (у 33 из 34 больных). У одного пациента, инфицированного ВГС субтипа 1а, возник рецидив на 3-й день после окончания ПВТ.

Переносимость терапии и у больных этой категории была удовлетворительной. Серьезные НЯ наблюдали у 2 (5,7%) больных, досрочно прекратил лечение (через 18 нед от начала терапии) один больной, тем не менее у него был достигнут УВО12. В целом НЯ были зарегистрированы у 97% больных. Как и в других исследованиях, в которых использовали рибавирин, наиболее часто наблюдались утомляемость (у 50% больных), головная боль (у 44%), кашель (у 32%), бессонница (у 26%), диарея (у 26%), тошнота (у 24%), астения (у 23%). Случаев смерти и возникновения реакции отторжения трансплантата не отмечено [38].

ОВВ/РТВ/г + ДSV при лечении больных с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Вирусные заболевания печени — одна из основных причин смерти ВИЧ-инфицированных в связи с быстрым прогрессированием фиброза [40, 41]. Неблагоприятный профиль безопасности ИФН-содержащей терапии обуславливает необходимость поиска безопасных и эффективных безИФН-схем лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных. Одним из таких режимов может стать ОВВ/РТВ/г + ДSV, эффективность которого оценивали в открытом рандомизированном КИ II/III фазы TURQUOISE-I: 63 пациентам, ранее не получавшим лечение или не ответившим на двойную терапию (см. табл. 2), проводили терапию в режиме 3D/RBV

в течение 12 ($n=31$) и 24 ($n=32$) нед. У 89% пациентов ХГС был вызван ВГС субтипа 1а, доля больных с ЦП составила 19%. Средний уровень CD4 был более 600.

Все больные получали атазанавир- или ралтегравирсодержащие схемы антиретровирусной терапии. УВО12 был достигнут у 93,5% (у 29 больных из 31), один пациент досрочно прекратил участие в исследовании, отозвав информированное согласие, у другого возник рецидив через 2 нед после окончания курса лечения. Относительно группы больных, которым был проведен 24-недельный курс ПВТ, в настоящее время доступны только данные о частоте достижения ВО через 4 нед после окончания лечения — 96,9%. У одного больного на 16-й неделе лечения произошел вирусологический прорыв. «Вирусологическая неудача» (вирусологический прорыв во время лечения, рецидив после окончания терапии) зарегистрирована у 2 больных, инфицированных ВГС субтипа 1а и имеющих генотип ТТ по IL-28В, у которых ранее был отмечен нулевой ответ на двойную терапию. Параметры безопасности не отличались от таковых в других КИ III фазы, наиболее часто возникавшими НЯ были утомляемость, бессонница, тошнота и головная боль. У 7 (11%) больных был зарегистрирован уровень гемоглобина ниже 100 г/л, 6 пациентам потребовалось снижение дозы рибавирина, при этом у всех был достигнут УВО. Случаев возникновения серьезных НЯ не зарегистрировано [42].

Резистентность. В целом в исследованиях II/III фазы лечение паритапревиром/ритонавиром-омбитасвиром-дасабувиром в сочетании с рибавирином и без него получили более 2500 пациентов. Частота «вирусологической неудачи» была низкой — 3% ($n=75$) [43]. Для изучения частоты мутаций, ассоциированных с развитием резистентности (RAVs), перед началом лечения у 700 больных ХГС, вызванным вирусом субтипов 1а

и 1b, было выполнено секвенирование РНК ВГС. Частота базовых мутаций в протеазе NS3 была низкой (менее 1%), в NS5A составила 12,5% для субтипа 1а, 7,5% для субтипа 1b, в NS5B — 5,2 и 28,6% соответственно. Случаев одномоментного обнаружения RAVs во всех трех белках-мишенях не зарегистрировано. Наличие базовых мутаций не оказывало влияния на исход лечения.

Из 74 пациентов, у которых зарегистрирована «вирусологическая неудача», у 67 выявлен вирус субтипа 1а (у 18 вирусологический прорыв, у 49 рецидив после окончания лечения), у 7 — субтипа 1b (у 2 и 5 соответственно). На момент «вирусологической неудачи» у пациентов с субтипом 1а в протеазе NS3 преобладали мутации R155K и D168V, в белке NS5A — M28T и Q30R, в NS5B — S556G. При наличии субтипа 1b в NS3 чаще выявляли Y56H+D168V, в NS5A — Y93H, в NS5B — S556G. У 43 из 74 пациентов на момент «вирусологической неудачи» лечения мутации обнаруживали во всех трех белках-мишенях, в то же время у 11 пациентов мутации не выявлены [44]. В исследовании CORAL-1 у единственного пациента, у которого возник рецидив болезни, на момент начала лечения мутаций, связанных с резистентностью, не обнаружено, однако во время рецидива в NS3 выявлена мутация R155K, в NS5A — M28T и Q30R, в NS5B — G554S [38]. Таким образом, комбинация препаратов разных классов в режиме 3D обеспечивает высокий барьер резистентности и его высокую эффективность.

Безопасность режима паритапревир/ритонавир-омбитасвир-дасабувир с рибавирином и без него

В общей сложности безопасность режима 3D ± RBV в КИ II/III фазы была оценена у 2632 больных группы активного режима, в том числе 3D/RBV — у 2044 и 3D — у 588, а также у 255 больных, получавших плацебо. Серьезные НЯ

выявлены соответственно у 2,7; 1,0 и 0,4% больных. В группах OBV/PTV/r + DSV + RBV, OBV/PTV/r + DSV и OBV/PTV/r + DSV + плацебо с частотой более 20% были зарегистрированы утомляемость (32,3; 25,7 и 26,3%) и головная боль (28,9; 24,5 и 29,8%). Из отклонений лабораторных показателей наиболее часто регистрировали снижение уровня гемоглобина (как правило, у пациентов, принимавших рибавирин): ниже 100 г/л — соответственно у 6; 0,2 и 0% больных, ниже 80 г/л у 0,4; 0 и 0% [43]. Реже наблюдалось бессимптомное тран-

зиторное повышение уровня АлАТ и общего билирубина.

Таким образом, режим OBV/PTV/r + DSV характеризуется хорошими показателями безопасности, частота большинства нежелательных явлений сопоставима с таковой при использовании плацебо. Режим, не содержащий рибавирина, имеет лучший профиль безопасности.

Заключение

Безинтерфероновый режим паритапревир/ритонавир – омби-

тасвир – дасабувир в сочетании с рибавирином или без него для перорального приема характеризуется высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности при лечении разных категорий больных хроническим гепатитом С, обусловленным вирусом 1-го генотипа, что позволяет рассматривать его в качестве режима выбора при проведении современной противовирусной терапии.

Список литературы

1. Maasoumy B., Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(4):401-12.
2. van der Meer A. J., Veldt B. J., Feld J. J., Wedemeyer H., Dufour J. F., Lammert F., Duarte-Rojo A., Heathcote E. J., Manns M. P., Kuske L., Zeuzem S., Hofmann W. P., de Knegt R. J., Hansen B. E., Janssen H. L. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308:2584-93.
3. Marinho R. T., Barreira D. P. Hepatitis C, stigma and cure. *Wld J Gastroenterol* 2013; 19:6703-9.
4. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., Muir A. J., Galler G. W., McCone J., Nyberg L. M., Lee W. M., Ghalib R. H., Schiff E. R., Galati J. S., Bacon B. R., Davis M. N., Mukhopadhyay P., Koury K., Noviello S., Pedicone L. D., Brass C. A., Albrecht J. K., Sulkowski M. S. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361:580-93.
5. Messina J. P., Humphreys I., Flaxman A., Brown A., Cooke G. S., Pybus O. G., Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61(1):77-87.
6. Jacobson I. M., McHutchison J. G., Dusheiko G., Di Bisceglie A. M., Reddy K. R., Bzowej N. H., Marcellin P., Muir A. J., Ferenci P., Flisiak R., George J., Rizzetto M., Shouval D., Sola R., Terg R. A., Yoshida E. M., Adda N., Bengtsson L., Sankoh A. J., Kieffer T. L., George S., Kauffman R. S., Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-16.
7. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B. R., Bruno S., Manns M. P., Sulkowski M. S., Jacobson I. M., Reddy K. R., Goodman Z. D., Boparai N., DiNubile M. J., Sniukiene V., Brass C. A., Albrecht J. K., Bronowicki J. P. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.
8. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., Diago M., Roberts S., Focaccia R., Younossi Z., Foster G. R., Horban A., Ferenci P., Nevens F., Müllhaupt B., Pockros P., Terg R., Shouval D., van Hoek B., Weiland O., Van Heeswijk R., De Meyer S., Luo D., Boogaerts G., Polo R., Picchio G., Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-28.
9. Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E., Marcellin P., Vierling J. M., Zeuzem S., Poordad F., Goodman Z. D., Sings H. L., Boparai N., Burroughs M., Brass C. A., Albrecht J. K., Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-17.
10. Hezode C., Fontaine H., Dorival C., Larrey D., Zoulim F., Canva V., de Ledinghen V., Poinard T., Samuel D., Bourlière M., Zarski J. P., Raabe J. J., Alric L., Marcellin P., Riachi G., Bernard P. H., Loustaud-Ratti V., Métivier S., Tran A., Serfaty L., Abergel A., Causse X., Di Martino V., Guyader D., Lucidarme D., Grando-Lemaire V., Hillon P., Feray C., Dao T., Cacoub P., Rosa I., Attali P., Petrov-Sanchez V., Barthe Y., Pawlotsky J. M., Pol S., Carrat F., Bronowicki J. P. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59:434-41.
11. Zeuzem S., Berg T., Gane E., Ferenci P., Foster G. R., Fried M. W., Hezode C., Hirschfield G. M., Jacobson I., Nikitin I., Pockros P. J., Poordad F., Scott J., Lenz O., Peeters M., Sekar V., De Smedt G., Sinha R., Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146:430-41.
12. Saab S., Gordon S. C., Park H., Sulkowski M., Ahmed A., Younossi Z. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (6):657-75.
13. Hézode C., Hirschfield G. M., Ghesquiere W., Sievert W., Rodriguez-Torres M., Shafiq S. D., Thuluvath P. J., Tatum H. A., Waked I., Esmat G., Lawitz E. J., Rustgi V. K., Pol S., Weis N., Pockros P. J., Bourlière M., Serfaty L., Vierling J. M., Fried M. W., Weiland O., Brunetto M. R., Everson G. T., Zeuzem S., Kwo P. Y., Sulkowski M., Bräu N., Hernandez D., McPhee F., Wind-Rotolo M., Liu Z., Noviello S., Hughes E. A., Yin P. D., Schnittman S. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014 Jul 30. pii: gutjnl-2014-307498. doi:10.1136/gutjnl-2014-307498.
14. Pawlotsky J. M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. *Sem Liver Dis* 2014; 34 (1):22-9.
15. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Ther Adv Gastroenterol* 2014; 7(3):131-40.
16. Pawlotsky J. M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59(2):375-82.
17. Schmidt W. N., Nelson D. R., Pawlotsky J. M., Sherman K. E., Thomas D. L., Chung R. T. Direct-acting antiviral agents and the path to interferon independence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(5):728-37.
18. Khatri A., Dutta S., Marbury T. C., Preston R. A., Rodrigues L., Wang H., Awni W., Menon R. The Pharmacokinetics and Safety of the Direct Acting Antiviral Regimen of ABT-450/r, Ombitasvir with/without Dasabuvir in Subjects with Mild, Moderate and Severe Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A, abstract #238
19. Carrion A. F., Gutierrez J., Martin P. New antiviral agents for the treatment of hepatitis C: ABT-450. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(5):711-16.
20. Menon R. M., Klein C. E., Lawal A. A., Chiu Y.-L., Awni W. M., Podsadecki T. J., Nada A., Bernstein B. M. Pharmacokinetics and tolerability of the HCV protease inhibitor ABT-450 following single ascending doses in healthy adult volunteers with and without ritonavir. Annual meeting of HepDART; 2009 6-10 December; Kohala Coast, Hawaii; 2009. Poster #57.

21. Lawitz E., Poordad F., DeJesus E., Gaultier L., Cohen D., Xie W., Larsen L., Pilot-Matias T., Menon R.M., Podsadecki T., Bernstein B. ABT-450/ritonavir (ABT-450/r) combined with pegylated interferon alpha-2a/ribavirin after 3-day monotherapy in genotype 1 (GT1) HCV-infected treatment-naïve subjects: 12-week sustained virologic response (SVR12) and safety results. *J Hepatol* 2012; 56:470.
22. Stirnimann G. Ombitasvir (ABT-267), a novel NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(17):2609-22.
23. Lawitz E., Marbury T., Campbell A., Dumas E., Pilot-Matias T., Krishnan P., Setze C., Xie W., Podsadecki T., Bernstein B., Williams L. Safety and antiviral activity of ABT-267, a novel NS5A inhibitor, during 3-day monotherapy: first study in HCV genotype-1 (GT1)-infected treatment-naïve subjects. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl):469-70.
24. Nakamoto S., Kanda T., Wu S., Shirasawa H., Yokosuka O. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *Wld J Gastroenterol* 2014; 20(11):2902-12.
25. Sullivan J.G., Rodriguez-Torres M., Lawitz E., Poordad F., Rodrigues L., Campbell A., Setze C., Xie W., Khatri A., Dumas E., Krishnan P., Pilot-Matias T., Williams L., Bernstein B. ABT-267 combined with pegylated interferon Alpha-2a/ribavirin in genotype 1 (GT1) HCV-infected treatment-naïve subjects: 12-week antiviral and safety analysis. *Int. Liver Congr. 2012 - 47th Annu. Meet. Eur. Assoc. Study Liver; Barcelona; Poster Present 2012.* p. 121.
26. Koev G., Mondal R., Beyer J., Reisch T., Masse S., Kati W., Hutchinson D., Flentge C., Randolph J., Donner P., Krueger A., Yan P., Lin C.T., Wagner R., Maring C., Molla A. Characterization of resistance mutations selected in vitro by the non-nucleoside HCV polymerase inhibitors ABT-333 and ABT-072. *J Hepatol* 2009; 50:346-7.
27. Kowdley K.V., Lawitz E., Poordad F., Cohen D.E., Nelson D.R., Zeuzem S., Everson G.T., Kwo P., Foster G.R., Sulkowski M.S., Xie W., Pilot-Matias T., Liassis G., Larsen L., Khatri A., Podsadecki T., Bernstein B. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370:222-32.
28. Sulkowski M.S., Fried M.W., Ozaras R., Isakov V., Wyles D.L., Ferenci P., Feld J.J., Calinas F., Gschwangler M., King M., Baykal T., Gane E.J. Time to Viral Suppression is Not Related to Achievement of SVR12 in HCV GT1-infected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A abstract #1950.
29. Feld J.J., Kowdley K.V., Cookley E., Sigal S., Nelson D.R., Crawford D., Weiland O., Aguilar H., Xiong J., Pilot-Matias T., DaSilva-Tillmann B., Larsen L., Podsadecki T., Bernstein B. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1594-603.
30. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., Cohen D., Luo Y., Cooper C., Tam E., Marinho R.T., Tsai N., Nyberg A., Box T.D., Younes Z., Enayati P., Green S., Baruch Y., Bhandari B.R., Caruntu F.A., Sepe T., Chulanov V., Janczewska E., Rizzardini G., Gervain J., Planas R., Moreno C., Hassanein T., Xie W., King M., Podsadecki T., Reddy K.R. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370 (21):1983-92.
31. Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T., Marinho R.T., Poordad F., Bourlière M., Sulkowski M.S., Wedemeyer H., Tam E., Desmond P., Jensen D.M., Di Bisceglie A.M., Varunok P., Hassanein T., Xiong J., Pilot-Matias T., DaSilva-Tillmann B., Larsen L., Podsadecki T., Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1604-14.
32. Andreone P., Colombo M.G., Ene-josa J.V., Koksai I., Ferenci P., Maieron A., Müllhaupt B., Harsmans Y., Weiland O., Reesink H.W., Rodrigues L. Jr., Hu Y.B., Podsadecki T., Bernstein B. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147 (2):359-65.
33. Colombo M., Fernández I., Abdurakhmanov D., Ferreira P.A., Strasser S.I., Urbanek P., Moreno C., Streinu-Cercel A., Verheyen A., Iraqi W., DeMasi R., Hill A., Läufer J.M., Lonjon-Domanec I., Wedemeyer H. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2014; 63(7):1150-8.
34. Poordad F., Hezode C., Trinh R., Kowdley K.V., Zeuzem S., Agarwal K., Shiffman M.L., Wedemeyer H., Berg T., Yoshida E.M., Forns X., Lovell S.S., Da Silva-Tillmann B., Collins C.A., Campbell A.L., Podsadecki T., Bernstein B. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1973-82.
35. Fried M.W., Forns X., Reau N., Wedemeyer H., Shiffman M.L., Castro A., Mutimer D.J., Lee S.S., Trinh R., Lovell S.S., Canizaro L., Pedrosa M., Berg T. TURQUOISE-II: Regimens of ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin Achieve High SVR12 Rates in HCV Genotype 1-Infected Patients with Cirrhosis, Regardless of Baseline Characteristics. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A abstract #81.
36. Shiffman M.L., Kowdley K.V., Zeuzem S., Mutimer D.J., Bourlière M., Berg T., Lee S.S., Lovell S.S., Canizaro L., Trinh R., Neff G., Kwo P.Y. TURQUOISE-II: Trends in Liver Fibrosis Testing, Hepatic Synthetic Function, and Platelet Counts at Baseline and 12 Weeks After Treatment With ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Patients with Cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A abstract #1962.
37. Colombo M., Weiland O., Cohen D.E., DuFour J.J., Reynaert H., Diago M., Villa E., Streinu-Cercel A., Xie W., Baykal T., Ene-josa J., Cookley E., Trinh R., Podsadecki T. SVR12 Rate of 98.6% in 992 HCV Genotype 1b-Infected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A, abstract #1931.
38. Kwo P.Y., Mantry P., Cookley E., Te H.S., Vargas H.E., Brown R. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med* 2014; 371:2375-82.
39. Badri P., Parikh A., Cookley E., Ding B., Anwi W., Dutta S., Menon R. Pharmacokinetics of Cyclosporine and Tacrolimus, Following Co-administration with the Direct Acting Antiviral Combination, ABT-450/r, Ombitasvir and Dasabuvir, in Liver Transplant Patients with Genotype-1 HCV Infection. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A, abstract #1957.
40. Martin-Carbonero L., Benhamou Y., Puoti M., Berenguer J., Mallolas J., Quereda C., Arizcorreta A., Gonzalez A., Rockstroh J., Asensi V., Miralles P., Laguno M., Moreno L., Girón J.A., Vogel M., Garcia-Samaniego J., Nuñez M., Romero M., Moreno S., de la Cruz J.J., Soriano V. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2004; 38:128-33.
41. Martin-Carbonero L., de Ledinghen V., Moreno A., Maida I., Foucher J., Barreiro P., Romero M., Satta G., Garcia-Samaniego J., Gonzalez-Lahoz J., Soriano V. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *J Viral Hepatol* 2009; 16:790-5.
42. Wyles D.L., Sulkowski M.S., Eron J.J., Trinh R., Lalezari J., Slim J., Gathe J.C., Wang C.C., Elion R., Bredeek F., Brennan R.O., Blick G., Khatri A., Gibbons K., Hu Y., Fredrick L., Pilot-Matias T., Da Silva-Tillmann B., McGovern B.H., Campbell A.L., Podsadecki T. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 Coinfected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir, Dasabuvir and Ribavirin. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A abstract #1939.
43. Fried M.W., Di Bisceglie A.M., Vierling J.M., Gane E.J., Nevens F., Strasser S.I., Weiland O., Rugina S., Lovell S.S., Da Silva-Tillmann B., Shulman N., Tsai N., Nelson D.R. Safety of ABT-450/r/Ombitasvir + Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-infected Patients: Results From Phase 2 and Phase 3 Trials. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A abstract #1951.
44. Krishnan P., Tripathi R., Schnell G., Reisch T., Beyer J., Irvin M., Xie W., Larsen L., Podsadecki T., Pilot-Matias T., Collins C. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. *Hepatology* 2014; 60:1(Suppl), 807A abstract #1936.

Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждет в ближайшее десятилетие

А. А. Яковлев, А. Я. Комарова, В. Б. Мусатов, В. А. Цинзерлинг, Е. В. Карнаухов

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России

Яковлев Алексей Авенирович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: gib30f@mail.ru; 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Комарова Александра Яновна — кандидат медицинских наук, ассистент ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: alexandra-yanovna@yandex.ru, 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Мусатов Владимир Борисович — кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: doctormusatov@gmail.com; 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Цинзерлинг Всеволод Александрович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: zinserling@yandex.ru, 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Карнаухов Евгений Викторович — врач СПбГБУЗ Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина. Контактная информация: zhekin@haf-spb.org, 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3.

Цель исследования. Оценка состояния проблемы хронических вирусных гепатитов (ХВГ) в Санкт-Петербурге, их исходов и прогноз развития ситуации в будущем.

Материал и методы. На основании анализа данных о заболеваемости ХВГ, госпитализации больных с этой патологией и летальности среди них в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» с использованием регрессионного анализа построены прогностические модели.

Результаты. Анализ этиологической структуры гепатитов у умерших за 2004–2013 гг. показал преобладание ХВГВ (34,4–47,9%) у пациентов без ВИЧ-инфекции, среди ВИЧ-инфицированных в качестве этиологического фактора чаще выявляли ХВГС. Стабильно значительной остается доля неverified гепатитов, что объясняется поздним обращением пациентов к врачу, а также их недообследованностью. При дополнительном иммуногистохимическом исследовании образцов ткани печени, взятых у умерших от неverified гепатита, в 66% случаев удалось установить его этиологию.

Исследование, выполненное в 2011 г., показало, что через 10 лет после пика госпитализаций пациентов с острым ВГ наблюдался пик госпитализаций по поводу ХВГВ и ХВГС, а еще через 5 лет — увеличение частоты летальных исходов. Однако при проведении повторного анализа в 2014 г. установлено, что при ХВГС не наблюдалось существенного увеличения летальности, а частота летальных исходов ХВГВ даже снизилась. Однако смертность пациентов с сочетанной патологией — ХВГ и ВИЧ-инфекцией — в последние годы значительно возросла и будет продолжать увеличиваться.

Выводы. Установлено, что ХВГ больны не менее 3% населения Санкт-Петербурга. Среди ВИЧ-инфицированных 43,8% больных ХВГ. Среди умерших от ХВГ, у которых не было ВИЧ-инфекции, в качестве этиологического фактора преобладает вирус гепатита В (34,4–47,9%), при сочетанной инфекции — вирус гепатита С (56,5–64,1%). В связи с поздним обращением к врачу пациентов и их недостаточным обследованием значительной остается доля неverified гепатитов. В ближайшей перспективе наиболее актуальной будет проблема сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и ХВГ), летальность при которой будет неуклонно расти.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, прогноз заболеваемости, прогноз летальности, Санкт-Петербург.

Chronic viral hepatitis and their outcomes: next decade perspectives

A.A. Yakovlev, A.Ya. Komarova, V.B. Musatov, V.A. Tsinerling, Ye.V. Karnaukhov

Aim of investigation. To evaluate the state of *chronic viral hepatitis* (CVH) issue in Saint Petersburg, their outcomes and forecast the situation development.

Material and methods. According to the assessment of CVH morbidity data, hospital admission and mortality of patients in SPb Regional hepatological center, Federal government-financed healthcare institution «Botkin clinical hospital of contagious diseases» applying regression analysis with prognostic model rendering.

Results. The analysis of hepatitis etiological pattern in deceased patients for 2004–2013 has demonstrated CHB prevalence (34,4–47,9%) in patients without HIV-infection, in HIV-infected patients CHC was more frequent as etiological factor. The percentage of non-verified hepatitis remains to be consistently significant that indicates late encounter of patients and inadequate investigation. At additional immunohistochemical investigation of liver specimens taken at autopsy of non-verified CVH, in 66% of cases it was possible to establish disease etiology.

The study, carried out in 2011, has demonstrated, that in 10 years after peak of hospital admissions of patients with acute VH the peak of hospital admissions for CHB and CHC, and in 5 years — increase of mortality rate was observed. However, at re-estimation in 2014 it was found, that at CHC no essential mortality increase was detected, and frequency of lethal outcomes CHB has even decreased. However mortality of patients with combined CVH and HIV-infection in the last years has considerably increased and continue to grow.

Conclusions. It was revealed, that over 3% of Saint Petersburg population have CVH. In HIV-infected patients 43,8% have CVH. Of those, died of CVH who did not have HIV-infection, hepatitis B virus (34,4–47,9%) prevails as etiological factor, at combined infection — hepatitis C virus prevails (56,5–64,1%). Due to late encounter and insufficient investigation of patients there is significant proportion of non-verified hepatitis. In near-term prospect the problem of combined HIV-infection and CVH will be the most actual, with steady growth of mortality.

Key words: chronic viral hepatitis, morbidity forecast, mortality forecast, Saint Petersburg.

Введение

Вирусные гепатиты с гемоконтактным механизмом передачи широко распространены во всем мире. В общей структуре парентеральных вирусных гепатитов преобладают хронические формы. При инфицировании *вирусом гепатита С* (ВГС, HCV) только у 20% пациентов развивается острый желтушный гепатит, а у 75–85% — хронический гепатит. При остром гепатите В у 5–10% взрослых пациентов в исходе развивается хронический гепатит, при инфицировании перинатально — у 90%. *Вирус гепатита В* (ВГВ, HBV) может длительное время находиться в латентном состоянии в ткани печени, а у некоторых HBsAg-отрицательных пациентов и в крови, активируясь при иммуносупрессии [1, 3, 4, 9, 14–16, 21, 26, 30, 31].

По данным ВОЗ, около 550 млн человек (примерно 9% населения земного шара) хронически инфицированы или HBV (350–400 млн), и/или HDV (15 млн), и/или HCV (170–180 млн). Распространенность HBV-инфекции варьирует в зависимости от географической зоны: большая часть инфицированных проживают в странах Африки и Азии, тогда как в странах Северной и Западной Европы число таких лиц составляет менее 1%. Гепатит С наиболее часто выявляют в Китае, Монголии, на островах южной части Тихого океана, в странах Центральной Африки и Южной Америки [4, 20, 27].

Репликативная активность вирусов и формирование фиброза в печени не коррелируют с клиническими проявлениями *хронического вирусного гепатита* (ХВГ). У большинства пациентов с ХВГ симптомы болезни отсутствуют до

возникновения признаков *цирроза печени* (ЦП). Так, только у 6% больных ХВГС наблюдаются клинические проявления болезни [11, 21, 26]. Истинное число больных ХВГ неизвестно.

HBV и HCV ответственны за развитие ЦП в 60% случаев и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) в 80% и являются причиной смерти 1 млн больных каждый год [17, 27]. Так, в США HBV- и HCV-инфекции входят в число первых 15 причин смерти, опережая ВИЧ, при этом 59,4% больных с HBV-инфекцией и 73,4% — с HCV-инфекцией умирают в возрасте 45–54 лет. Согласно прогнозам некоторых авторов, к 2019 г. можно ожидать двукратное увеличение числа умерших от HCV-инфекции [28]. ХВГС служит наиболее частым показанием к трансплантации печени в США, Австралии, государствах Европы [15, 21, 22].

Наряду с количеством новых случаев инфицирования вирусами гепатитов постоянно увеличивается число пациентов с хронической формой заболевания, в том числе в цирротической стадии, которую через 15–20 лет после инфицирования диагностируют у 10–20% пациентов, а через 20–30 лет — уже у ½. Ежегодно цирротическая стадия развивается у 2–10% пациентов с ХВГВ. Дополнительными факторами, способствующими прогрессии до ЦП, являются злоупотребление алкоголем, коинфекция другими гепатотропными вирусами и ВИЧ, высокая вирусная нагрузка. После первого эпизода декомпенсации 5-летняя выживаемость пациентов с ЦП составляет 14–50% [14, 15, 21, 23, 24, 26, 30, 31].

Вирусное поражение печени — основная причина развития ГЦК, при этом в Японии, США и государствах Западной Европы 75–85% случаев формирования ГЦК связаны с HCV-инфекцией, остальные 15–25% — с HBV-инфекцией, а в странах Азии, Африки, Восточной Европы картина прямо противоположная: 75% приходится на HBV и лишь 25% — на HCV (www.clinicalcareoptions.com). Ежегодная заболеваемость ГЦК при ЦП составляет 3–20%. Одним из негативных прогностических факторов, оказывающих влияние на развитие ГЦК у пациентов, инфицированных HBV и HCV, является коинфекция ВИЧ. У таких пациентов наблюдается более стремительное прогрессирование заболевания печени [8, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 30].

Цель настоящего исследования — оценка состояния проблемы хронических вирусных гепатитов в Санкт-Петербурге, их исходов и прогноз развития ситуации в будущем.

Материал и методы исследования

В исследовании оценивали показатели заболеваемости с данной патологией и летальности среди них в период с 1987 по 2013 г. Использованы архивные статистические данные СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», результаты предыдущих собственных исследований, официальные данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека об инфекционной заболеваемости.

Для дополнительной расшифровки этиологии ХВГ использован иммуногистохимический метод определения антигенов в материале, полученном во время вскрытия умерших больных.

С учетом стадийности развития вирусных гепатитов построены прогностические модели их течения и исходов в хронический процесс, ЦП и ГЦК как в целом, так и по отдельным нозологическим формам. Отдельно оценены особенности течения и исходов коинфекции вирусами гепатитов и ВИЧ. Построение прогностических моделей осуществляли в два этапа: впервые в 2011 г. и повторно в 2014 г. с учетом новых данных, что позволило оценить достоверность ранее сделанных прогнозов.

Статистическую обработку материалов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics version 21 RU. При построении прогностических моделей заболеваемости и летальности использован регрессионный анализ (уравнение кубической регрессии, для выявления статистической значимости этой модели высчитывали коэффициент детерминации R^2). При сравнительной оценке динамики частоты летальных исходов в стационаре и в целом по городу определяли корреляцию Спирмана. Результаты исследования сопоставлены с данными литературы.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно официальным данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заболеваемость ХВГ в Санкт-Петербурге остается стабильно высокой в течение многих лет (см. таблицу).

Как видно из данных, представленных в таблице, в отношении ХВГВ показатели существенно не изменяются, а что касается ХВГС, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости за последние годы. Однако официальная статистика не отвечает на вопрос, каково число пациентов с той и другой патологией, так как в соответствии с приказом Госкомстата регистрируют случаи возникновения инфекций, поэтому больных с сочетанной инфекцией (ХВГВ+ХВГС) регистрируют дважды: как пациентов с ХВГВ

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом и смертность больных с этой патологией в Санкт-Петербурге (по данным Роспотребнадзора)

Заболевание	Число больных, абс./на 100 тыс. населения				Число умерших, абс./на 100 тыс. населения			
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
ХВГ	9504/207,4	9294/202,0	9071/185,1	9261/187,0	167/3,64	144/3,13	79/1,61	86/1,74
ХВГВ	3073/67,07	2974/64,65	3217/65,6	3088/62,3	69/1,51	50/1,09	42/0,86	33/0,67
ХВГС	5571/126,0	5786/135,8	5712/116,6	5949/120,0	28/0,61	24/0,52	17/0,35	23/0,46
Носительство HBsAg	871/19,01	820/17,83	715/14,6	572/11,5	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0

и как пациентов с ХВГС. Выделение же так называемого носительства HBsAg в отдельную графу еще больше искажает истинную заболеваемость. Реально эти случаи следовало бы отнести к ХВГВ, так как под термином «носительство HBsAg» скрывается ХВГВ, в частности в интегративной фазе, либо эти пациенты недообследованы. Для расчёта объема необходимой медикаментозной помощи, а также для прогнозирования числа пациентов с ЦП и ГЦК целесообразно вести учёт числа пациентов с ХВГ, а не случаев возникновения инфекций.

Обсуждая ситуацию с той или иной инфекцией в регионе, нужно учитывать демографические показатели. В Санкт-Петербурге, даже по официальным данным, планомерное уменьшение коренного населения было восполнено в два этапа приезжими из среднеазиатских стран, где структура вирусных гепатитов значительно отличается от таковой на Северо-Западе России (http://petrostat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/petrostat/ru/statistics/Sant_Petersburg/). Это позволяет предположить возможность существенных изменений в структуре ХВГ (вероятнее всего, за счет увеличения числа пациентов с ХВГВ) в ближайшей перспективе.

В исследовании, проведенном нами ранее, предпринята попытка собственными силами выяснить, сколько жителей Санкт-Петербурга больны ХВГ. Проанализирована частота выявления ХВГ у пациентов, госпитализированных в стационар в 2011 г. не по поводу гепатита. Согласно результатам этого исследования, 3% населения города, преимущественно коренного, больны ХВГ [6].

В структуре госпитализированных пациентов больные с вирусными гепатитами составляют 14%, из них у 3% ХВГ выявляют при госпитализации по поводу других заболеваний (рис. 1).

Среди ВИЧ-инфицированных ХВГ отмечается у 43,8% пациентов, т. е. во много раз чаще, чем у неинфицированных ВИЧ.

Поэтому нас интересовала ситуация с ХВГ не только в настоящий момент, но и в обозримом будущем. Анализ данных о госпитализации пациентов с HBV-инфекцией за 25 лет позволил построить перспективную модель развития HBV-инфекции в городе (рис. 1).

Пик госпитализаций больных ХВГВ наблюдался через 10 лет после пика госпитализаций пациентов с *острым гепатитом В* (ОГВ). Увеличение количества летальных исходов отмечено через 5 лет после повышения частоты госпитализаций больных ХВГВ. Расчеты показали, что в ближайшие годы ожидается рост летальности среди больных с данной патологией.

Прогноз относительно заболеваемости, представленный на рис. 1, сделан в 2011 г. В 2014 г. появилась возможность проверить его информативность. На начало 2014 г. прогноз был рассчитан повторно с учетом новых данных, при этом была проанализирована частота летальных исходов ХВГВ. В качестве модели, наиболее точно отражающей реальные данные, было выбрано уравнение кубической регрессии.

На рис. 2 представлен результат сопоставления с помощью программы SPSS для логарифмированного показателя количества летальных исходов. Коэффициент детерминации $R^2=0,965$ при досто-

верности $p<0,001$, что свидетельствует о высокой точности соответствия уравнения регрессии исходным данным. На основе полученных статистических закономерностей были сопоставлены кривые кубической регрессии, отражающие прогноз относительно числа пациентов с ОГВ (выписанных после выздоровления) и числа умерших от ХВГВ (рис. 3).

Пик госпитализаций пациентов с ОГВ пришелся на 1993–1999 гг., а пик летальных исходов ХВГВ — на 2012–2013 гг. (интервал составил 15 лет).

Аналогичные расчеты были проведены в отношении ХВГС. Представленный на рис. 4 прогноз, сделанный в 2011 г., показал, что через 5 лет от начала повышения заболеваемости ХВГС стало увеличиваться количество летальных исходов. Пик заболеваемости пришелся на 1997–2001 гг., прогнозируемая летальность должна значительно возрасти в ближайшие 10 лет (интервал 20 лет).

По данным статистических отчетов СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», случаи летальных исходов от ХВГ в стационаре составили: за 2011 г. — 314, за 2012 г. — 322, за 2013 г. — 276, за 8 мес 2014 г. — 186 случаев. Сопоставление этих цифр с официальными данными Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей

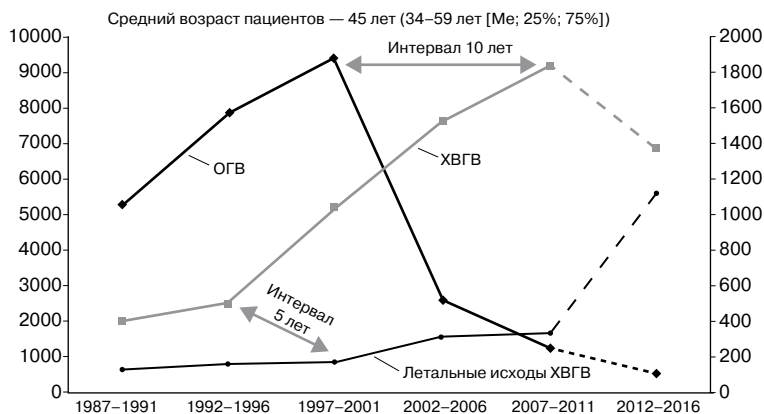


Рис. 1. Динамика числа пациентов с HBV-инфекцией и количества ее летальных исходов в КИБ им. С. П. Боткина (2011 г.; расчет проведен с помощью SPSS и использованием метода линейной регрессии).

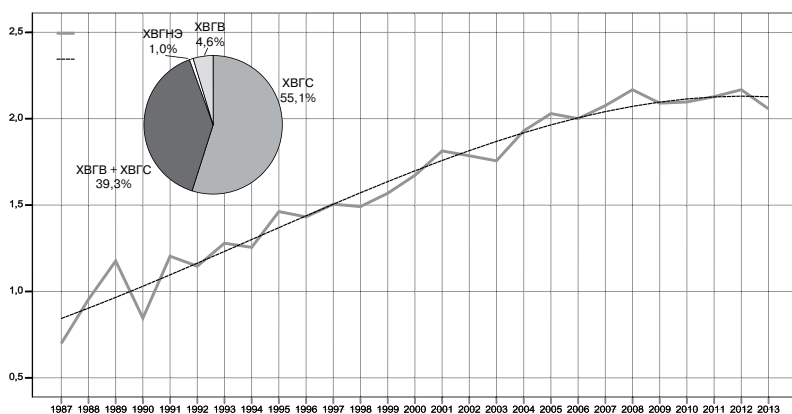


Рис. 2. Прогнозируемое число пациентов, умерших от ХВГВ (расчет проведен с использованием уравнения кубической регрессии).

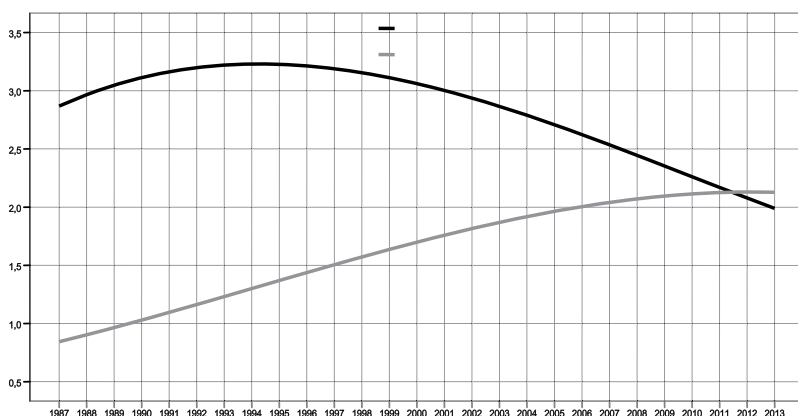


Рис. 3. Прогноз относительно числа пациентов с острым гепатитом В (выписанных после выздоровления) и числа умерших от ХВГВ.

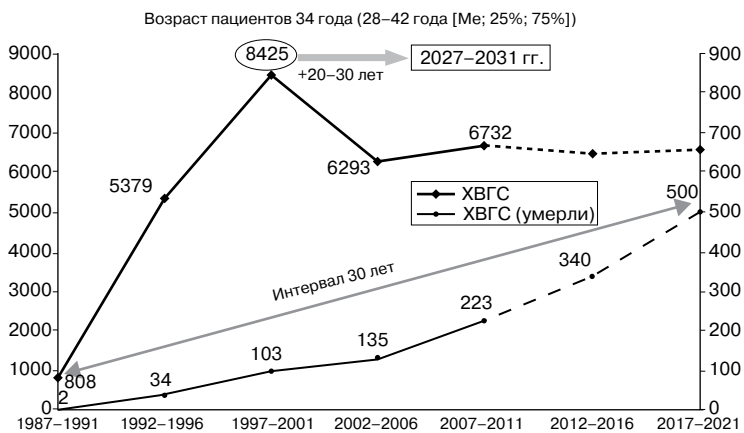


Рис. 4. Динамика числа пациентов с HCV-инфекцией и количества ее летальных исходов в КИБ им. С. П. Боткина (2011 г.; расчет проведен с помощью SPSS и регрессионного анализа).

лей и благополучия человека о случаях летальных исходов от ХВГ, приведенными в табл. 1, показывает, что количество умерших от ХВГ в стационаре больше, чем в целом по городу. Объясняется это расхождением, возможно, тем, что официальная статистика не учитывает случаи цирротической стадии ХВГ, расценивая цирроз печени как отдельное заболевание и причину смерти, а между тем большинство смертей от ХВГ случается именно в цирротическую стадию. Также как отдельная нозология попадает в официальную статистику ГЦК, которая является исходом ХВГ у части пациентов.

Согласно мнению многих исследователей, наличие ВИЧ-инфекции является дополнительным отягощающим фактором прогрессии до ЦП и ГЦК, следовательно, смертность при коинфекции будет выше, чем при моноинфекции ХВГ. Учитывая уже упоминавшуюся высокую частоту сочетания ХВГ и ВИЧ-инфекции, обусловленную общими путями передачи вирусов, было проведено сравнение динамики летальных исходов ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (рис. 5).

Представленные на рис. 5 модели кривых показывают, что при существующей тенденции к снижению смертности при ХВГ можно прогнозировать резкое увеличение количества летальных исходов у пациентов с коинфекцией (ВИЧ-инфекция и ХВГ). Пациенты, умершие от коинфекции, могут не входить в общее число умерших от ХВГ. Это объясняется тем, что причиной смерти многих пациентов, у которых имеется наркотическая и/или алкогольная зависимость, являются не ХВГ, а СПИД-ассоциированные болезни, передозировка наркотиков, несчастные случаи, насильственная смерть, т. е. они не доживают до стадии декомпенсации хронического гепатита.

При анализе этиологической структуры гепатитов у умерших в 2004–2013 гг. установлено следующее: у больных без ВИЧ-инфекции преобладал ХВГВ (от 34,4

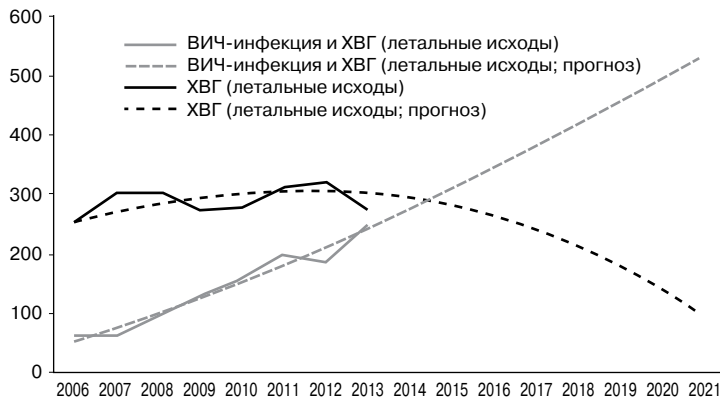


Рис. 5. Динамика количества летальных исходов хронических вирусных гепатитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее.

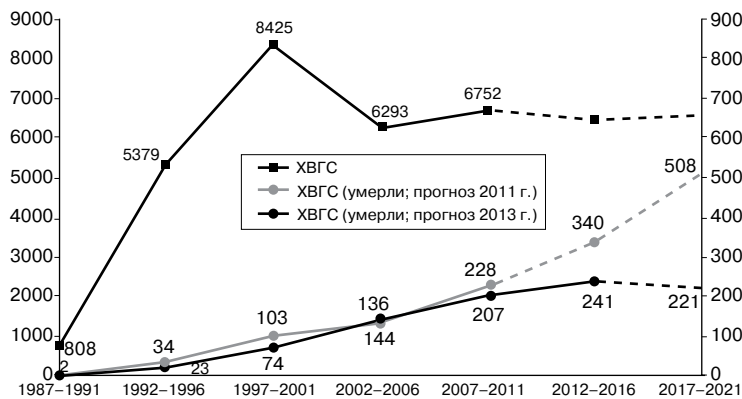


Рис. 6. Динамика числа пациентов с ХВГС и количества их летальных исходов в КИБ им. С. П. Боткина (2014 г.).

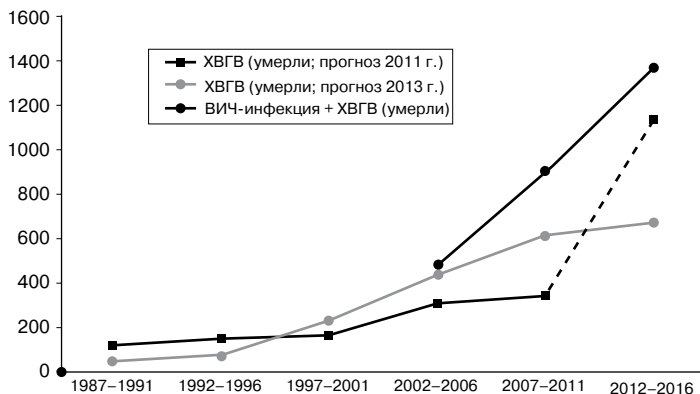


Рис. 7. Летальность при ХВГВ в КИБ им. С. П. Боткина (2014 г.).

до 47,9% в разные годы), ХВГС наблюдался в 3 раза реже (от 10,1 до 17,0%), стабильно большой остается доля неverified гепатита (40,7–55,5%). Среди ВИЧ-инфицированных больных, умерших от ХВГ, в качестве этиологического

фактора преобладал ХВГС (56,5–64,1%), ХВГВ являлся причиной смерти 31,9–43,5% больных, а неverified гепатит отмечен лишь у 0,9–5,6%. Описанное выше, вероятно, связано с тем, что ВИЧ-инфицированные в целом чаще

бывают заражены HCV, чем HBV. Высокий же процент неverified гепатитов у умерших без ВИЧ-инфекции, скорее всего, объясняется поздней обращаемостью больных к врачу, вследствие чего они остаются недообследованными. Это подтверждают данные о том, что 25% умерших от ЦП и 38,3% умерших от ГЦК узнали о наличии у них ХВГ в год смерти.

Построение прогностических моделей летальности при ХВГВ и ХВГС по отдельности, выполненное в 2014 г. (рис. 6 и 7), подтвердило общую картину летальности при ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, представленную на рис. 5.

Увеличение летальности и при ХВГВ, и при ХВГС в случае наличия ВИЧ-инфекции значительно опережает таковое при ее отсутствии и соответствует ранее сделанным прогнозам.

В большинстве случаев летальные исходы ХВГ ассоциированы с цирротической стадией либо ГЦК. При отсутствии противовирусной терапии у большинства пациентов с ХВГ развивается цирротическая стадия, а у части из них — ГЦК через 10–30 лет. Оценка ситуации с ЦП показала, что в последние 10 лет процент патологоанатомических исследований умерших по городу не превышал 50–60. Таким образом, в официальную статистику попадала только часть таких пациентов. Расчетные цифры показывают, что ежегодно около 1600 больных умирают от ЦП.

На рис. 8 представлена динамика летальных исходов ЦП. При сопоставлении результатов вскрытий умерших от ХВГ в СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и умерших от фиброза и ЦП в других медицинских учреждениях Санкт-Петербурга установлена четкая корреляция фактических данных по Санкт-Петербургу с данными по СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (корреляция Спирмана $r=0,956$; $p<0,001$), что позволяет использовать данные стациона-

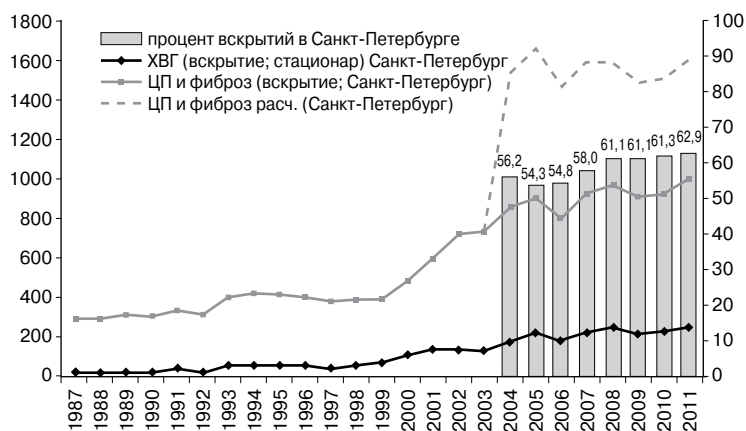


Рис. 8. Динамика количества летальных исходов цирроза печени.

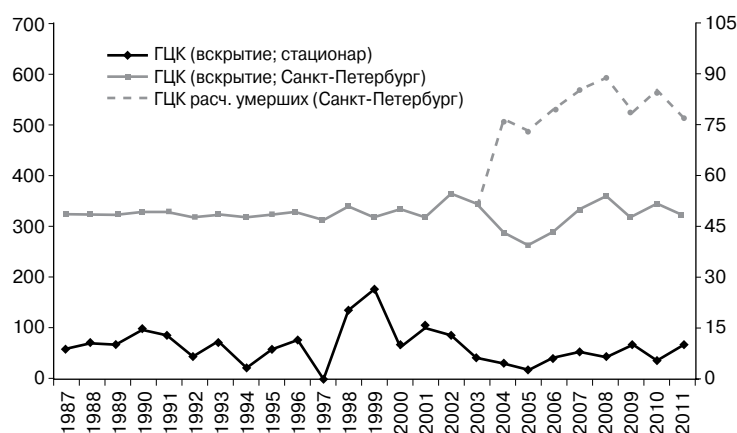


Рис. 9. Динамика количества летальных исходов гепатоцеллюлярной карциномы.

ра для анализа ситуации в городе в целом.

Проанализировав данные за последние 50 лет, мы установили, что летальность при ЦП с 1960 г. в городе выросла в 100 раз (15 случаев в 1960 г. и 1500 — в 2010 г.), во много раз опередив рост населения. Эти расчеты не являются абсолютно верными, так как официальную регистрацию случаев развития ЦП производили не всегда, но отражают общую тенденцию.

Этиологическая структура ХВГ у пациентов, умерших от ЦП, остается стабильной, с доминированием ХВГВ, который имеет более агрессивное течение и закономерно обуславливает максимальное количество летальных исходов. Сложнее оценить роль ХВГС.

В качестве моноинфекции ХВГС реже служит причиной развития ЦП, однако при сочетанном инфицировании, когда, как правило, превалирует репликативная активность HCV, его роль даже может превосходить значение ХВГВ.

Среди умерших от ЦП у 46% наблюдалась алкогольная зависимость. Это позволяет считать ее кофактором развития ЦП, что подтверждают данные литературы [15, 21, 30].

Как было отмечено ранее, основной причиной развития ГЦК является вирусное поражение печени, поэтому увеличение числа больных ХВГ в цирротической стадии приводит к повышению частоты выявления ГЦК и ее летальных исходов [8, 13, 21, 26, 30, 31]. Достоверные данные о коли-

честве летальных исходов ГЦК на уровне города отсутствуют. Нами впервые была предпринята попытка систематизировать эти данные за 25-летний период. Согласно результатам проведенных расчетов, в городе от ГЦК умирают до 600 больных в год (рис. 9).

При анализе данных СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» установлена статистически достоверная корреляция между уровнем злокачественных новообразований печени в Санкт-Петербурге и данными о больных с ГЦК в стационаре [10, 12]. Это позволяет использовать данные стационара как модель для прогнозирования тенденций в Санкт-Петербурге и изучения этиологической структуры ХВГ среди умерших от ГЦК.

Согласно полученным нами данным, за последние десятилетия отмечено двукратное увеличение количества летальных исходов ГЦК (за 1986–1998 гг.— 49 случаев, за 2002–2012 гг.— 91 случай) [12]. Следует учесть, что это данные только по одной больнице.

При сравнении этиологической структуры ГЦК в 1986–1998 гг. и 2002–2012 гг. установлен ряд тенденций, имеющих четкое эпидемиологическое основание, связанное с перераспределением в структуре ХВГ. Отмечается тенденция к уменьшению удельного веса ХВГВ при выраженном увеличении доли HCV-инфекции. Доля сочетанного поражения (HВV- и HCV-инфекция) при ГЦК за сравниваемые периоды времени практически не изменилась. Доля неверифицированных ГЦК заметно уменьшилась, при этом проведение дополнительных, более углубленных исследований может привести к снижению этого показателя практически до нуля.

Среди пациентов, умерших от ГЦК, 38,5% злоупотребляли алкоголем.

У большинства пациентов, умерших от ГЦК, возникшей на фоне ХВГ неустановленной этиологии, при дополнительном иммуногистохимическом исследовании

удается выявить признаки HCV-инфекции. В частности, в работу стационара внедрена практика выявления антигенов гепатотропных вирусов с помощью иммуногистохимического метода. В рамках пилотного исследования, выполненного в 2013 г. в КИБ им. С.П. Боткина, исследовано 58 образцов ткани печени больных неverified ХВГ: в 33 (66,0%) случаях удалось идентифицировать HBV, HCV или их сочетание.

Заключение

В проведенных исследованиях установлено, что не менее 3% населения Санкт-Петербурга больны ХВГ. Среди ВИЧ-инфицированных ХВГ выявляют значительно чаще (у 43,8%).

Естественное течение ХВГ за 10–30 лет после инфицирования проходит ряд стадий — от компенсированной с отсутствием фиброза печени до цирротических изменений и ГЦК. Среди умерших от ХВГ на стадии ЦП и ГЦК также преобладают больные ХВГВ, однако при наличии ВИЧ-инфекции ведущим этиологическим фактором является HCV-инфекция.

Среди больных, умерших от ХВГ, стабильно высокой остается доля неverified гепатитов, что объясняется их поздней обращаемостью к врачу и недостаточно полным обследованием. Так, 25%

умерших от ЦП и 38,3% умерших от ГЦК узнали о наличии у них ХВГ в год смерти. При дополнительном иммуногистохимическом исследовании образцов ткани печени у 66,0% умерших от неverified ХВГ удалось установить его этиологию.

Кофактором развития ЦП и ГЦК является злоупотребление алкоголем: у 46% умерших от ЦП и 38,5% умерших от ГЦК была алкогольная зависимость, что подтверждает данные литературы [15, 21, 30].

Проспективные исследования, выполненные с помощью регрессионного анализа в 2011 г., показали, что через 10 лет после пика госпитализаций пациентов с ОВГВ наблюдался пик госпитализаций по поводу ХВГ, а еще через 5 лет — увеличение частоты летальных исходов. При ХГС также через 5 лет после пика госпитализаций в связи с ХГС отмечено повышение летальности. На первый взгляд, на основании этих данных можно прогнозировать повышение летальности при ХГВ и ХГС в ближайшие годы. Однако при повторном анализе, проведенном в 2014 г., установлено, что при ХГС не наблюдается значительного повышения летальности, а летальность при ХГВ даже снижается. Это объясняется высокой частотой встречаемости сочетанной инфекции (ХВГ и ВИЧ-инфекция), смертность при которой значительно возросла в последние

годы и будет продолжать увеличиваться. Причиной смерти таких больных являются сопутствующие заболевания или стадия СПИДа, многие больные не доживают до декомпенсации ХВГ.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что в ближайшей перспективе наиболее актуальной будет проблема сочетанной инфекции (ХВГ и ВИЧ-инфекция), при которой летальность будет неуклонно расти. Вместе с тем заболеваемость ХГС и смертность при ХГС без ВИЧ-инфекции также остаются высокими и не имеют тенденции к снижению. Это обуславливает необходимость на государственном уровне принимать меры как для предотвращения новых случаев инфицирования вирусами гепатитов, так и для снижения риска смерти больных ХВГ. Если для решения первой проблемы необходимы грамотная реализация плановой вакцинации от HBV и санитарно-просветительная работа среди населения, то для решения второй потребуются обследование всех слоев населения с целью обнаружения маркеров вирусных гепатитов для своевременного выявления больных ХВГ и широкое внедрение противовирусной терапии в клиническую практику, что позволит предотвратить прогрессию заболевания до ЦП, ГЦК и летального исхода.

Список литературы

1. *Виноградова Е. Н.* Вирусные гепатиты В и С (проблемы диагностики и терапии): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1997. 38 с.
2. Государственный доклад о «Санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2011 году». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011. 431 с.
3. *Ивашкин В. Т., Герман Е. Н., Маевская М. В.* Скрытая инфекция вирусом гепатита В. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2008; 2: 4-11.
4. *Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В., Соколова И. А., Герман Е. Н., Бундина М. В.* Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2009; 1:4-15.
5. *Карев В. Е., Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Яковлев А. А.* Связь хронического вирусного гепатита и гепатоцеллюлярного рака. Вопр онкол 2000; 4:427-32.
6. *Комарова А. Я., Яковлев А. А.* Распространенность хронических вирусных гепатитов среди населения Санкт-Петербурга (по результатам обследования пациентов, госпитализированных в 2011 г. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина). Клин перспект гастроэнтерол, гепатол 2012; 5:34-40.
7. *Комарова Д. В., Карев В. Е., Яковлев А. А., Куликова Н. А.* Частота и причины летальных исходов от вирусных гепатитов. Эпидемиол и инфекц бол 1999; 6: 28-33.
8. *Кучерявый Ю. А., Стукова Н. Ю., Ахтаева Н. Л.* Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи. Клин перспект гастроэнтерол, гепатол 2012; 5:3-11.
9. *Майер К. П.* Гепатит и последствия гепатита: Практ руководство: Пер с нем. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2004. 720 с.
10. *Мерабишвили В. М.* Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011-2012 годы). Популяционный раковый регистр, том 18. СПб; 2013.
11. *Рахманова А. Г., ред.* Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: Руководство для врачей. СПб.: Спецлит; 2006. 413 с.
12. *Яковлев А. А., Комарова А. Я., Мусатов В. Б., Федуняк И. П.* и др. Современные тенденции изменений этиологической структуры и клинико-лабораторной характеристики гепатоцеллюлярной карциномы. Эпидемиол и инфекц бол 2013; 6:21-6.
13. *Ярошенко Е. Б., Бурневич Э. З., Мойсюк Я. Г.* Роль вирусных гепатитов в раз-

витии гепатоцеллюлярной карциномы. *Практ онкол* 2008; 4:189-93.

14. *Alazawi W., Cunningham M., Derden J., Foster G.R.* Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:344-55.

15. *Chen S.L., Morgan T.R.* The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3(2):47-52.

16. *Galbraith J.W.* et al. Opt-Out HCV screening in ED: high rates of HCVAb+ individuals identified. AASLD 2013. Abstract LB-6.

17. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN factsheet 2008. <http://globocan.iarc.fr> (Accessed 11 January 2013)

18. *Karev V.E., Yakovlev A.A.* Chronic viral hepatitis B and C in the etiology of hepatocellular carcinoma — I International Congress of Pathology, Madeira, May-April 2000. *Patologia* 2000; 38(2): M47.

19. *Lacombe K., Rockstroh J.* HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012; 61(Suppl. 1):i47-i58.

20. *Lemoine M., Nayagam S., Thursz M.* Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies. *Future Virol* 2013; 8(4):371-80.

21. *Leone N., Rizzeto M.* Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minevra Gastroenterol Dietol* 2005; 51(1):31-46.

22. *Ly K.N., Xing J., Klevens R.M., Jiles R.B., Ward J.W., Holmberg S.D.* The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012; 4:271-9.

23. *Peng C.-Y., Chien R.-N., Liaw Y.-F.* Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012; 57: 442-50.

24. *Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P.* The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol* 2006; 45:529-38.

25. *Pineda J.A., Romero-Gomez M., Diaz-Garcia F., Giron-Gonzalez J.A., Montero J.L., Torre-Cisneros J.* et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41:779-89.

26. *Sim M., Cheng W., Dore G., Beers K.* Signs and symptoms of chronic viral hepatitis. HIV, viral hepatitis and STIs: a guide for primary care. www.ashm.org.au/...viral_hepatitis.../hiv-viral.pdf

27. WHO. Hepatitis B. www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf (Accessed 11 January 2013).

28. *Wong J.B., McQuillan G.M., McHutchison J.G., Poynard T.* Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Publ Health* 2000; 90:1562-9.

29. *Yakovlev A., Vinogradova E., Zacharova N.* et al. Detection of DNA and RNA in liver biopsy samples in patients with chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl. 1):226.

30. *Yim H.J., Lok A.S-F.* Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. 2006; 43(2, Suppl.1):173-81.

31. *Zalesak M., Francis K., Gedeon A., Gillis J., Hvidsten K., Kidder P., Li H., Martyn D., Orne L., Smith A., Kwong A.* Current and future disease progression of the chronic HCV population in the United States. *PLOS one*. May 2013; vol. 8, issue 5, e63959. www.plosone.org

Первый опыт применения препарата «Myrcludex B» при хроническом гепатите D

(Предварительные результаты)

П. О. Богомолов¹, Н. В. Воронкова¹, А. О. Буеверов², М. В. Мациевич¹,
А. Alexandrov¹, Н. Wedemeyer¹

¹ ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России,

³ MYR GmbH, Bad Homburg, Germany,

⁴ Hannover Medical School, Hannover, Germany

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Воронкова Наталья Васильевна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист гепатологического отделения КДО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Контактная информация: dr.voronkova@gmail.com

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова»

Мациевич Мария Владиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отд. гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Контактная информация: macievich@gmail.com

Alexander Alexandrov — Medical Director / COO MYR GmbH. Weinbergsweg 66. D-613448. Bad Homburg, Germany.

Contact information: alexandrov@myr-pharma.com

Heiner Wedemeyer — Dep. of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medical School of Hannover, Germany.

Contact information: wedemeyer.heiner@mh-hannover.de

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность препарата «Myrcludex B» у больных хроническим гепатитом D в качестве предварительной терапии или в комбинации с пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ (пегИФН- $\alpha 2a$).

Материал и методы. В исследование включено 24 пациента в возрасте от 23 до 55 лет, по 8 пациентов в каждой группе, из них 18 мужчин и 6 женщин. Все группы при скринировании были сопоставимы по возрасту, показателям активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), уровню HBsAg и HDV РНК, гистологической активности и выраженности фиброза печени.

Пациенты разделены на 3 группы. **1-я группа** получала Myrcludex B по 2 мг в сутки подкожно в течение 24 нед, далее — пегИФН- $\alpha 2a$ по 180 мкг в неделю в течение 48 нед; **2-я группа** получала Myrcludex B по 2 мг в сутки подкожно + пегИФН- $\alpha 2a$ по 180 мкг в неделю в течение 24 нед, далее — пегИФН- $\alpha 2a$ по 180 мкг в неделю в течение 24 нед; **3-я группа** получала монотерапию пегИФН- $\alpha 2a$ по 180 мкг в неделю в течение 48 нед.

Результаты. Через 12 нед противовирусной терапии неопределяемый уровень HDV РНК был достигнут у 3 больных 1-й группы, у 2–2-й группы и у 1–3-й группы. Через 24 нед лечения число больных с отрицательным результатом ПЦР выровнялось и составило по 3 человека в каждой группе. В 3-й группе отмечена значимая зависимость частоты вирусологического ответа (неопределяемый уровень HDV РНК) от количества HBsAg перед началом лечения ($r=0,9$, $p=0,002$). В 1-й группе (монотерапия Myrcludex B) получены достоверные различия между уровнем активности АлАТ до начала лечения и через 24 нед терапии ($p=0,017$), тогда как в других группах такой зависимости не выявлено.

Выводы. Myrcludex B способен подавлять репликацию HDV в режиме монотерапии, независимо от снижения сывороточного уровня HBsAg. Клинически значимые нежелательные эффекты при применении Myrcludex B не выявлены.

Ключевые слова: хронический гепатит D, Myrcludex B, лечение.

The first experience of application of Myrcludex B at chronic hepatitis D (the pilot study)

P. O. Bogomolov, N. V. Voronkova, A. O. Buyeverov, M. V. Matsievich, A. Alexandrov, H. Wedemeyer

Aim of investigation. To study efficacy and safety of Myrcludex B at chronic hepatitis D as preliminary therapy or in combination with pegylated interferon $\alpha 2a$ (PEG-IFN- $\alpha 2a$).

Material and methods. Overall 24 patients, 18 men and 6 women aged 23 to 55 years, 8 patients per group, were included in original study. All groups at screening stage were comparable by age, level of *alanine transaminase* (ALT), level of HBsAg and HDV RNA, histological activity and severity of liver fibrosis.

Patients were divided into 3 groups. The 1st group received Myrcludex B 2 mg per day subcutaneously for 24 wks, followed by PEG-IFN- $\alpha 2a$ 180 mkg per week for 48 wks; 2nd group received Myrcludex B 2 mg per day subcutaneously + PEG-IFN- $\alpha 2a$ 180 mkg per week for 24 wks, followed by PEG-IFN- $\alpha 2a$ 180 mkg per week for 24 wks; 3rd group received PEG-IFN- $\alpha 2a$ monotherapy in a weekly dose of 180 mkg for 48 wks.

Results. In 12 wks of antiviral therapy HDV RNA became undetectable in 3 patients of the 1-st group, in 2 patients of the 2nd group and in 1 of the 3rd group. In 24 wks of treatment the number of patients with negative PCR equalized i.e. 3 patients in each group. In the 3-rd group significant relation of virologic response rate (non-detectable HDV RNA) to HBsAg pre-treatment level ($r=0,9$, $p=0,002$) was marked. In the 1-st group (Myrcludex B monotherapy) significant differences between activity of ALT prior to treatment and in 24 wks of therapy ($p=0.017$) whereas in other groups no such relation was revealed.

Conclusions. Myrcludex B monotherapy is capable to suppress HDV replication, irrespective of decrease of serum HBsAg. No clinically significant adverse effects at Myrcludex B treatment were revealed.

Key words: chronic hepatitis D, Myrcludex B, treatment.

Хронический гепатит D (ХГД) — заболевание печени с наиболее серьезным прогнозом, по сравнению с другими хроническими вирусными гепатитами. У 50–70% пациентов, страдающих ХГД, цирроз печени развивается в течение 5–10 лет, что примерно в 3 раза чаще, чем при инфекции другими гепатотропными вирусами [1, 4, 7, 8]. Течение цирроза печени в исходе ХГД отличается большей агрессивностью, значительно чаще и быстрее приводящее к декомпенсации, формированию гепатоцеллюлярной карциномы и в конечном итоге к летальному исходу. Серьезность прогноза пациентов с ХГД определяет актуальность поиска эффективных противовирусных препаратов, позволяющих предотвратить развитие заболевания по неблагоприятному сценарию [10, 12, 14].

Известно, что вирус гепатита D (HDV), являясь вирусом-сателлитом, не синтезирует сам

внешнюю оболочку и использует в качестве нее HBsAg вируса гепатита B (HBV). После проникновения HDV в клетку запускается каскад процессов, связанных с репликацией последнего и происходящих уже без участия HBV. Отсутствие активного участия HBV в репликативном цикле HDV объясняет неэффективность аналогов нуклеозидов(-тидов) при ХГД [9, 10, 13], тогда как общий механизм проникновения в гепатоцит определяет возможность одновременного воздействия на оба вируса.

На сегодняшний день единственной группой препаратов, рекомендованных для лечения больных ХГД, являются рекомбинантные интерфероны α (ИФН- α), в первую очередь пегилированные (пегИФН- α) [2, 4, 5, 9, 12]. Однако вероятность стойкой элиминации HDV невысока, составляя в среднем 20–25%, при этом гарантированный долгосрочный ответ может быть констатирован в случае сероконверсии или сероклиренса HBsAg.

Неудовлетворенность результатами существующих схем противовирусной терапии послужила основанием для поиска принципиально новых препаратов, первым из которых стал Myrcludex B — блокатор проникновения HBV и HDV в гепатоцит [4].

В 2014 г. инициировано «Открытое рандомизированное клиническое исследование ежедневного применения препарата «Myrcludex B» в комбинации с пегилированным интерфероном альфа-2а (пегИФН- $\alpha 2a$) у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом B с дельта агентом», которое продолжается в настоящее время. Данное исследование представляет собой первый опыт лечения больных ХГД препаратом «Myrcludex B» в мире.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности Myrcludex B у пациентов с хроническим гепатитом D в качестве предварительной терапии или в комбинации с пегИФН- $\alpha 2a$.

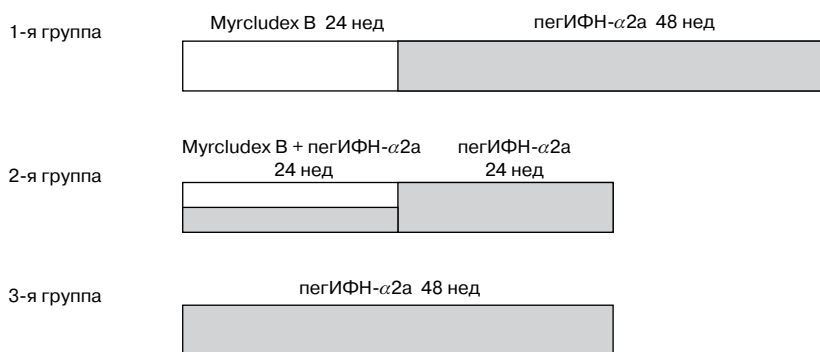


Рис. 1. Схема проведения противовирусного лечения больных ХГД, начатого в феврале 2014 г. и продолжающегося по настоящее время.

Основные критерии включения больных в исследование:

- возраст пациентов от 18 до 65 лет включительно;
- доказанная длительность заболевания ХГД не менее 6 мес;
- уровень активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) $\geq 1,5$ верхней границы нормы (ВГН) и $\leq 6 \times$ ВГН.

Дизайн исследования

1-я группа: Myrcludex B по 2 мг в сутки подкожно в течение 24 нед, далее — пегИФН-α2а 180 мкг в неделю в течение 48 нед.

2-я группа: Myrcludex B по 2 мг в сутки подкожно + пегИФН-α2а 180 мкг в неделю в течение 24 нед, далее — пегИФН-α2а 180 мкг в неделю в течение 24 нед.

3-я группа: монотерапия пегИФН-α2а 180 мкг в неделю в течение 48 нед.

Материал и методы исследования

В исследование включено 24 пациента (18 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 23 до 55 лет, по 8 человек в каждой группе. Все группы при скринировании были

сопоставимы по возрасту, активности АлАТ, уровню HBsAg и HDV РНК, гистологической активности и выраженности фиброза (табл. 1).

Динамический контроль включал общий и биохимический анализы крови каждые 4 нед, количественное определение HBsAg и HDV РНК каждые 12 нед.

Промежуточные результаты исследования

Через 12 нед противовирусной терапии неопределяемый уровень HDV РНК был достигнут у 4 пациентов 1-й группы, у 3 – 2-й группы и у 5 – 3-й группы. Через 24 нед лечения число больных с отрицательным результатом ПЦР выровнялось и составило по 5 человек в каждой группе. Распределение пациентов по динамике уровня HDV РНК, выраженное в Ig, представлено в табл. 2.

При анализе факторов, влияющих на эффективность терапии, в 3-й группе была отмечена значимая зависимость частоты вирусологического ответа (неопределяемый уровень HDV РНК) от количества HBsAg перед началом лечения ($r=0,9$, $p=0,002$), тогда как в дру-

Таблица 1. Исходные биохимические, вирусологические и гистологические показатели больных ХГД

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	В целом
Возраст, годы	38,12±10,1	32,88±4,8	41,13±10,9	37,37±6,64
АлАТ, МЕ/л	90,5±60,9	79,38±37,0	86,0±25,0	85,3±30,53
HBsAg колич., lg	4,66±0,37	4,8±0,24	4,28±0,91	4,59±0,41
HDV РНК колич., lg	5,66±0,89	6,18±0,36	6,21±0,6	6,01±0,55
ИГА, баллы	8,75±1,5	8,13±2,6	8,5±3,1	8,45±2,41
ИФ по Ishak, баллы	2,5±2,0	1,75±1,03	2,25±1,7	2,16±1,58

Примечание. ИГА — индекс гистологической активности, ИФ — индекс фиброза

Таблица 2. Распределение больных ХГД по динамике снижения уровня HDV РНК (lg) через 12 и 24 нед лечения

Группа больных	Длительность терапии							
	HDV РНК не обнаружена	12 нед			24 нед			
		>2 lg	1–2 lg	<1 lg	HDV РНК не обнаружена	>2 lg	1–2 lg	<1 lg
1-я	4	0	3	1	5	1	1	1
2-я	3	0	1	3	5	0	1	0
3-я	5	2	1	0	5	2	1	0

Таблица 3. Динамика уровня HBsAg у больных ХГД в первые 24 нед лечения

Группа больных	HBsAg количественное (lg)		
	До лечения	Через 12 нед	Через 24 нед
1-я	3,89	3,96	3,95
2-я	4,23	4,4	4,16
3-я	3,95	3,71	3,85

Таблица 4. Средние показатели активности АлАТ у больных ХГД до лечения и через 24 нед терапии

Группа больных	АлАТ, МЕ/л		р
	До ПВТ	Через 24 нед	
1-я	90,5	40,88	0,017
2-я	79,85	83,14	0,86
3-я	86,0	84,63	0,95

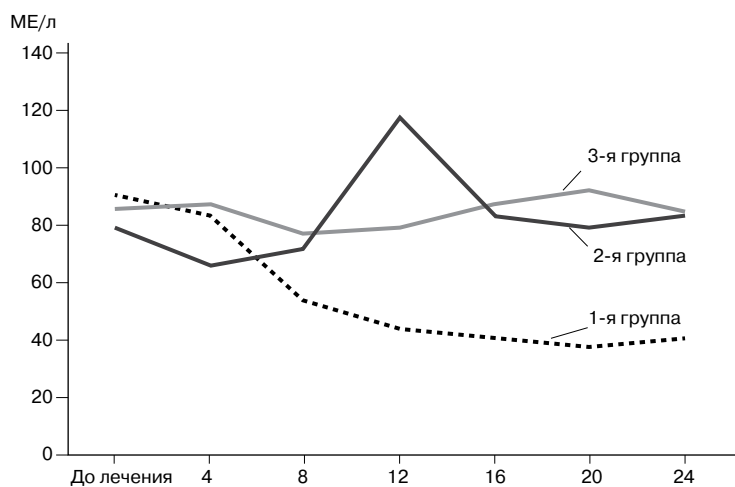


Рис. 2. Динамика активности АлАТ в первые 24 нед лечения

Таблица 6. Частота развития нежелательных явлений у больных ХГД в первые 24 нед лечения

Нежелательные явления	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Гриппоподобный синдром	0	6	5
Головная боль	1	3	3
Общая слабость	0	3	4
Раздражительность	0	2	3
Снижение массы тела	0	1	2
Кожная сыпь	0	1 (пациент выбыл из исследования)	0
Лейко-, нейтропения	1	7	7
Тромбоцитопения	0	5	4

гих группах такой зависимости не выявлено.

При исследовании динамики уровня HBsAg через 12 и 24 нед терапии не получено значимых различий, по сравнению с исходными данными, ни в одной из исследуемых групп (табл. 3).

При оценке динамики активности АлАТ пациентов 1-й группы (монотерапия Myrcludex B) получены достоверные различия между уровнем активности АлАТ до начала и через 24 нед терапии, тогда как в группах с применением пегИФН- α подобные изменения не зарегистрированы (табл. 4 и рис. 2).

Перечень нежелательных явлений представлен в табл. 6. Один пациент выбыл из исследования в связи с первичной манифестацией и прогрессированием кожных изменений.

Обсуждение результатов исследования

Известно, что в процессе сборки нуклеокапсида HBV образуются три оболочечных протеина: большой (L), средний (M) и малый (S). Все эти белки кодируются единой открытой рамкой считывания и содержат S-домен, необходимый для прикрепления вируса к клеточной мембране. В структуре M-белка присутствует также N-терминальный гидрофильный участок, состоящий из 55 аминокислотных остатков (preS2), а у L-белка дополнительно имеется цепь из 107, 117 или 118 аминокислот (preS1). Длина последней зависит от генотипа HBV.

Установлено, что preS1 домен L-протеина, содержащий миристоильный остаток, играет важную роль в реализации патогенных свойств HBV и HDV, участвуя в прикреплении вируса к мембране гепатоцита посредством связывания со специфическим рецептором. J. Petersen и соавт. показали, что инфекция гепаднавирсами может подавляться путем подкожного введения липо-

пептидов, полученных из оболочечных белков HBV [6].

A. Schieck и соавт. [11] установили, что гепатотропность HBV обусловлена специфическим связыванием миристоилированного N-терминального preS1-домена L-белка HBV с неидентифицированным специфическим рецептором на мембране гепатоцита. Этот же домен необходим для входа в гепатоцит HDV [1]. P. J. Chen и соавт. выдвинули на роль упомянутого рецептора *пептид-контранспортер тауроcholата натрия* (NTCP) на основании идентификации в последнем участка протяженностью 10 аминокислот, непосредственно взаимодействующего с preS1 [3].

Myrcludex B представляет собой препарат, селективно блокирующий соответствующий рецептор, и тем самым — транслокацию HBV и HDV в гепатоцит. Предполагается, что Myrcludex B препятствует инфицированию гепатоцитов, что должно привести к снижению репликации HDV с последующим полным ее истощением. В первой фазе клинических исследований были продемонстрированы обнадеживающие результаты [11].

В настоящем исследовании небольшое количество пациен-

тов в группах и продолжающийся период наблюдения не позволяют сделать окончательные выводы о месте препарата «Myrcludex B» в лечении больных ХГД. Как видно из табл. 1, исходно группы по вирусологическим, биохимическим и гистологическим параметрам не различались. В качестве ключевых конечных точек исследования, исходя из механизма действия препарата, рассматривались элиминация HBsAg и HDV РНК. Интересно, что если значимой динамики сывороточной концентрации HBsAg не наблюдалось ни в одной из групп больных, то элиминация сывороточной HDV РНК через 24 нед отмечена у 5 пациентов в каждой группе. Следовательно, можно предположить наличие независимого механизма влияния препарата «Myrcludex B» на репликативный цикл HDV. Нельзя исключить возможность отсроченной элиминации HBsAg, что будет подтверждено или опровергнуто в процессе наблюдения за пациентами.

Следует также отметить, что активность АлАТ в 1-й группе, снизившись до верхней границы нормы, продолжала оставаться на этом уровне в течение последующего лечения, в то время как во 2-й и 3-й группах она оставалась

повышенной. Возможно, это объясняется иммунным лизисом инфицированных гепатоцитов под воздействием интерферона- α .

Оценивая переносимость препаратов, можно отметить практически полное отсутствие побочных эффектов у пациентов 1-й группы, получавших Myrcludex B в качестве монопрепарата. Спектр нежелательных явлений у пациентов 2-й и 3-й групп соответствовал ожидаемым при применении пегИФН- α .

Таким образом, Myrcludex B может рассматриваться в качестве перспективного препарата для лечения больных ХГД, способного подавлять репликацию HDV при назначении как в виде монотерапии, так и в комбинации с пегИФН- α . По окончании периода наблюдения станет понятно, насколько стойким окажется достигнутый вирусологический ответ в группах. Кроме того, на основании накопленных данных по терапии пегИФН- α можно предполагать, что у некоторых пациентов вероятен отсроченный ответ на лечение. В любом случае, оптимальный режим назначения, продолжительность курса и комбинация с другими препаратами подлежат уточнению в процессе развернутых клинических исследований.

Список литературы

1. Abbas Z., Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: a review // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 5. — P. 666–675.
2. Abbas Z., Memon M. S., Mithani H. et al. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience // Antivir. Ther. — 2014. — Vol. 19. — P. 463–468.
3. Chen P. J., Wu T. C. One step closer to an experimental infection system for Hepatitis B Virus? The identification of sodium taurocholate cotransporting peptide as a viral receptor // Cell Biosci. — 2013. — Vol. 3. — P. 2.
4. Ciancio A., Rizzetto M. Chronic hepatitis D at a standstill: where do we go from here? // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 11. — P. 68–71.
5. Heller T., Rotman Y., Koh C. et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 40. — P. 93–104.
6. Petersen J., Dandri M., Mier W. et al. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. // Nat. Biotechnol. — 2008. — Vol. 26. — P. 335–341.
7. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses // Top Antivir. Med. — 2014. — Vol. — 21. — P. 157–163.
8. Rakhmanova A. G., Iakovlev A. A., Tsinzerling V. A. Chronic viral hepatitis in St. Petersburg // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. — 2013. — Vol. 2. — P. 44–50.
9. Rizzetto M. Current management of delta hepatitis // Liver Int. — 2013. — Vol. 33. — Suppl. 1. — P. 195–197.
10. Scaglione S. J., Lok A. S. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142. — P. 1360–1368.
11. Schieck A., Schulze A., Gähler C. et al. Hepatitis B virus hepatotropism is mediated by specific receptor recognition in the liver and not restricted to susceptible hosts // Hepatology. — 2013. — Vol. 58. — P. 43–53.
12. Uhl P., Fricker G., Haberkorn U., Mier W. Current status in the therapy of liver diseases // Int. J. Mol. Sci. — 2014. — Vol. 15. — P. 7500–7512.
13. Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes // Gastroenterology. — 2014. — Vol. 147. — P. 48–64.
14. Viganò M., Invernizzi F., Lampertico P. Optimal therapy of chronic hepatitis B: how do I treat my HBeAg-negative patients? // Liver Int. — 2015. — Vol. 35. — Suppl 1. — P. 107–113.

Старые и новые патогенетические концепции синдрома раздраженного кишечника: вместо или вместе?

А. О. Буеверов, П. О. Богомолов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России
ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова»

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Цель обзора. Охарактеризовать основные теории патогенеза *синдрома раздраженного кишечника* (СРК).

Основные положения. Несмотря на длительную историю изучения, единая концепция патогенеза СРК по сей день отсутствует, что во многом объясняет разнообразие терапевтических подходов, в большинстве случаев определяющихся ведущим клиническим симптомом. В качестве хронологически более старых, но вместе с тем проверенных временем гипотез рассматриваются висцеральная гиперчувствительность, нарушения кишечной моторики и дисфункция центральной регуляции. Однако в течение 10–15 лет постепенно накапливаются данные о возможных органических причинах развития СРК, в частности, постинфекционного воспаления. Уточнению значения воспаления, в том числе иммунного, в последние годы посвящены многочисленные исследования. Не меньшее количество работ оценивают роль изменений кишечной микрофлоры. Определенную роль, по-видимому, играют генетический полиморфизм нейротрансмиттеров, особенности синтеза желчных кислот и функционирования энтероэндокринных клеток. У некоторых пациентов на первое место выступают диетические факторы, такие как плохо абсорбируемые углеводы и глютен. При анализе многочисленных теорий патогенеза СРК, как традиционных, так и появившихся относительно недавно, складывается картина дополнения одних концепций другими.

Заключение. Многообразие патогенетических механизмов СРК определяет полиморфную клиническую картину болезни и, соответственно, дифференцированные способы лечения больных с этой патологией.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, постинфекционное воспаление, кишечная микрофлора.

Old and new pathogenic concepts of irritable bowel syndrome: instead of or together?

A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov

The aim of review. To characterize basic theories of pathogenesis of *irritable bowel syndrome* (IBS).

Summary. Despite of long history of studying, there is still no uniform concept of pathogenesis of IBS, that explains variety of therapeutic approaches, that is in most cases symptom-oriented. Intestinal motility disorders, visceral hypersensitivity and dysfunction of central regulation are chronologically old, but time-proved hypotheses. However, within 10–15 years data on the possible organic cases of IBS development, in particular, postinfectious inflammation are collected gradually. Numerous studies in the last years are

devoted to the value of inflammation, including immune. No less number of publications estimate the role of intestinal microflora changes. Genetic polymorphism of neurotransmitters, features of bile acid synthesis and enteroendocrine cells function apparently also play a role. In some cases dietary factors, such as poorly absorbed carbohydrates and gluten are foremost. At the analysis of numerous theories of IBS pathogenesis, both traditional and recent concepts augment each other.

Conclusion. The variety of pathogenic mechanisms of IBS determine polymorphic clinical presentation and, respectively, the differentiated treatment approaches.

Key words: irritable bowel syndrome, pathogenesis, postinfectious inflammation, intestinal microflora.



Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой очень широко распространенное — до 15–20% в общей популяции — функциональное расстройство, манифестирующееся рецидивирующей абдоминальной болью в сочетании с изменением частоты стула и консистенции кала [6, 9, 32]. «Летопись» изучения СРК ведется еще с XIX века, когда это страдание описывалось терминами «слизистый колит», «спастический колит», «невроз кишечника». Собственно термин «синдром раздраженного кишечника» был предложен De Lor в 1967 г. Несмотря на столь длительную историю, единая концепция патогенеза этого заболевания по сей день отсутствует, что во многом объясняет разнообразие терапевтических подходов, в большинстве случаев определяющих ведущим клиническим симптомом.

Согласно Римскому консенсусу 2006 г., диагноз СРК может быть установлен при наличии боли в животе или абдоминального дискомфорта в течение 3 дней каждого месяца за последние 3 месяца в сочетании с двумя из следующих 3 признаков: 1) боль купируется после акта дефекации и/или 2) ассоциируется с изменением частоты стула, и/или 3) ассоциируется с изменением формы кала. В качестве ключевых патогенетических звеньев СРК традиционно рассматриваются изменения моторики, висцеральная гиперчувствительность и нарушение центральной регуляции функционирования толстой кишки. Вместе с тем относительно недавно появились

новые теории, позиционирующие такие факторы, как патологический иммунный ответ, воспаление, изменения состава микрофлоры, особенности питания и функционирования энтероэндокринных клеток. Более того, в последние годы прогрессивно нарастает число доказательств наличия органической кишечной патологии у пациентов, соответствующих Римским критериям СРК, что может служить аргументом в пользу пересмотра его определения [2, 6, 13, 19, 24, 29, 32, 39, 40, 42].

«Классические» концепции

Висцеральная гиперчувствительность

Согласно общепринятой и имеющей серьезную доказательную базу концепции, СРК характеризуется висцеральной гиперчувствительностью, обуславливающей абдоминальную боль или дискомфорт, а также играющей определенную роль в генезе моторных нарушений [18]. Хорошо известны опыты с раздуванием прямокишечного баллона, вызывающие болевые ощущения у пациентов с СРК при существенно меньшем давлении по сравнению со здоровыми лицами [4]. Наряду с гиперчувствительностью толстой кишки, сходные изменения обнаружены в пищеводе, желудке и тонкой кишке, при этом наблюдалась корреляция со стрессом и приемом пищи. Висцеральная гиперчувствительность рассматривается как сложный патофизиологический феномен с центральными и периферически-

ми звеньями, в генезе которого принимают участие как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды [25, 58].

Нарушения моторики

Моторика толстой кишки у здорового человека в основном представлена непропульсивными спорадическими сокращениями, в то время как пассаж содержимого кишечника обеспечивается высокоамплитудными пропульсивными сокращениями (high-amplitude propagated contractions, HAPCs) [13]. Повышенная частота HAPCs у больных диарейным вариантом СРК предложена в качестве объяснения причины развития диареи на фоне соответствующей предрасположенности. Хотя кишечный транзит, как правило, ускорен при диарейном варианте и замедлен при констипационном, линейной зависимости здесь не наблюдается [16]. Так, ощущение неполного опорожнения кишечника может присутствовать у обеих категорий больных, что часто связано с диссинергией тазовых мышц.

Дисфункция центральной регуляции

Нарушение функционирования регуляторной оси «мозг–кишечник» представляет собой патогенетическую концепцию СРК, основанную на убедительных доказательствах. На чувствительность кишечной стенки к раздражителям влияют как когнитивный и эмоциональный статус, так и факторы окружающей среды [5].

Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) — ключевой медиатор стрессорного ответа в оси «мозг–кишечник». Внутривенное введение КРГ повышает моторную активность толстой кишки, в то время как антагонист КРГ блокирует стресс-индуцированное усиление моторики, снижает висцеральную чувствительность, а также улучшает настроение [22].

В ряде исследований продемонстрировано функционирование оси «мозг–кишечник» с использованием визуализирующих методик. Так, Т. Hamaguchi и соавт. установили, что растяжение нисходящего отдела толстой кишки вызывает активацию областей мозга, ответственных за распознавание боли и эмоции [27]. В другом исследовании установлена активация определенных отделов мозга в ответ на раздувание баллона в прямой кишке [35]. Наконец, выявлены различия в возбуждении церебральных участков у здоровых лиц и пациентов с СРК на фоне ректальной болевой стимуляции [38].

Новые гипотезы

Генетические факторы

Постепенно накапливаются доказательства роли генетической предрасположенности в генезе СРК. Так, исследование, выполненное в Норвегии, продемонстрировало конкордантность по частоте развития СРК у гомозиготных близнецов, статистически значимо отличающуюся от таковой у гетерозиготных [9]. В качестве кандидатов на роль в патогенезе СРК рассматривается около 60 генов [47]. Следует заметить, что исследования наследственной предрасположенности нередко демонстрируют противоречивые результаты. Это может быть связано с разными вариантами СРК у включенных в исследование пациентов, с особенностями формирования контрольной группы, с использованием разных диагностических методов.

Вместе с тем, роль генетических факторов в качестве предрасполагающих к развитию СРК несомненна. Наибольшее внимание уделяется генам, кодирующим нейротрансмиттеры, белки, участвующие в синтезе желчных кислот, а также воспалительные медиаторы [12, 32].

Генетический полиморфизм нейротрансмиттеров. К настоящему времени наиболее хорошо изучен генетический полиморфизм транспортера серотонина (SERT) *SLC6A4*, однако данные по его роли в патогенезе СРК противоречивы. Не все, но большинство исследований подтверждают связь *SLC6A4* промотора и экспрессии мРНК SERT в слизистой толстой кишки с симптоматикой СРК [30].

G-белки — семейство протеинов, функционирующих в качестве вторичных мессенджеров во внутриклеточных сигнальных каскадах. Y. A. Saito и соавт. установили роль полиморфизма гена *GNβ3*, регулирующего трансляцию G-белка, в предрасположенности к развитию ПИ-СРК [47], хотя, как и в случае SERT, доказательств этой связи пока недостаточно.

Активация рецептора нейрорепептида 5 (NPSR1) индуцирует продукцию нескольких нейропептидов, включая холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, пептид YY и соматостатин. Определенные варианты NPSR1 ассоциированы с особенностями моторных и сенсорных функций желудочно-кишечного тракта, характерных для СРК [12].

Еще одна медиаторная система, вероятно, вовлеченная в патогенез СРК — эндоканнабиноидная, участвующая в регуляции моторики, чувствительности, секреции и воспалительных процессов. Продemonстрировано, что однонуклеотидный полиморфизм гена амидной гидролазы жирных кислот *C385A* сопряжен с ускоренной инактивацией эндоканнабиноидов, что ассоциируется с ускоренным кишечным транзитом при диарейном варианте СРК [8].

Роль энтероэндокринных клеток. Продуцируемые энтероэндокринными клетками нейропептиды и биогенные амины (гастрин, секретин, холецистокинин, соматостатин, серотонин, хромогранины) могут играть роль в генезе нарушений моторики, чувствительности и пищеварения при СРК. Среди энтероэндокринных клеток преобладают энтерохромоаффинные, синтезирующие, накапливающие и секретирующие серотонин в ответ на стимулы, исходящие из просвета кишки. Диарейный и постинфекционный варианты СРК характеризуются усилением высвобождения серотонина, тогда как констипационный вариант — напротив, подавлением. Имеются данные в пользу того, что интенсивная секреция серотонина способствует активации иммунокомпетентных клеток кишечника [29].

Помимо серотонина, энтероэндокринные клетки секретируют хромогранин и секретогранин, также обладающие иммуномодулирующими свойствами. El-Salhy и соавт. выявили у больных СРК снижение концентрации хромогранин А-содержащих клеток в двенадцатиперстной, толстой и терминальном отделе подвздошной кишки [20], в то время как другие авторы, напротив, обнаружили увеличение их количества [51]. При ускоренном кишечном транзите отмечается повышение фекальной концентрации хромогранина А, секретогранинов II и III при сниженном уровне хромогранина В [41].

Генетические особенности синтета желчных кислот. Определенные варианты генов, связанных с контролем синтеза желчных кислот, оказывают влияние на особенности пропульсивной активности толстой кишки. Печеночный синтез желчных кислот частично контролируется по принципу отрицательной обратной связи фактором роста фибробластов 19 (FGF19). FGF19 связывается с FGF-рецептором 4 и ко-рецептором *Klotho-beta* (KLB), что ведет к супрессии ферментов, участвующих в синтезе желчных

кислот. С ускоренным пассажем каловых масс по кишке ассоциирован однонуклеотидный полиморфизм в гене KLB (rs17618244) [42, 59]. G-белок, связанный с рецептором желчных кислот (GpBAR1/TGR5), экспрессируется на интрамуральных нейронах, что дополнительно объясняет влияние желчных кислот на тонко- и толстокишечную моторику [43].

Воспаление

Результаты исследований последних лет свидетельствуют в пользу роли воспаления в патогенезе и клинической манифестации СРК, по крайней мере у части пациентов. Начало изучению проблемы положил анализ биоптатов кишки пациентов, соответствующих Римским критериям. Несмотря на то что само определение функционального расстройства исключает наличие воспалительных изменений, в настоящее время транзиторное воспаление слизистой кишки претендует на ключевую роль в манифестации СРК.

В качестве доказательства этого факта в геноме выявлены определенные «воспалительные локусы». Относительно хорошо изучен ген TNFSF15, который ассоциирован с воспалением слизистой как при воспалительных заболеваниях кишечника, так и при СРК. При болезни Крона TNFSF15 участвует в развитии иммунного воспаления, в частности, процессах активации ядерного фактора κ B, потенцировании сигнала интерлейкина (IL) 2 и секреции интерферона γ Т-лимфоцитами. При этом в трех когортных исследованиях, выполненных в Великобритании, Швеции и США, доказана тесная ассоциация TNFSF15 и СРК, что подтверждается выявленными нарушениями локального иммунного ответа в кишечной стенке [23, 32]. Ранее описанная при *воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК)* гиперэкспрессия *толл-подобных рецепторов (toll-like receptors, TLR)* TLR-2 и TLR-4 обнаружена также

у больных с СРК, причем с вариациями в зависимости от клинической симптоматики. Повышенная экспрессия TLR при смешанном варианте СРК обуславливает усиление местной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-8 [26]. TLR-9, IL-6 и кадгерин (CDH-1) позиционируются на роль независимых факторов развития *постинфекционного СРК (ПИ-СРК)*. В другом исследовании у пациентов с ПИ-СРК обнаружены повышенные уровни TLR-4 и TLR-5 [11, 14, 33]. Все эти факты указывают на вовлеченность иннатной (врожденной) иммунной системы в воспалительный ответ у рассматриваемой группы пациентов.

Провоспалительные цитокины могут оказывать влияние на функционирование желудочно-кишечного тракта, в том числе моторику, проницаемость эпителия и висцеральную чувствительность. Секрция фактора некроза *опухолей альфа (TNF α)*, продуцируемого активированными макрофагами моноцитарного происхождения, у больных СРК повышена, по сравнению со здоровыми лицами. В некоторых, хотя и не во всех, исследованиях, отмечено снижение (по-видимому, генетически детерминированное) продукции противовоспалительного регуляторного цитокина IL-10, что было сопряжено с малоактивным воспалением толстой кишки при СРК [55]. В мексиканском исследовании генотип, сопряженный с более высокой продукцией IL-10, был в меньшей степени сопряжен с развитием СРК [46]. Напротив, у японских пациентов IL-10-активный генотип чаще наблюдался при диарейном варианте СРК, чем в контрольной группе [50]. Таким образом, роль цитокинового баланса в патогенезе СРК подлежит уточнению.

При иммуногистохимическом окрашивании биоптатов обнаруживались в значительных количествах активированные иммунocyты (Т-лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки), что не укладывалось в концепцию функционального генеза

СРК [40]. В последующих работах указанное изменение нашли свое подтверждение, в первую очередь в отношении тучноклеточной инфильтрации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, не ограничивающейся толстой кишкой. Как известно, тучные клетки (мастоциты, лаброциты) принимают участие в заживлении поврежденных, защите от патогенов, а также в генезе реакций гиперчувствительности. Их дегрануляция ведет к высвобождению иммунных и воспалительных медиаторов, обеспечивающих хемотаксис других клеток — участников воспаления. Было показано, что выраженность тучноклеточной инфильтрации слизистой коррелирует с такими симптомами СРК, как вздутие живота и абдоминальная боль [24, 42].

В других исследованиях у больных с СРК в кишечных биоптатах, в том числе в интрамуральных нервных сплетениях, выявлены активированные Т-лимфоциты, количество которых значительно отличалось от такого у здоровых лиц. Более того, наблюдалась корреляция содержания Т-лимфоцитов в биоптатах слизистой толстой кишки и периферической крови. Т-лимфоциты участвуют в реализации адаптивных иммунных реакций, активируют В-лимфоциты и макрофаги, а также уничтожают собственные инфицированные клетки. Доказательством активации иммунной системы при СРК могут служить и показатели повышенного уровня провоспалительных цитокинов как в периферических мононуклеарах, так и в сыворотке крови [26].

Замечено, что у некоторых больных язвенным колитом в фазе ремиссии наблюдаются СРК-подобные симптомы, выраженность которых в определенной степени коррелирует с активностью воспаления. Можно предположить, что резидуальное воспаление является причиной повреждения нервных окончаний, что ведет к нарушению сенсорных и моторных функций и, в свою очередь, к клинической манифестации. Эта гипотеза

подкрепляется выявлением более высокого уровня фекального кальпротектина у больных с воспалительными заболеваниями кишечника с СРК-подобной симптоматикой по сравнению с таковыми без них [28]. Опубликованы результаты исследования, демонстрирующие повышение фекального уровня β -дефензина-2 — пептида с антимикробными свойствами, вовлеченного в патогенез язвенного колита и болезни Крона [31]. Все перечисленные факты свидетельствуют в пользу активации иннатного звена иммунного ответа у больных с СРК, наряду с адаптивным.

Имеются и прямые доказательства микроскопического воспаления при СРК. В исследовании Y.I. Lee у 42 пациентов, соответствовавших Римским критериям, обнаружены изменения гистологической картины (гиперплазия слизистой оболочки, агрегация лимфоцитов, концентрация эозинофилов), которые не наблюдались в контроле [32]. В то же время признаки микроскопического колита не ассоциировались с симптоматикой СРК. Более поздние работы показали, что микроскопическое воспаление, в наибольшей степени характерное для диарейной формы СРК, не в полной мере соответствует классическим критериям микроскопического колита. Типичный для СРК инфильтрат состоит из смеси клеток, характерной для острого и хронического воспаления: нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических клеток [26, 28, 40]. Описанные изменения прямо адресуют исследователей к изучению возможной роли инфекции (персистирующей или перенесенной) в патогенезе СРК.

Постинфекционный СРК. Поток публикаций, посвященных роли бактериального энтерита в генезе СРК, начал нарастать с относительно недавних пор, хотя термин «постинфекционный колит» впервые был предложен Stewart еще в 1950 г. Это понятие включает дебют СРК у пациента без предшествующих «кишечных»

жалоб после острого инфекционного заболевания, характеризующегося не менее чем двумя из следующих признаков: лихорадка, рвота, диарея, положительный результат посева кала на наличие возбудителей острых кишечных инфекций [19].

Большинство больных инфекционным гастроэнтеритом выздоравливает в течение нескольких дней, но у некоторых из них (до 10%) наблюдается персистирование клинической симптоматики, чаще всего в виде абдоминальной боли и диареи, которая через определенное время приобретает форму хронического заболевания, соответствующего Римским критериям [1, 36]. В метаанализе M. Thabane и соавт. отмечено, что после эпизода острого гастроэнтерита вероятность развития СРК повышается в 6–7 раз [54].

Механизмы развития ПИ-СРК остаются не вполне ясными; рассматриваются разные теории резидуального воспаления, полиморфизма генов, ответственных за иммунный ответ на инфекцию, особенности активации иммунокомпетентных клеток [13, 19]. Следует заметить, что эти гипотезы не противоречат друг другу.

Основным патофизиологическим феноменом ПИ-СРК является малоактивное воспаление. Обнаружено, что в биоптатах слизистой прямой кишки пациентов, перенесших кампилобактерный гастроэнтерит, повышено количество лейкоцитов, лимфоцитов, тучных и эндокринных клеток [57]. В другом исследовании установлено, что спустя 3 мес после перенесенного гастроэнтерита у пациентов с развившимся ПИ-СРК наблюдаются признаки хронического воспаления, в то время как у лиц с отсутствием симптоматики воспаление полностью исчезает [60]. Продемонстрировано также, что, возможно, основная роль в патогенезе постинфекционного воспаления принадлежит тучным клеткам, так как именно их присутствие в инфильтрате наиболее тесно

ассоциировано с дебютом СРК [8, 42]. Кроме того, имеются сведения о нередком, до 13%, развитии после вирусного энтерита ПИ-СРК и даже внекишечных инфекционных заболеваний [56].

Накоплены доказательства роли воспалительных и иммунокомпетентных клеток в функционировании нейроэндокринной системы, контролирующей сенсорные функции желудочно-кишечного тракта [22, 34]. S. P. Dunlop и соавт. установили наличие ассоциации между ПИ-СРК и микроскопическими изменениями слизистой оболочки кишки, с одной стороны, и гиперплазией энтерохромаффинных клеток, сопутствующей воспалению и повышенной проницаемости кишечной стенки, с другой [19]. Снижение барьерной функции кишечной стенки способствует усилению транспорта антигенов, что в свою очередь запускает каскад воспалительных и иммунных реакций (см. рисунок). Медиаторы, секретируемые иммунокомпетентными клетками, могут уменьшать секрецию серотонина энтерохромаффинными клетками, участвующего в регуляции местного иммунитета [29, 37].

Имеются сообщения о повышенном уровне сывороточных провоспалительных цитокинов, а также усиленной экспрессии мРНК интерлейкина- 1β в слизистой оболочке прямой кишки у больных СРК после перенесенного гастроэнтерита по сравнению со здоровыми лицами [26]. Частое обнаружение антител к флагеллину указывает на вероятную патогенетическую роль бактериальных антигенов. Как известно, флагеллины могут запускать как иннатный (врожденный), так и адаптивный иммунный ответ, ведущий к развитию острого воспаления [48].

Все перечисленные наблюдения указывают на триггерную роль инфекции желудочно-кишечного тракта в развитии воспаления и последующего формирования комплекса ПИ-СРК. Теоретически могут рассматриваться две модели патогенеза, в которых инфекцион-



Предполагаемая схема иммунных механизмов в патогенезе СРК [6].

ный агент может рассматриваться в качестве триггера и патогена соответственно. При истинном ПИ-СРК первый вариант представляется наиболее вероятным. Для проведения дифференциального диагноза целесообразно назначение стандартного курса антибактериальных препаратов, желательного, не оказывающих системного действия. К таким препаратам относится нифуроксазид, применяемый в дозе по 0,2 г 4 раза в сутки в течение 3 дней. Важно, что нифуроксазид эффективен в отношении подавляющего большинства бактерий — возбудителей кишечных инфекций, в том числе устойчивых к другим антимикробным средствам.

Изменения кишечной микрофлоры

Очередные доказательства роли кишечной микробиоты в патогенезе СРК появляются практически ежегодно. Убедительными фактами служит частое развитие СРК после острого гастроэнтерита (ПИ-СРК), а также нередкое выявление у этих больных избыточного бактериального роста в тонкой кишке. По-видимому, в качестве ключевого механизма может рассматриваться взаимодействие пристеночной и люминальной микрофлоры с иммунной системой макроорганизма.

В исследованиях с использованием ПЦР в режиме реального времени и клонирования 16S-рибосомальной РНК у больных с СРК продемонстрировано значительное снижение содержания бифидо- и лактобактерий при одновременном увеличении количества энтеробактерий и вейлонелл [14, 15]. Результаты исследования микрофлоры трудно однозначно интерпретировать, в первую очередь ввиду гетерогенности клинических вариантов заболевания; тем не менее, отличия ее качественного и количественного состава от такового у здоровых лиц очевидны.

Одним из результатов изменений состава кишечной микрофлоры может быть нарастание пула газообразующих микроорганизмов, что ведет к усилению метеоризма и боли [15, 45]. Помимо этого, доказано влияние микрофлоры на миоэлектрическую активность толстой и тонкой кишки, а также восприятие болевых импульсов. Данные о влиянии пробиотиков и антибактериальных препаратов на симптоматику СРК пока довольно противоречивы, но тем не менее заслуживают внимания [52].

Активно обсуждается проблема синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой

кишке при СРК, ведущего, согласно результатам ряда исследований, к нарушениям моторики не только тонкой, но и толстой кишки [39]. Так, I. Posserud и соавт. отметили меньшее число больших мигрирующих комплексов у пациентов с СИБР по сравнению с контролем [44]. В отношении других параметров, а также клинических симптомов СРК, корреляции не обнаружено, что может быть обусловлено диагностикой СИБР посредством непрямых методов, характеризующихся значительной вариабельностью результатов — от 10 до 84% [49]. Вместе с тем в большинстве исследований у больных с СРК констатируются качественные и количественные изменения кишечной микробиоты.

Диетические факторы

Хотя реакция на прием определенных продуктов не включена в число диагностических критериев СРК, для большинства пациентов пищевой фактор имеет весьма важное значение, что находит отражение в клинических рекомендациях. Например, на фоне употребления жиров отмечено усиление сенсорного компонента желудочно-кишечного рефлекса, нарушение клиренса газов и транзита химуса по тонкой кишке [17]. Некоторые авторы

предполагают доминирующую роль в патогенезе указанных расстройств нейроэндокринно-иммунной оси, а также измененный вегетативный ответ на прием пищи [20, 51].

Пищевая аллергия и непереносимость. Доказательств роли истинной пищевой аллергии в генезе СРК пока немного. В нескольких исследованиях продемонстрирована мальабсорбция фруктозы и сорбитола, однако сходные результаты получены и у здоровых добровольцев. У пациентов с СРК и мальабсорбцией лактозы назначение низколактозной диеты не оказывало существенного влияния на клиническую картину и не давало ожидаемого эффекта. В то же время опубликованы сообщения о возможной IgG-опосредованной гиперчувствительности к компонентам пищи, уменьшающейся на фоне элиминационной диеты [7, 32]. Стимуляция пищевыми антигенами ведет к активации сывороточных базофилов, а также увеличению экскреции катионических эозинофильных белков и триптаза с калом [13, 39, 49].

Плохо усваиваемые нутриенты. Компоненты пищи с низкой способностью к всасыванию в кишечнике могут приводить к осмотической диарее и избыточному газообразованию вследствие бактериальной ферментации. Ферментация плохо абсорбируемых углеводов: (фруктоза, пищевой крахмал и др.) до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) ведет к повышению осмотического давления. Последнее может обуславливать развитие таких симптомов СРК, как абдоминальная боль, метеоризм и нарушения стула, что подтверждается повышенной концентрацией КЦЖК в кале при диарейном варианте СРК, а также

эффектом элиминации соответствующих субстанций у некоторых пациентов. Показано, что КЦЖК способны стимулировать моторику толстой кишки и кишечный транзит посредством интралюминальной секреции [17, 29].

На ферментацию невсасывающихся нутриентов может оказывать влияние измененный состав кишечной микрофлоры. Так, в работах С. Тапа и соавт. показано, что нарушения кишечной микробиоты ассоциируются с повышенным содержанием КЦЖК и клиническими проявлениями СРК [53]. Интересно, что хотя прием достаточного количества пищевых волокон входит в стандартные рекомендации больным СРК, имеются сведения, что такой подход может ухудшать течение заболевания, усиливать вздутие живота, отхождение газов и абдоминальную боль.

Результаты метаанализа свидетельствуют о персистенции «кишечной» симптоматики у пациентов на обогащенной пищевыми волокнами диете. Возможно, что эффекты пищевых волокон различаются в зависимости от их типа: растворимые волокна чаще улучшают состояние больных СРК [21].

Непереносимость глютена. Факт наличия у больных целиакией СРК-подобных симптомов служит основанием для обязательного включения целиакии в круг дифференциального диагноза. С другой стороны, у пациентов, соответствующих Римским критериям, может наблюдаться непереносимость глютена с положительным эффектом аглютенной диеты [6]. В рандомизированном контролируемом исследовании у больных с диарейным вариантом СРК употребление глютена ассоциировалось

с учащенным стулом, низкой проницаемостью кишечной стенки и сниженной экспрессией мРНК белков плотных контактов [3]. Между тем в работе J. R. Biesiekierski и соавт. указывается, что роль глютена в качестве специфического триггера СРК сомнительна, и его присутствие в пище у большинства пациентов не ведет к ухудшению течения болезни. Также не обнаружено появления под влиянием глютена маркеров воспаления либо патологического иммунного ответа [10].

Заключение

При анализе многочисленных теорий патогенеза СРК, как традиционных, так и появившихся относительно недавно, складывается картина дополнения одних концепций другими. Многообразие патогенетических механизмов определяет полиморфную клиническую картину болезни и, соответственно, дифференцированные способы лечения. С внедрением в практику новых методов исследования граница между функциональными и органическими заболеваниями постепенно стирается. Вместе с этим уходит в прошлое — по крайней мере, должен уйти — симптоматический подход лечения больных с СРК («при запоре — слабительное, при поносе — антидиарейное средство, при боли — спазмолитик»). Как справедливо отмечает А. А. Шептулин [2], СРК является не единой нозологической формой, а группой заболеваний с различными ведущими патогенетическими факторами. Изучение последних и служит основной задачей проводимых и планируемых научных изысканий.

Список литературы

1. Самсонов А. А., Плотникова Е. Ю., Борщ М. В. Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии // Леч. врач.— 2012.— № 7.— С. 26–32.
2. Шептулин А. А. Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри

хрустального шара»? // ПМЖ.— 2014.— № 20.— С. 1437–1441.

3. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier // Front Biosci (Landmark Ed).— 2009.— Vol. 14.— P. 2765–2778.

4. Awad R. A., Camacho S., Martín J., Ríos N. Rectal sensation, pelvic floor function and symptom severity in Hispanic population

with irritable bowel syndrome with constipation // Colorectal Dis.— 2006.— Vol. 8.— P. 488–493.

5. Ballou S. K., Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2013.— Vol. 25.— P. 1127–1133.

6. *Barbara G., Cremon C., Carini G.* et al. The immune system in irritable bowel syndrome // *J. Neurogastroenterol. Motil.*— 2011. — Vol. 17. — P. 349–359.
7. *Barrett J.S., Gibson P.R.* Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? // *Ther. Adv. Gastroenterol.*— 2012. — Vol. 5. — P. 261–268.
8. *Bashashati M., Rezaei N., Andrews C.N.* et al. Cytokines and irritable bowel syndrome: where do we stand? // *Cytokine.*— 2012. — Vol. 57. — P. 201–209.
9. *Bengtson M. B., Ronning T., Vain M.H., Harris J.R.* Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment // *Gut.*— 2006. — Vol. 55. — P. 1754–1759.
10. *Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newham E.D.* et al. No effects of gluten in patients with self-reported gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates // *Gastroenterology.*— 2013. — Vol. 145. — P. 320–328.
11. *Brint E.K., MacSharry J., Fanning A.* et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.*— 2011. — Vol. 106. — P. 329–336.
12. *Camilleri M.* Genetics of human gastrointestinal sensation // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2013. — Vol. 25. — P. 458–466.
13. *Camilleri M., Lasch K., Zhou W.* Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2012. — Vol. 303. — P. 775–785.
14. *Cario E., Podolsky D.K.* Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease // *Infect Immun.*— 2000. — Vol. 68. — P. 7010–7017.
15. *Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O.* et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. — Vol. 301. — G799–G807.
16. *Chey W.Y., Jin H.O., Lee M.H.* et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001. — Vol. 96. — P. 1499–1506.
17. *deRoest R.H., Dobbs B.R., Chapman B.A.* et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study // *Int. J. Clin. Pract.*— 2013. — Vol. 67. — P. 895–903.
18. *Dickhaus B., Mayer E.A., Firooz N.* et al. Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003. — Vol. 98. — P. 135–143.
19. *Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C.* Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003. — Vol. 98. — P. 1578–1583.
20. *El-Salhy M., Wendelbo I.H., Gundersen D.* Reduced chromogranin A cell density in the ileum of patients with irritable bowel syndrome // *Mol. Med. Rep.*— 2013. — Vol. 7. — P. 1241–1244.
21. *Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M.* et al. Effect of fiber, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta analysis // *BMJ.*— 2008. — Vol. 337. — P. 2313–2320.
22. *Fukudo S., Saito K., Sagami Y., Kanazawa M.* Can modulating corticotropin releasing hormone receptors alter visceral sensitivity? // *Gut.*— 2006. — Vol. 55. — P. 146–148.
23. *Gonsky R., Deem R.L., Targan S.R.* Multiple activating and repressive cis-promoter regions regulate TNFSF15 expression in human primary mononuclear cells // *Cytokine.*— 2013. — Vol. 63. — P. 36–42.
24. *Guilarte M., Santos J., de Torres I.* et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum // *Gut.*— 2007. — Vol. 56. — P. 203–209.
25. *Gunnarsson J., Simrén M.* Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome // *Dig Liver Dis.*— 2009. — Vol. 41. — P. 788–793.
26. *Gwee K.A., Collins S.M., Read N.W.* et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome // *Gut.*— 2003. — Vol. 52. — P. 523–526.
27. *Hamaguchi T., Kano M., Rikimaru H.* et al. Brain activity during distention of the descending colon in humans // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2004. — Vol. 16. — P. 299–309.
28. *Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L.* et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2010. — Vol. 105. — P. 1788–1794.
29. *Khan W.I., Ghia J.E.* Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation // *Clin. Exp. Immunol.*— 2010. — Vol. 161. — P. 19–27.
30. *Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Ghoshal U.C.* Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls // *J. Gastrointest. Liver Dis.*— 2012. — Vol. 21. — P. 31–38.
31. *Langhorst J., Junge A., Rueffer A.* et al. Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009. — Vol. 104. — P. 404–410.
32. *Lee Y.J., Park K.S.* Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology // *World J. Gastroenterol.*— 2014. — Vol. 20. — P. 2456–2469.
33. *Martínez C., González-Castro A., Vicario M., Santos J.* Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome // *Gut Liver.*— 2012. — Vol. 6. — P. 305–315.
34. *Martínez C., Lobo B., Pigrau M.* et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier // *Gut.*— 2013. — Vol. 62. — P. 1160–1168.
35. *Mayer E.A., Berman S., Suyenobu B.* et al. Differences in brain responses to visceral pain in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis // *Pain.*— 2005. — Vol. 115. — P. 398–409.
36. *McKeown E.S., Parry S.D., Stansfield R.* et al. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2006. — Vol. 18. — P. 839–843.
37. *Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A.* et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.*— 2005. — Vol. 129. — P. 98–104.
38. *Mertz H., Morgan V., Tanner G.* et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects in painful and nonpainful rectal distention // *Gastroenterology.*— 2000. — Vol. 118. — P. 842–848.
39. *Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A.* et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005. — Vol. 21. — P. 1391–1395.
40. *Ohman L., Isaksson S., Lindmark A.C.* et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009. — Vol. 104. — P. 1205–1212.
41. *Ohman L., Stridsberg M., Isaksson S.* et al. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am. J. Gastroenterol.*— 2012. — Vol. 107. — P. 440–447.
42. *Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R.* et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome // *Gut.*— 2008. — Vol. 57. — P. 468–473.
43. *Poole D.P., Godfrey C., Cattaruzza F.* et al. Expression and function of the bile acid receptor GpBAR1 (TGR5) in the murine enteric nervous system // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2010. — Vol. 22. — P. 814–825.
44. *Posserud I., Stotzer P.O., Björnsson E.S.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome // *Gut.*— 2007. — Vol. 56. — P. 802–808.
45. *Ringel Y., Carroll I.M.* Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*— 2009. — Vol. 19. — P. 141–150.
46. *Romero-Valdivinos M., Gudiño-Ramírez A., Reyes-Gordillo J.* et al. Interleukin-8 and -10 polymorphisms in irritable bowel syndrome // *Mol. Biol. Rep.*— 2012. — Vol. 39. — P. 8837–8843.
47. *Saito Y.A.* The role of genetics in IBS // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 2011. — Vol. 40. — P. 45–67.
48. *Schoepfer A.M., Schaffer T., Seibold-Schmid B.* et al. Antibodies to flagellin indicate reactivity to bacterial antigens in IBS patients // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2008. — Vol. 20. — P. 1110–1118.
49. *Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.*— 2010. — Vol. 55. — P. 2441–2449.
50. *Shiotani A., Kusunoki H., Kimura I.* et al. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable

bowel syndrome // *Digl. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. — P. 2314–2323.

51. *Sidhu R., Drew K., McAlindon M.E.* et al. Elevated serum chromogranin A in inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS): a shared model for pathogenesis? // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 361.

52. *Simrén M., Barbara G., Flint H.J.* et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 159–176.

53. *Tana C., Umesaki Y., Imaoka A.* et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 512–519.

54. *Thabane M., Kottachchi D. T., Marshall J.K.* Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 535–544.

55. *van der Veek P.P., van den Berg M., de Kroon Y.E.* et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 2510–2516.

56. *Villani A.C., Lemire M., Thabane M.* et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1502–1513.

57. *Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1096–1101.

58. *Wilhelmsen I.* Brain-gut axis as an example of the bio-psycho-social model // *Gut.* — 2000. — Vol. 47, suppl. 4. — P. 5–7.

59. *Wong B.S., Camilleri M., Carlson P.J.* et al. A KlothoB variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. 1934–1942.

60. *Zanini B., Ricci C., Bandera F.* et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 891–899.

Гиперпластические заболевания эндометрия у женщин, больных хроническим гепатитом С: внепеченочные проявления или результат гормональных нарушений на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности?

Т. В. Лисовская, Г. Б. Мальгина, Т. А. Переплетина,
О. А. Мелкозерова, О. В. Пацюк

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России, г. Екатеринбург

Лисовская Татьяна Валентиновна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества». Контактная информация: tv.lis@mail.ru

Мальгина Галина Борисовна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества». Контактная информация: galinamalgina@mail.ru

Переплетина Татьяна Андреевна — врач-терапевт, заочный аспирант ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества». Контактная информация: 79028751987@yandex.ru; 620000, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Мелкозерова Оксана Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества». Контактная информация: abdm1@mail.ru

Пацюк Олег Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гинекологии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества». Контактная информация: potap1319@mail.ru

Цель обзора. Проанализировать данные современной литературы о возможных механизмах развития и рецидивирования *гиперпластических процессов в эндометрии* (ГПЭ) у пациенток репродуктивного возраста с *хроническим гепатитом С* (ХГС). Необходимость обзора обусловлена появлением новых данных о патологии эндометрия при вирусном гепатите С, что дает основание предполагать наличие наряду с гормональными нарушениями других механизмов развития ГПЭ у пациенток с ХГС.

Основные положения. Подчеркнуто особое медико-социальное значение ХГС в связи с наметившейся в последние годы тенденцией к увеличению числа женщин, впервые инфицированных возбудителями гемоконтактных инфекций, 70% из которых составляют пациентки репродуктивного возраста.

Представлены данные о влиянии гормонального дисбаланса при ХГС на развитие пролиферативных процессов в эндометрии. Рассмотрена возможность влияния вируса гепатита С на пролиферативные процессы посредством развития криоглобулинемии, сопровождающейся повреждением сосудов эндометрия. Обнаружение высоких титров генома вируса гепатита С в яичниках и матке не исключает предположения о внепеченочной репликации вируса как факторе, поддерживающем воспаление эндометрия и стимулирующем его неконтролируемую пролиферацию.

Вывод. ГПЭ у пациенток с ХГС можно рассматривать не только как следствие нарушения баланса половых гормонов, но и как проявление внепеченочной репликации вируса.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, гиперплазия эндометрия, гиперэстрогемия, репликация вируса в тканях репродуктивных органов.

Endometrial hyperplastic diseases in women with chronic hepatitis C: extrahepatic manifestations or result of hormonal abnormalities due to hepatocellular insufficiency?

T. V. Lisovskaya, G. B. Mal`gina, T. A. Perepletina, O. A. Melkozerova, O. V. Patsyuk

The purpose of the review is to analyze the data of contemporary literature about the possible mechanisms of development and recurrence of *endometrial hyperplasia* (GGE) in reproductive age patients with *chronic hepatitis C* (CHC). The need of review is due to the emergence of new data about endometrial pathology in viral hepatitis C, which suggest the presence of additional mechanisms, along with hormonal disorders in the development of the GGE in patients with CHC.

Key points. A particular sociomedical significance of CHC is highlighted in connection with the a recent tendency towards increase of the number of women newly infected with blood-borne infections, 70% of whom are patients of reproductive age.

Data are presented on the influence of hormonal imbalance in CHC upon the development of endometrial proliferative processes. The possibility of the effect of hepatitis C virus upon the proliferative processes through the development of cryoglobulinemia with damage to the blood vessels of the endometrium is considered. Detection of high titre of hepatitis C virus genome in the ovaries and uterus does not exclude the extrahepatic replication of the virus as a factor supporting an inflammation of the endometrium and stimulating its uncontrolled proliferation.

Conclusion. GGE in patients with CHC may be regarded not only as the result of an imbalance of sex hormones, but also as an expression of extrahepatic replication of the virus.

Key words: viral hepatitis C, endometrial hyperplasia, hyperestrogenemia, virus replication in the tissues of the reproductive organs.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) — общемировая медико-социальная проблема. В одних странах только начинают подсчет зараженных, чтобы понять масштаб воздействия данного заболевания на состояние здоровья населения [1–3], а в других — разрабатывают более рациональные и экономически выгодные стратегии решения данной проблемы [4–6].

На сегодняшний день зарегистрированы приблизительно 130–170 млн людей, зараженных *вирусом гепатита С* (HCV), что составляет примерно 2–3% от общемировой популяции [4, 7, 8]. Каждый год регистрируют 3–4 млн новых случаев заражения гепатитом С и почти 500 000 людей умирают от заболеваний, связанных с ХГС [7, 9]. Смертность, обусловленная вирусным гепатитом С и его осложнениями, недавно превзошла смертность при ВИЧ-инфекции [10].

По официальным данным, в Российской Федерации 5–8 млн

больных ХГС, при этом сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости ХГС: 0,3% в 2013 г. по сравнению с 5% только за январь–август 2014 г. [11].

Особое медико-социальное значение ХГС приобретает в связи с наметившейся в последние годы тенденцией к увеличению числа женщин, впервые инфицированных возбудителями гемоконтактных инфекций, 70% из которых — пациентки репродуктивного возраста [12]. Среди женщин этой категории чаще отмечаются незащищенные и множественные половые контакты. Заболеваемость ХГС среди женщин, употребляющих наркотики, составляет более 30% в год [13].

Очевидно, что причиной увеличения распространенности ХГС среди женщин репродуктивного возраста также является улучшение диагностики в связи с обязательным обследованием беременных. Так, в Российской Федерации обследование беременных на наличие вирусных гепатитов и ВИЧ-

инфекции проводят дважды в течение гестационного периода [14]. Вне периода гестации диагностика гепатита С у молодых женщин достаточно эффективна, что, вероятно, обусловлено низкой активностью заболевания и поздним развитием клинически значимых проявлений у большинства (66–79%) инфицированных HCV [15].

Распространенность ХГС среди беременных в Европе и США составляет 1–2%. При этом у беременных, больных ХГС, повышен риск развития акушерских осложнений: преждевременных родов, отслойки плаценты, врожденных пороков развития плода, перинатальной смертности [16]. Инфицированность беременных может служить более достоверным критерием оценки распространенности ХГС среди женщин репродуктивного возраста, так как охватывает все социальные слои населения.

В литературе крайне недостаточно освещены вопросы, касаю-

щиеся особенностями гормонального статуса у женщин репродуктивного возраста, больных ХГС, и практически отсутствуют исследования по изучению роли данной вирусной инфекции в развитии и течении воспалительных и гиперпластических процессов в эндометрии.

Гормональный статус у женщин репродуктивного возраста, больных ХГС, и роль его нарушений в развитии патологии эндометрия

Следует отметить, что *гиперпластические процессы в эндометрии* (ГПЭ) относят к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, встречающихся с частотой от 13,3 до 66,6% [17]. Ряд исследователей обращают внимание на тот факт, что за 10-летний период наблюдения заболеваемость в группе женщин до 29 лет увеличилась на 50% [18]. Однако до настоящего времени отсутствуют публикации о структуре патологии эндометрия и патогенетических механизмах ее развития у пациенток — носителей HCV.

Известна роль гиперэстрогемии в развитии ГПЭ [19, 20]. Подавление синтеза стероидсвязывающих глобулинов в печени способствует увеличению содержания в крови свободного эстрадиола. В связи с этим несомненный интерес представляют данные о том, что при персистенции HCV происходят нарушения обмена липидов, синтеза альбуминов, затруднение перевода их в липопротеиды и эфиры холестерина, что приводит к снижению инактивации эстрогенов в печени и гормональному дисбалансу. Увеличению содержания в крови свободного эстрадиола способствует и подавление синтеза стероидсвязывающих глобулинов в печени при гепатите. Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации глобулина, связывающего половые стероиды [21, 22].

Гормональные нарушения у пациенток с ХГС, приводящие к нарушению овуляторного цикла и снижению фертильности, могут быть важным патогенетическим фактором развития и рецидивирования ГПЭ. Эффективность прогестинов при лечении ряда пациенток подтверждает значение гормонального дисбаланса в развитии ГПЭ [20].

Особую роль в генезе гиперэстрогемии некоторые авторы отводят чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов. Нециклической продукции этих гормонов способствует повышение концентрации предшественника эстрогенов — андростендиона. Подобное состояние описано при неалкогольной жировой болезни печени и некоторой эндокринной патологии [23], в то время как результаты исследований данного механизма развития гиперэстрогемии при ХГС в литературе не представлены. Существует мнение, согласно которому андрогены (независимо от эстрогенов) могут играть существенную роль в развитии ГПЭ, чаще при гиперандрогении яичникового и смешанного генеза и значительно реже при надпочечниковой гиперандрогении [23].

В последнее время стали проводить исследования, посвященные изучению нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного возраста, инфицированных HCV. Большая часть авторов причиной данного феномена называют увеличение содержания стероидных гормонов при нарушении функции печени [24, 25], хотя это лишь предположение, так как не были проведены исследования для выявления корреляции между уровнем стероидных гормонов, гонадотропинов и нарушением менструальной функции. В то же время был изучен характер менструальной дисфункции в зависимости от повышения уровня аминотрансфераз. Установлено, что при повышении активности аланин- и аспартатаминотрансферазы в крови чаще отмечались клинически выражен-

ные нарушения менструального цикла по сравнению с таковыми при нормальном уровне ферментов [26]. Проведение специфической противовирусной терапии позволяет восстановить овуляцию и нормализовать менструальную функцию [22], что может быть косвенным подтверждением как непосредственного воздействия HCV на ткань яичников, так и опосредованного влияния печени на репродуктивную функцию женщин.

В литературе встречаются единичные сообщения о наличии гиперпролактинемии у пациенток с ХГС [27]. Данный феномен в настоящее время рассматривают лишь как подтверждение наличия аутоиммунных процессов при инфицировании HCV, так как известен факт повышения уровня пролактина при аутоиммунных заболеваниях [28]. Однако следует отметить, что авторы не учитывают возможность влияния гиперпролактинемии при ХГС на репродуктивную функцию женщин. Не вызывает сомнений тот факт, что повышенный уровень пролактина приводит к ингибированию секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и снижению уровня лютеинизирующего гормона, которые клинически могут проявляться в виде нарушений менструального цикла: аменореи, олигоменореи и хронической ановуляции [29]. В связи с этим большой интерес вызывает экспериментальная работа, в которой доказано влияние гиперпролактинемии на эндометрий самок мышей. Представленные результаты морфологического исследования свидетельствуют о роли гиперпролактинемии в пролиферации эндометрия [30].

Таким образом, из-за небольшого количества публикаций о взаимосвязях дисбаланса половых гормонов и пролиферативных процессов в эндометрии при инфицировании HCV механизмы реализации этих взаимосвязей остаются малоизученными.

Безусловный интерес представляют также публикации, свидетель-

ствующие о меньшей эффективности циклов *экстракорпоральное оплодотворение* (ЭКО) + ИКСИ у женщин, больных активным ХГС. Так, причиной неудачных попыток ЭКО у женщин, больных ХГС, называют уменьшение выраженности реакции яичников на стимуляцию. При использовании большего количества гонадотропина у этих больных удается достичь такого же количества ооцитов, как у женщин, у которых нет ХГС, но количество эмбрионов все-таки остается меньшим у больных ХГС [31]. При этом исследователями не отмечены какие-либо различия на эмбриологическом этапе формирования эмбриона в программах ВРТ, а также его морфологии, в то время как эффективность переноса эмбриона в ткань эндометрия была достоверно ниже у пациенток с ХГС, что, очевидно, свидетельствовало о нарушениях у них процессов имплантации эмбриона, связанных, возможно, с гормональным дисбалансом на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности и патологией эндометрия [32]. При этом следует отметить, что некоторые исследователи выявили прямую связь неудач при имплантации эмбрионов в программах ВРТ с выраженными локальными гемодинамическими нарушениями и гиперплазией эндометрия [33].

НСV как возможная причина воспаления и пролиферации эндометрия

Наряду с нарушениями гормонального статуса в развитии ГПЭ не менее важную роль играют хронические воспалительные процессы. При этом авторы подчеркивают, что в последнее время именно вирусная инфекция является одной из ведущих причин развития хронического эндометрита с тенденцией к ее превалированию над бактериальной [19]. Убедительные результаты исследований, свидетельствующие о том, что вирусная инфекция способствует развитию

воспалительных процессов в эндометрии, которые в свою очередь потенцируют развитие ГПЭ посредством повышения пролиферативной активности эндометрия [20]. В связи с этим вызывают безусловный интерес данные о роли НCV в развитии пролиферативных процессов. Так, установлено, что трубно-перитонеальный фактор бесплодия, в основе которого лежат воспалительно-пролиферативные процессы в органах малого таза, значительно чаще встречается у женщин с вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией [34].

Научно-практический интерес вызывает также предположение о возможности рассматривать *патологию эндометрия* у пациенток с активным вирусным гепатитом С как *его внепеченочное проявление*. Самым простым доказательством данного утверждения могло бы быть обнаружение вирусной репликации в ткани эндометрия. Однако в современной литературе крайне мало публикаций, в которых приведены данные об обнаружении вируса гепатита в ткани репродуктивных органов. Результаты исследований, проведенных в последние годы, подтвердили наличие НBV, НCV и ВИЧ в тканях мужских репродуктивных органов: геномы вирусов обнаружены не только в эякуляте, но и в сперматозоидах [35]. В то же время, учитывая защитные свойства фолликулярной жидкости, мнение некоторых ученых о репликации НCV на ооцитах вызывает споры [36].

В последние годы появились единичные работы, в которых приведены данные, подтверждающие обнаружение РНК НCV в фолликулярной жидкости у женщин, больных ХГС [32]. Однако некоторые авторы считают, что выявление РНК НCV в цервикально-вагинальной жидкости связано с наличием в ней менструальной или другой крови [37]. Тем более крайне мало численны сведения о возможности репликации и персистенции НCV в ткани эндометрия. До сих пор в литературе не появились аргу-

ментированные опровержения данных японских ученых об обнаружении высоких титров генома НCV в яичниках и эндометрии [38].

Принимая во внимание возможность репликации и персистенции НCV в клетках эндометрия, нельзя исключить влияние вируса на прогрессирующее снижение способности клеток эндометрия к апоптозу. Данная гипотеза находит некоторое подтверждение в исследованиях, в которых установлено, что патологическая пролиферация связана со снижением порога активации В-лимфоцитов, обусловленной взаимодействием НCV со специфическими рецепторами В-клеток (CD81), а также с подавлением апоптоза в клетках различных органов при внепеченочной репликации вируса [39].

Криоглобулинемия как фактор влияния на пролиферативные процессы в эндометрии у женщин, больных ХГС

Не менее убедительной кажется гипотеза о криоглобулинемии как факторе влияния на пролиферативные процессы в эндометрии у женщин, больных ХГС, тем более что некоторые авторы считают криоглобулинемию, сопровождающуюся развитием васкулитов и поражением артериол мелкого и среднего калибра в различных органах, объединяющим патогенетическим звеном в реализации различных внепеченочных проявлений ХГС [27]. В настоящее время большинство исследователей признают криоглобулинемию специфическим маркером ХГС, что подтверждается обнаружением РНК НCV у 80–90% пациентов со смешанной криоглобулинемией и циркулирующих в крови криоглобулинов у 40–60% больных гепатитом С [40].

В одних исследованиях установлено, что у больных с криоглобулинемией внепеченочные проявления встречаются чаще, чем у больных без нее, в других работах подчеркивается тот факт, что криоглобули-

немия, как правило, не имеет корреляционной связи с «печеночными» проявлениями основного заболевания [41]. Также не существует единого мнения относительно связи криоглобулинемии с генотипом вируса, биохимической и вирусологической активностью гепатита. Так, если, по мнению одних исследователей, такая связь отсутствует [42], то другими опубликованы данные о большей частоте развития криоглобулинемии у пациентов, у которых установлен 3-й генотип HCV [43].

Причина синтеза криоглобулинов неизвестна. Криоглобулинемию рассматривают как часть иммунных реакций, возникающих в организме в ответ на внедрение HCV [44].

В то же время имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о том, что одна из особенностей эндометрия при его гиперплазии, особенно при наличии атипии, — избыточная васкуляризация ткани, в том числе на фоне криоглобулинемии [45]. В связи с этим внепеченочные проявления в виде васкулитов мелких сосудов эндометрия вполне могут быть основой для его неконтролируемой пролиферации у женщин репродуктивного возраста, тем более что некоторые авторы рассматривают ассоциацию криоглобулинемии и хронической вирусной инфекции HCV как механизм развития лимфопролиферативных процессов в различных тканях. При этом тенденция к их озлокачествлению возникает при накоплении множества мутаций на

фоне хронической антигенной стимуляции [18].

Непрямой канцерогенный эффект HCV и его роль в развитии ГПЭ с атипией

Актуальность изучения данной проблемы, очевидно, обусловлена и высокой частотой озлокачествления, которая при разных вариантах ГПЭ составляет от 0,25 до 50% [23]. При рассмотрении частоты малигнизации при ГПЭ следует отметить, что самым прогностически благоприятным фактором является отсутствие дисплазии: частота озлокачествления при этом не превышает 5%, в то время как при аденоматозной гиперплазии с дисплазией данный показатель достигает 30–32% [45]. Еще одна проблема, связанная с ГПЭ, обусловлена частыми рецидивами заболевания, которые возникают, несмотря на лечение, в результате чего увеличивается риск малигнизации [46].

Обсуждая вопросы генеза ГПЭ, следует подчеркнуть, что HCV относится к вирусам с непрямым канцерогенным действием, так как в его структуре нет онкогенов, но он стимулирует клеточную пролиферацию [47].

В последних исследованиях по изучению канцерогенных свойств HCV на примере гепатоцеллюлярной карциномы большое значение придается повреждению ДНК клеток хозяина, что может привести

к мутагенезу и, следовательно, злокачественной трансформации [48].

Интерес вызывает и работа, в которой представлены данные, подтверждающие участие одного из неструктурных белков (NS4B) HCV в регуляции экспрессии генов в клетках L02 и, следовательно, его влияние на сигнальные пути, имеющие отношение к апоптозу клетки, клеточному циклу и канцерогенезу [49].

Предприняты попытки объяснить с точки зрения вирусного канцерогенеза участие HCV в формировании рака другой локализации. Так, недавно группа исследователей выдвинула гипотезу, согласно которой HCV является фактором риска развития рака внепеченочной локализации, в патогенезе которого, возможно, играют роль реконфигурация и перестройка цитоскелета клеток под влиянием вируса [50]. Также имеются работы, в которых описан оксидативный стресс, вызванный HCV, приводящий к окислению компонентов клеток, что само по себе уже можно рассматривать как риск канцерогенеза [51].

Таким образом, правомочными следует считать утверждения как о том, что ГПЭ при вирусном гепатите С — его внепеченочное проявление, так и о гормональном дисбалансе при хроническом гепатите как основном патогенетическом механизме развития гиперплазии эндометрия. Не исключен и вариант присутствия обоих механизмов в патогенезе гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, больных ХГС.

Список литературы

1. Afridi S. Q., Muddassir A. M., Awan F. et al. Molecular epidemiology and viral load of HCV in different regions of Punjab, Pakistan // *Virology*. — 2014. — Vol. 11. — P. 24.
2. A Daw M., El-Bouzedi A. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C infection in Libya: results from a national population based survey // *BMC Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 14. — P. 17.
3. Oliveira-Filho A., Sawada L. et al. Epidemiological aspects of HCV infection in non-injecting drug users in the Brazilian state of Para, eastern Amazon // *Virology*. — 2014. — Vol. 11. — P. 38.
4. Denniston M. M., Jiles R. B., Drobeniuc J. et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010 // *Ann. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 160, N 5. — P. 293–300.
5. Tohme R. A., Xing J., Liao Y. et al. Hepatitis C Testing, Infection, and Linkage to Care Among Racial and Ethnic Minorities in the United States, 2009–2010 // *Am. J. Publ. Health.* — 2013. — Vol. 103, N 1. — P. 112–119.
6. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference // *J. Viral Hepat.* — 2011. — Vol. 18, N 1. — P. 1–16.
7. Zuure F. R., Urbanus A. T., Langendam M. W. et al. Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review // *BMC Publ. Health.* — 2014. — Vol. 14. — P. 66.
8. Ayman A. Abdo, Faisal M. Sanai, Faleh Z. Al-Faleh. Epidemiology of viral Hepatitis in Saudi Arabia: are we of the Hook? // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, N 6. — P. 349–57.
9. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. – 2013. – Vol. 380 – P. 2095–128.
10. *Ly K.N., Xing J., Klevens R.M.* et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007 // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156. – P. 271–278.
11. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1 отчета Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за январь–август 2014). Доступно из: <http://rospotrebnadzor.ru> [посл. посещение 24.12.14 г.]
12. *Беляков Н.А., Виноградова Т.Н.* Половой путь передачи ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 7–20.
13. *Goldenberg S.M., Cruz M.G., Strathdee S.A.* et al. Correlates of unprotected sex with female sex workers among male clients in Tijuana, Mexico // *Sex Transm. Dis.* – 2010. – Vol. 37. – P. 319–324.
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». С изменениями и дополнениями от: 17 января 2014 г. Доступно из: <http://old.rosminzdrav.ru/docs> [посл. посещение 24.12.14 г.]
15. *Карлов С.Ю.* Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2006. – № 2. – С. 39–44.
16. *Tosone G., Maraolo A.E., Mascolo S.* et al. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers // *Wld J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 6, N 8. – P. 538–548.
17. *Nazim F., Hayat Z., Hannan A.* et al. Role of transvaginal ultrasound in indentifying endometrial hyperplasia // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2013. – Vol. 25, N 1–2. – P. 100–102.
18. *Заева И.Г.* Особенности гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин различных возрастных периодов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14. 00. 01 / И. Г. Заева. – Томск, 2006. – 23 с.
19. *Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В.* Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом // *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 10–15.
20. *Park H., Seok J.M., Yoon B.S., Seong S.J., Kim J.Y.* et al. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium // *Arch. Gynec. Obstet.* – 2012. – Vol. 285, N 2. – P. 473–478.
21. *Laurent M.R., Vanderschueren D.* Reproductive endocrinology: functional effects of sex hormone-binding globulin variants // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10, N 9. – P. 516–517.
22. *Codes L., Matos L., Paraná R.* Chronic hepatitis C and fibrosis: evidences for possible estrogen benefits // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 11, N 3. – P. 371–374.
23. *Shan W., Wang C., Zhang Z., Gu C.* et al. Conservative therapy with mefformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia // *J. Gynec. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, N 3. – P. 214–220.
24. *Чудинова Е.Л., Шолохов Л.Ф., Федоров Б.А.* Состояние гипофизарно-гонадной системы при вирусных гепатитах с позиции общего адаптационного синдрома // *Биология. Экология.* – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 124–128.
25. *Mekky R.Y., Abdelaziz A.I.* Sex hormones and HCV: an unresolved mystery // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 69–75.
26. *Федоров Б.А.* Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – № 2. – С. 157–160.
27. *Sousa G.M., Oliveira R.C., Pereira M.M., Paraná R.* et al. Autoimmunity in hepatitis C virus carriers: involvement of ferritin and prolactin // *Autoimmun. Rev.* – 2011. – Vol. 10, N 4. – P. 210–213.
28. *Shelly S., Boaz M., Orbach H.* Prolactin and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Vol. 11, N 6–7. – P. 65–70.
29. *Nishino K., Niwa Y., Mizutani T.* et al. Endometrioid endometrial carcinoma indirectly caused by pituitary prolactinoma: a case report // *Case Rep. Oncol.* – 2013. – Vol. 6, N 1. – P. 25–30.
30. *Gomes R.C., Oliveira P.B., Rossi A.G., Baracat M.C.* Hyperprolactinemia effects on the female mice uterus during proestrous // *Rev. Bras. Gynec. Obstet.* – 2009. – Vol. 31, N 8. – P. 385–390.
31. *Hanafi N.F., Abo Ali AH, Abo el kheir HF.* ICSI outcome in women who have positive PCR result for hepatitis C virus // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 1. – P. 143–147.
32. *Englert Y., Moens E., Vannin A.S., Liesnard C.* et al. Impaired ovarian stimulation during in vitro fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88, N 3. – P. 607–611.
33. *Baum M., Yerushalmi G.M., Maman E., Kedem A.* et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial // *Gynec. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28, N 12. – P. 933–936.
34. *Kalu E., Wood R., Vourliotis M., Gilling-Smith C.* Fertility needs and funding in couples with blood-borne viral infection // *HIV Med.* – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 90–93.
35. *Брагина Е.Е., Арифудин Е.Э., Хафизова П.О.* Вирусное инфицирование сперматозоидов // *Terra Medica* (Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал). – 2011. – № 1. – С. 20–23.
36. *Ambekar A.S., Nirujogi R.S., Srikanth S.M.* et al. Proteomic analysis of human follicular fluid: a new perspective towards understanding folliculogenesis // *J Proteomics.* – 2013. – Vol. 87. – P. 68–77.
37. *Wang C.C., Cook L., Tapia K.A., Holte S., Krows M.* et al. Cervicovaginal shedding of hepatitis C viral RNA is associated with the presence of menstrual or other blood in cervicovaginal fluids // *J. Clin. Virol.* – 2011. – Vol. 50, N 1. – P. 4–7.
38. *Sugiyama K., Kato N., Ikeda M.* et al. Hepatitis C virus in pelvic lymph nodes and female reproductive organs // *Jap. J. Cancer. Res.* – 1997. – Vol. 88, N 10. – P. 925–927.
39. *Nangaku M., Couser M.G.* Mechanisms of immune-deposit formation and the meditaion of immune renal injury // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2005. – Vol. 9. – P. 183–191.
40. *Fognani E., Giannini C., Piluso A.* Role of MicroRNA Profile Modifications in Hepatitis C Virus-Related Mixed Cryoglobulinemia // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 5. – P. 1–8.
41. *Luñel F., Musset L.* Hepatitis C virus infection and cryoglobulinaemia // *Forum (Genova).* – 1998 Jan–Mar. – Vol. 8, N 1. – P. 95–103.
42. *Gragani L., Fognani E., Piluso A., Zignego A.L.* Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: is genetics to blame? // *Wld. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 47. – P. 8910–8915.
43. *Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П.* и др. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» // *Тер. арх.* – 2012. – № 11. – С. 1–7.
44. *Shimakami T., Yamane D., Jangra R.K.* et al. Stabilization of hepatitis C virus RNA by an Ago2-miR-122 complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109. – P. 941–946.
45. *Stolyarova I.V., Minko B.A., Sirazitdinov B.R.* Capabilities of three-dimensional ultrasonic angiography in specify diagnostics of endometrial carcinoma // *19 International Congress on Anti Cancer Treatment. Paris, February 5–8; 2008.* – P. 255–256.
46. *Sirimusika N., Peeyananjarassri K., Suphasynth Y.* et al. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital // *J. Med. Ass. Thai.* – 2014. – Vol. 97, N 3. – P. 260–266.
47. *Vukotic R., Gramenzi A., Vitale G.* et al. Hepatocellular carcinoma appearance in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease 90 and 70 months after sustained virological response to interferon and ribavirin // *Liv. International.* – 2008. – P. 407–411.
48. *Shawki S.M., Meshaal S.S., El Dash A.S.* et al. Increased DNA damage in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma // *DNA Cell Biol.* – 2014. – Vol. 33, N 12. – P. 884–890.
49. *Jiang X., Xie Y., Cai Y.* et al. Screening of differentially expressed genes and gene pathways in hepatitis C virus 1b type nonstructural protein 4B stably expressed L02 cell line // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2014. – Vol. 39, N 2. – P. 117–123.
50. *Fiorino S., Bacchi-Reggiani L., Pontoriero L.* et al. Tensegrity Model Hypothesis: May This Paradigm Be Useful to Explain Hepatic and Pancreatic Carcinogenesis in Patients with Persistent Hepatitis B or Hepatitis C Virus Infection? // *J. Pancreas.* – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 151–164.
51. *Paracha U.Z., Fatima K., Alqahtani M.* et al. Oxidative stress and hepatitis C virus // *Virol. J.* – 2013. – Vol. 10. – P. 251.

Оценка трофологического статуса беременных

Н. А. Конышко

Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная академия» Минздрава России

Конышко Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия». Контактная информация: Nkonyshko@yandex.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. SPIN-код в SCIENCE INDEX: 9103-9780.

Цель исследования. Выявить антропометрические особенности у женщин с соматической патологией в различные периоды беременности.

Материал и методы. В амбулаторных и стационарных условиях проведено комплексное обследование 352 беременных с *артериальной гипертензией* — АГ ($n=66$), ожирением ($n=134$) и без соматической патологии (контрольная группа; $n=152$): измерение роста (см) и *массы тела* — МТ (кг), вычисление индекса МТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), определение толщины *кожно-жировой складки* (КЖС) с помощью калипера в 4 стандартных точках (на уровне средней трети плеча над бицепсом, над трицепсом, на уровне нижнего угла лопатки, в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой связки), вычисление окружности мышц плеча и содержания жировой ткани с использованием окружностного и калиперометрических методов по стандартным формулам.

Результаты. Достоверных статистических различий между массивами значений расчётной должной МТ и прибавок МТ в 1-й и 2-й группах и показателями, установленными в контрольной группе, общих прибавок между основными группами беременных с гестационной АГ и ожирением не выявлено. Различий между группами беременных с хронической АГ и ожирением по толщине КЖС и отношению высоты стояния дна матки к окружности живота, измеренным во II и в III триместрах, также не установлено.

Выводы. Выявлены достоверные статистические различия между массивами значений индекса массы тела, жировой массы тела и толщины кожно-жировых складок в процессе беременности у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и без соматической патологии. Наиболее близки к контрольным значениям параметры, установленные у беременных с гипертензией, наименее — у пациенток с ожирением.

Динамика прибавок массы тела соотносится с увеличением толщины кожно-жировой складки в области трицепса и лопатки в группах беременных с артериальной гипертензией и ожирением, в области лопатки и бедра у беременных контрольной группы. Наибольший прирост толщины кожно-жировой складки, до 10% от исходного значения, наблюдается в области трицепса у беременных основных и контрольной групп.

Ключевые слова: ожирение, беременные, трофологический статус.

Trophological status assessment in pregnant women

N.A. Konyshko

Aim of investigation. To estimate anthropometrical features in women with somatic diseases in various terms of pregnancy.

Material and methods. In 352 pregnant out-patients and stationary patients of women with systemic hypertension – (SH, $n=66$), obesity ($n=134$) and those without somatic diseases (control group, $n=152$) complex investigation was carried out. Assessment included measurement of body height (cm) and weight (kg), calculation of body mass index (kg/m^2), measurement of *skinfold thickness* (SFT) by caliper in 4 standard points (at the level of middle third of arm over biceps, over triceps, at the subscapular area, in the right inguinal area 2 cm higher above the middle of inguinal ligament), calculation of shoulder

muscles circumference and contents of fat tissue by circumferential and caliper methods using standard formulas.

Results. No significant statistical differences between datasets of calculated normal BW and BW increases in the 1-st and 2-nd groups and control group scores, total gain between main groups of pregnant women with gestational SH and obesity were revealed. No differences between groups of pregnant women with chronic SH and obesity by SFT and fundal height to abdomen circumference ratio, measured at the II and III trimesters, were revealed.

Conclusions. Statistically significant differences between datasets files of body mass index, fatty body weight and skinfold thickness were revealed during pregnancy in women with systemic hypertension, obesity and those without somatic diseases. Scores, obtained in hypertensive pregnant women were most close to control values, least close — in patients with obesity.

Dynamics of body weight increases corresponds to increase of skinfold thickness in triceps and subscapular area in groups of pregnant women with systemic hypertension and obesity, in subscapular and thigh area in control group women. The greatest gain of skinfold thickness, up to 10% of reference value between main and control groups, was observed in triceps area.

Key words: obesity, pregnant women, trophological status.



Оценка характера и степени нарушения трофологического статуса женщин в разные сроки беременности, протекающей нормально или патологически, остается крайне важной нерешенной проблемой практического здравоохранения. Разработка и применение адекватных методов оценки трофологического статуса женщин даст возможность повысить эффективность комплексного лечения. При этом дифференцированный подход позволит целенаправленно корректировать как интенсивность обменных процессов на клеточном уровне, так и компонентный состав организма в целом.

Стоит отметить, что особенностью трофологического статуса больных данной категории, помимо дисбаланса всех видов обмена веществ, проявляющегося изменением соотношения *жировой массы тела* (ЖМТ), клеточной МТ, активной клеточной МТ, является изменение водной составляющей организма, характеризующееся увеличением как клеточного, так и внеклеточного объемов жидкости [5]. Методы оценки трофологического статуса по *индексу массы тела* (ИМТ), лейкоцитарной формуле и биохимическим параметрам малоприменимы при обследовании беременных. Развитие ряда заболеваний у женщин репродуктивно-

го возраста возможно именно во время беременности. В связи с этим необходим поиск доступных, безопасных для матери и плода, легко воспроизводимых методов исследования трофологического статуса женщин с целью выявления групп риска и осуществления целенаправленных действий врача.

Цель настоящего исследования — выявить антропометрические особенности у женщин с соматической патологией в различные периоды беременности.

Материал и методы исследования

С целью изучения показателей трофологического статуса в зависимости от характера соматической патологии в 1999–2014 гг. в амбулаторных и стационарных условиях нами проведено комплексное обследование 352 беременных в возрасте 16–45 лет на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» и ОАО «Медицинский центр “Гинея”» (г. Смоленск). Критерием включения в основные группы служило наличие компонентов метаболического синдрома: 1-я группа ($n=66$) — больные с *артериальной гипертензией* (АГ; длительность заболевания $12\pm 4,0$ года, среднесуточное систолическое АД при поступлении $163,3\pm 10,5$ мм рт. ст., диастолическое АД $104,5\pm 6,4$ мм

рт. ст.), 2-я группа ($n=134$) — беременные с ожирением (ИМТ при сроке до 12 нед $31,4\pm 3,3$ кг/м²). Контрольную группу составили 152 беременные в аналогичном возрастном диапазоне, у которых не было клинических проявлений данной соматической патологии и в анамнезе отсутствовали сведения о ней.

Исследование проведено в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования и лечения в терапии, акушерстве, гинекологии и перинатологии в период беременности [8] при наличии живого плода и с согласия пациентки на проведение обследования: клиничко-анамнестические исследования, измерение роста (см) и МТ (кг), вычисление ИМТ (кг/м²). Для определения роста использовали стандартный ростомер с ценой деления 1 см. Взвешивание обследуемых проводили на механических медицинских весах с ценой деления 50 г. Толщину *кожно-жировой складки в области трицепса* (КЖСТ) измеряли с помощью калипера (адипометра). *Окружность мышц плеча* (ОМП) рассчитывали по формуле с учётом *окружности плеча* (ОП) и толщины КЖСТ: $ОМП (см) = ОП (см) - 0,314 \cdot КЖСТ (мм)$.

Окружностный метод использовали для определения содержания жира в организме по формуле:

Антропометрические и расчетные параметры в зависимости от периода беременности и соматической патологии

Признаки	Группы беременных			p* (1-к)	p (2-к)	p (1-2)
	1-я (n=66)	2-я (n=134)	контрольная (n=152)			
ИМТ ₀	28,78±4,93	30,73±3,51	22,50±2,64	0,0	0,0	0,006
ИМТ _I	29,40±4,8	31,44±3,33	23,17±2,81	0,0	0,0	0,003
ИМТ _{II}	31,51±4,84	33,69±3,16	25,40±2,80	0,0	0,0	0,003
ИМТ _{III}	33,48±4,69	36,27±2,89	27,83±2,81	1,2E-11	0,0	0,0001
МТ _p	60,62±3,72	60,36±3,28	59,83±2,80	–	–	–
МТ ₀	79,82±15,43	84,72±10,83	61,36±7,97	0,0	0,0	0,02
П _{об}	12,94±4,43	15,21±5,32	14,56±3,46	–	–	0,03
КЖСТ	17±3,45	18,43±2,93	14,48±2,41	2,4E-7	0,0	–
ОМП	24,30±3,43	26,73±2,79	21,74±2,46	0,0	0,0	0,0
ЖМТ _{IIокр}	28,02±4,83	30,41±3,43	22,04±2,73	3,3E-12	0,0	0,0007
ЖМТ ₀	28,22±6,06	30,07±4,18	20,68±3,05	0,0	0,0	0,009
ЖМТ _I	28,87±5,96	30,77±3,96	21,48±3,19	0,0	0,0	0,006
ЖМТ _{II}	31,17±6,09	33,11±3,86	23,91±3,18	3,0E-12	0,0	0,01
ЖМТ _{III}	33,13±5,81	35,68±3,54	26,56±3,18	4,4E-11	0,0	0,0009

Условные обозначения. ИМТ₀, ИМТ_I, ИМТ_{II}, ИМТ_{III} – индекс массы тела до беременности, в конце I, II, III триместров (кг/м²); МТ₀, МТ_p – МТ до беременности и рекомендуемая рассчитанная (кг); П_{об} – общая прибавка МТ в течение беременности (кг); ЖМТ₀, ЖМТ_I, ЖМТ_{II}, ЖМТ_{III} – ЖМТ, рассчитанная калиперметрическим методом в начале I триместра, в конце I, II, III триместров (кг); ЖМТ_{IIокр} – ЖМТ, рассчитанная окружностным методом в конце II триместра (кг).

*p – достоверность различий антропометрических и расчетных параметров в группах по критерию Вилкоксона (Манна-Уитни). Здесь и далее данные отсутствуют в ячейке при p>0,05.

$ЖМТ_{окр} = (1,051 \cdot O_{биц}) - (1,522 \cdot ОП) - 0,879 \cdot ОШ + (0,597 \cdot O_{бедр}) + 0,707$, где $O_{биц}$ – окружность бицепса напряжённой руки (см); ОП – окружность предплечья на уровне средней трети (см); ОШ – окружность шеи на уровне перстневидного хряща (см); $O_{бедр}$ – окружность бедра на уровне ягодичной складки (см).

Калиперметрическим методом определяли ЖМТ. С помощью калипера измеряли толщину КЖС в четырех стандартных точках: на уровне средней трети плеча над бицепсом; над трицепсом; на уровне нижнего угла лопатки; в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой связки; десятичный логарифм суммы (S) толщины КЖС определяли по формуле с учётом коэффициента D в соответствии с полом и возрастом: $ЖМТ = МТ(4,95/D - 4,5)$.

При исследовании социального «портрета» оценивали социальное и семейное положение, образование, район проживания (город

или сельская местность), уровень дохода, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения, курение, физическую активность, общую калорийность и характер питания. Все определяемые показатели объединяли в виде базы данных с помощью прикладных программ «Microsoft Excel» из пакета «Microsoft office XP 2003». Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 2.0).

Результаты исследования

При сравнительном анализе антропометрических и расчетных параметров беременных трёх групп (см. таблицу) между ними установлены статистически достоверные различия по большинству массивов. Достоверных статистических различий между массивами расчётной МТ (Мр) и прибавок МТ в основных группах

в сравнении с контрольной не выявлено (p=0,07). Не отмечено различий между группами с хронической АГ и ожирением по толщине КЖСТ. Установлено, что МТ и ИМТ прогрессивно увеличивались (на 1–3 кг/м², что составляет 3,3–9,3% от исходной МТ) во всех группах (p=0,0 в сравнении с контрольной группой), наименее выражены различия между группами с хронической АГ и ожирением (p=0,03). Прибавки МТ сопоставимы в контрольной группе и у беременных с хронической АГ и ожирением. В группе беременных с ожирением прибавки МТ достоверно незначительно отличаются от таковых в I-й группе в сторону больших значений (p=0,03 соответственно). ЖМТ достоверно различалась во всех группах и в разные периоды беременности. Наблюдался прирост жировой ткани до 5% от исходного количества ко II триместру беременности и до 20% к III триместру в основных группах и до 30% в контрольной группе.

Таким образом, у большинства пациенток из основных групп уже до беременности отмечалась избыточная МТ. Отсутствие у них значимого увеличения МТ в первый период беременности, наиболее вероятно, обусловлено наличием симптомокомплекса, проявляющегося тошнотой, рвотой и отсутствием аппетита, которые у некоторых из этих беременных были связаны с отвыканием от табакокурения. Значительная прибавка ЖМТ у беременных из контрольной группы, максимальная в III триместре, может быть обусловлена нерациональным гиперкалорийным питанием на фоне повышения аппетита, приёма поливитаминных комплексов и гиподинамии.

Динамика МТ в течение беременности в зависимости от соматической патологии представлена на рис. 1. Наиболее значительное увеличение МТ во II и III триместрах отмечено у пациенток с ожирением, которые, согласно социальному «портрету», были активными курильщицами, потребляли гиперкалорийную пищу, вели малоподвижный образ жизни, имели низкий доход, рассчитанный на одного члена семьи, были служащими и жили в городе. Наименьшее увеличение МТ ко II триместру и уменьшение ее к III зарегистрированы у беременных с АГ.

На рис. 2–5 представлена динамика прироста толщины КЖС, измеренной с помощью калипера у наблюдаемых в конце I, II и III триместров беременности. Достоверное увеличение КЖС в области бицепса наблюдалось только в контрольной группе ($13,42 \pm 2,09$ см в I триместре, $13,68 \pm 2,29$ см во II, $14,18 \pm 2,28$ см в III триместре). В основных группах отмечено снижение данного показателя от I триместра (в 1-й группе $15,42 \pm 3,02$ см, во 2-й $16,23 \pm 2,78$ см) ко II триместру ($14,94 \pm 2,85$ и $15,54 \pm 2,29$ см соответственно) и прирост к III триместру ($14,94 \pm 2,49$ и $15,51 \pm 2,28$ см). Наиболее значимое уменьшение толщины КЖС в области бицепса

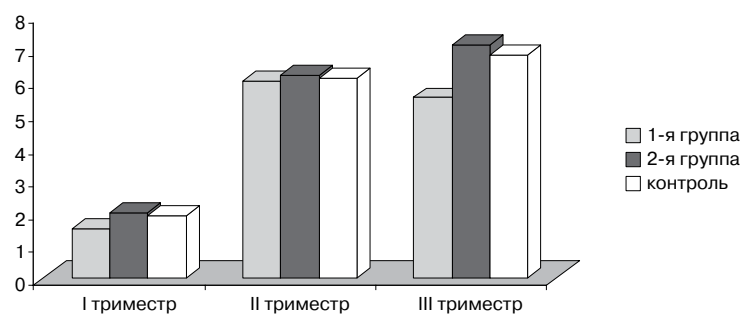


Рис. 1. Динамика массы тела в течение беременности.

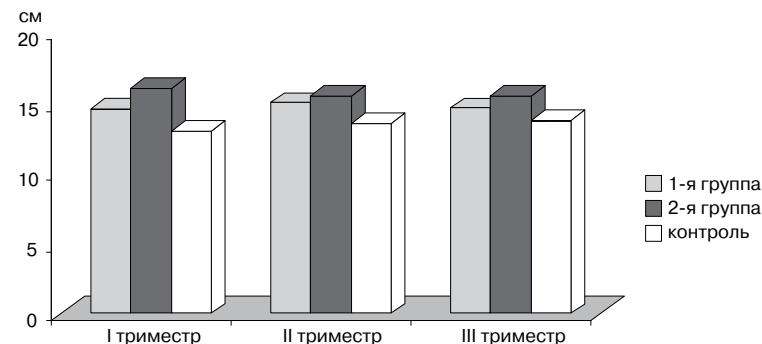


Рис. 2. Динамика толщины кожно-жировой складки в области бицепса в течение беременности.

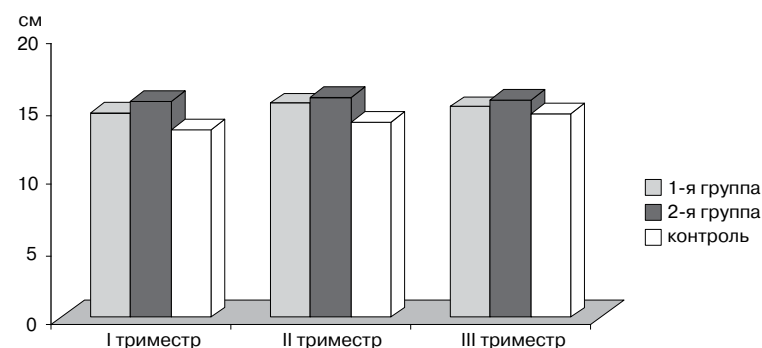


Рис. 3. Динамика толщины кожно-жировой складки в области трицепса в течение беременности.

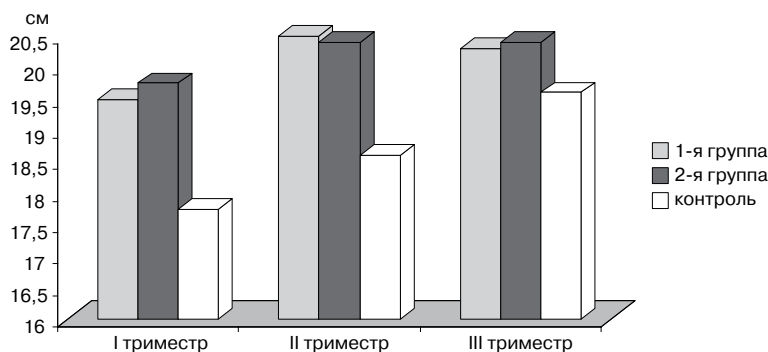


Рис. 4. Динамика толщины кожно-жировой складки в области лопатки в течение беременности.

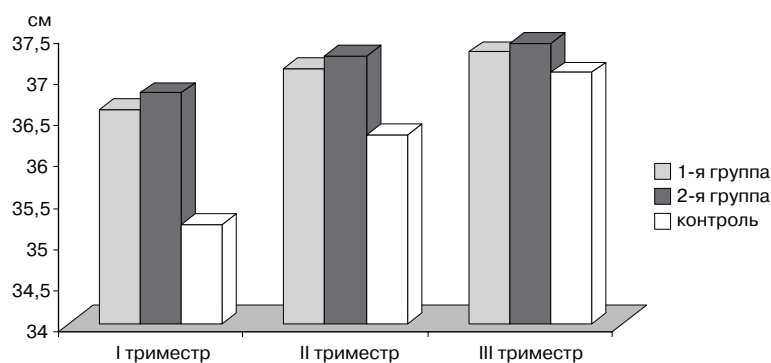


Рис. 5. Динамика толщины кожно-жировой складки в области бедра в течение беременности.

выявлено у пациенток с ожирением, этот результат сопоставим во II и III триместрах. В группе пациенток с АГ значение данного параметра в III триместре сопоставимо с исходным.

Достоверное увеличение толщины КЖСТ наблюдалось в контрольной группе ($14,56 \pm 2,65$ см в I триместре, $16,01 \pm 2,38$ см во II, $16,89 \pm 2,62$ см в III триместре) и в основных группах с I триместра (в 1-й группе $16,21 \pm 3,03$ см, во 2-й $16,82 \pm 2,5$ см) ко II триместру ($17,76 \pm 3,07$ и $18,13 \pm 2,46$ см), а к III триместру отмечен незначительный прирост этого параметра ($17,94 \pm 2,50$ и $18,19 \pm 2,45$ см). Следует отметить, что наибольший прирост толщины КЖСТ, до 10% от исходной, зарегистрирован у беременных основных и контрольной групп ко II триместру, в III триместре значения этого параметра сопоставимы с полученными в предыдущем периоде.

Достоверное увеличение толщины КЖС в области лопатки установлено в контрольной группе ($17,82 \pm 2,34$ см в I триместре, $18,47 \pm 2,32$ см во II, $19,48 \pm 2,59$ см в III триместре) и в основных группах с I триместра (в 1-й группе $19,52 \pm 2,46$ см, во 2-й $19,72 \pm 2,62$ см) ко II триместру ($20,12 \pm 2,66$ и $20,03 \pm 2,48$ см), а к III триместру отмечен ее незначительный прирост ($20,18 \pm 2,49$ и $20,30 \pm 2,64$ см). Наибольшее увеличение толщины КЖС в области лопатки наблюдалось, так же как и в области трицепса, ко II триме-

стру. У больных с АГ не выявлено увеличения данного параметра к III триместру беременности.

Достоверное увеличение толщины КЖС в области бедра зарегистрировано только в контрольной группе ($35,11 \pm 2,59$ см в I триместре, $36,22 \pm 2,49$ см во II, $36,91 \pm 3,50$ см в III триместре). В основных группах наблюдались снижение данного параметра с I триместра (в 1-й группе $36,45 \pm 3,26$ см, во 2-й $36,75 \pm 3,28$ см) ко II триместру ($36,94 \pm 3,77$ и $37,15 \pm 2,63$ см) и прирост к III триместру ($37,18 \pm 3,79$ и $37,27 \pm 3,72$ см).

Обсуждение результатов исследования

Избыточная МТ и ожирение обусловлены не только малоподвижным образом жизни, гиперкалорийным питанием, комплексом культурных и психологических факторов, но и генетическими механизмами. К немодифицируемым факторам, способствующим накоплению избыточной МТ, относится наличие генов, контролирующих аппетит через синтез гормонов и биологически активных аминов. Опосредованно, через воздействие на углеводный обмен, изменение продукции инсулина, оксидативный стресс и регуляторы сосудистого тонуса, обмен жирных кислот, секрецию биологически активных аминов (лептин, адипонектин), половых гормонов, стероидов и синтез белков (SHBG)

печенью, ожирение является фактором риска развития эндотелиальной дисфункции, а следовательно, и такой «болезни цивилизации», как АГ [1, 2, 5, 6].

Жировая ткань в разной степени представлена в различных областях тела. В научной литературе имеются сведения, согласно которым липолиз более активно протекает в верхней части тела, чем в нижней, а накопление жировой ткани происходит в области бёдер и абдоминальной клетчатке независимо от пола, возраста и типа телосложения. У женщин с увеличенным ИМТ в бёдрах накапливается на 40% больше свободных жирных кислот (СЖК, маркер метаболизма жировой ткани), чем в абдоминальной клетчатке. В верхней части тела накапливается 6,7% от поступивших жиров, а в висцеральной жировой ткани — 1%. У женщин скопления жировой ткани преобладают в нижней половине тела. В период активных физических тренировок концентрация СЖК в верхней части тела снижается до 8 раз, а в висцеральной ткани возрастает в 2 раза, причём у женщин концентрация СЖК в верхней части тела приблизительно на 30% выше, чем у мужчин, в висцеральной ткани — обратная пропорция, и практически нет различий в содержании СЖК в нижней части тела [7]. Причины различий в транспортировке СЖК достоверно не установлены. Очевидно, определённую роль играют баланс половых гормонов и различия в экспрессии мРНК, контролирующей транспорт СЖК. Таким образом, генетические факторы оказываются основополагающими, но исходно равными для всех, а антропометрические и трофологические особенности могут определять социальные, психологические и соматические факторы.

Выводы

1. Выявлены достоверные статистические различия между значениями индекса массы тела, жировой массы тела и толщины

кожно-жировых складок в процессе беременности у женщин с хронической артериальной гипертензией, ожирением и без соматической патологии. Наиболее близки к контрольным значениям параметры беременных с артериальной гипертензией, наименее — пациенток с ожирением. Максимальная при-

бавка жировой массы тела — до 30% от исходной — к III триместру беременности наблюдалась в контрольной группе, до 20% — в основных группах.

2. Динамика увеличения массы тела соотносится с увеличением толщины кожно-жировой складки в области трицепса и лопатки

в группах беременных с артериальной гипертензией и ожирением, в области лопатки и бедра у женщин контрольной группы. Наибольший прирост толщины кожно-жировой складки, около 10% от исходной, наблюдался в области трицепса у беременных из основных и контрольной групп.

Список литературы

1. Ahmad S., Crispi F. Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: mechanism, intervention, and long-term consequences // PLoS.— 2009. — N 4. — P. 5155.
2. Heitmann B.L. The importance of gender of patients and general practitioners in relation to treatment practices // PLoS One.— 2014. — N 22;9 (4) . — P. 95706.
3. Kershaw E.E. Clin. Endocr. Metab.— 2004. — Vol. 89. — P. 2548–2556.
4. Poon L.C., Kametas N.A. Hypertension.— 2009. — Vol. 53, N 5. — P. 812–818.
5. Rifas-Shiman S.L., Rich-Edwards J.W. Dietary quality during pregnancy varies by maternal characteristics in Project Viva: a US cohort // Am. Dietary. Ass. J.— 2009. — Vol. 109. — P. 1004–1011.
6. Salsberry P.J., Reagan P.B. Taking the long view: the prenatal environment and early adolescent overweight // Res. Healthcar.— 2007. — Vol. 30. — P. 297–307.
7. Stepan H., Faber R., Wessel N. Relation between circulating angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in the pathogenesis of preeclampsia // Clin. Endocr. Metab. J.— 2006. — Vol. 91. — P. 2424–2427.
8. Российские рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, 2013 г. // Рос. кардиол. журн.— 2013. — Vol. 4, N 102 (Приложение 1) . — С. 40.

Школа клинициста

Женщина 57 лет обратилась к терапевту с жалобами на тяжесть и тупые боли в эпигастрии, чувство переполнения живота после еды, тошноту. Длительное время самостоятельно принимала антациды, спазмолитики, ферментные препараты с незначительным эффектом. В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не обнаружено. При УЗИ в левой доле печени обнаружено кистоподобное неоднородной структуры образование размерами 44×49 мм. При эзофагогастродуоденоскопии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки не выявлено.

С целью уточнения характера образования в печени выполнены спиральная компьютерная томография (КТ, рис. А на 1-й стороне обложки) и магнитно-резонансная томография (МРТ, рис. Б).

Заключение по спиральной КТ: эхинококковая киста левой доли печени (показана стрелкой) с утолщенной высокоплотной капсулой (85 НУ) и неоднородным содержанием (16-63 НУ).

Заключение по МРТ: Эхинококковая киста с толстой гипointенсивной капсулой (показана стрелкой).

Вопрос 1

Какой диагноз наиболее вероятен?

- А) Непаразитарная киста печени
- Б) Эхинококкоз печени
- В) Гепатоцеллюлярная карцинома
- Г) Узелковая гиперплазия печени
- Д) Цирроз печени

Ответ

Б

В пользу эхинококкоза свидетельствуют КТ- и МРТ-признаки кисты с неоднородным содержанием и четко выраженной капсулой.

Вопрос 2

Какой(-ие) метод(-ы) подтверждения диагноза эхинококкоза применять нецелесообразно и почему?

- А) Пункция кисты
- Б) Реакция флюоресцирующих антител
- В) Внутрикожная проба с эхинококковым антигеном
- Г) Реакция непрямой гемагглютинации
- Д) Иммуноферментный анализ

Ответ

А, В

Пункция эхинококковой кисты нецелесообразна из-за опасности диссеминации.

Кожная проба в настоящее время не применяется ввиду частого развития аллергических реакций.

Вопрос 3

Какие осложнения могут наблюдаться при эхинококкозе печени?

- А) Разрыв кисты
- Б) Нагноение кисты
- В) Механическая желтуха
- Г) Портальная гипертензия
- Д) Все перечисленные выше осложнения

Ответ

Д

Подготовил доктор медицинских наук А.О. Буеверов