

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2015, № 4

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: 2000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

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

E-mail: mvesti@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

<i>В.И. Симаненков, Е.А. Лутаенко</i> Патофизиологические механизмы нарушения моторики желудка и возможности их коррекции	3
<i>С.В. Кононова, В.В. Сова, А.А. Низов, Е.И. Сучкова</i> Фукоза в диете нашей микробиоты (Обзор литературы)	10
<i>А.О. Буеверов, А.И. Павлов</i> Естественное течение алкогольной болезни печени и возможности лечения больных	17
<i>М.А. Винникова, Н.Н. Усманова, А.Ю. Ненастьева, Н.В. Пинская</i> Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12)	23
<i>М.А. Белопольская, В.Ю. Аврутин, С.Л. Фирсов, А.А. Яковлев, Т.В. Волокобинская</i> Клиническое использование количественного определения уровня HBsAg у больных хроническим гепатитом В и D	29
<i>В.Г. Румянцев, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов</i> Терапевтический потенциал аminosалицилатов	33
Школа клинициста	40

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2015, No 4

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

<i>V.I. Simanenkov, Ye.A. Lutayenko</i> Pathophysiological mechanisms of stomach motility disorders and treatment options	3
<i>S.V. Kononova, V.V. Sova, A.A. Nizov, E.I. Sushkova</i> Fucose in the diet of our microbiota (review)	10
<i>A.O. Buyeverov, A.I. Pavlov</i> Natural course of alcoholic liver disease and options of treatment	17
<i>M.A. Vinnikova, N.N. Usmanova, A.Yu. Nenastyeva, N.V. Pinskaya</i> Efficacy and safety of Phosphogliv at alcoholic liver disease: pilot report on multicenter randomized double blind placebo-controlled study «Jaguar» (PHG-M2/P03-12).....	23
<i>M.A. Belopolskaya, V.U. Avrutin, S.L. Firsov, A.A. Yakovlev, T.V. Volokobinskaya</i> Quantitative HBsAg and its potential applications in patients with co-infection hepatitis B and D	29
<i>V.G. Rumyantsev, A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov</i> Aminosalicylates: therapeutic capacity	33
Tutorial for clinician.....	40

Патофизиологические механизмы нарушения моторики желудка и возможности их коррекции

В.И. Симаненков, Е.А. Лутаенко

Кафедра терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Лутаенко Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Цель исследования. Оценить эффективность итоприда гидрохлорида (итомед) в лечении пациентов с *функциональной диспепсией* (ФД).

Материал и методы. В ходе открытого рандомизированного контролируемого исследования была изучена эффективность итоприда гидрохлорида (итомед) в лечении 60 пациентов с ФД. Оценку эффективности терапии итомедом осуществляли с помощью динамического изучения клинических и экспериментально-психологических характеристик. Выраженность симптомов оценивали по балльной системе. Установлено, что «чистые» клинические варианты ФД наблюдаются относительно редко. У больных, у которых доминировал *эпигастральный болевой синдром* (ЭБС), и пациентов с *постпрандиальным дистресс-синдромом* (ПДС) выявлены практически все симптомы диспепсии различной степени выраженности (в соответствии с «Римскими критериями III»). Отмечено частое сочетание ФД с изжогой, тошнотой, метеоризмом, нарушениями функции кишечника.

Выводы. Проведенная 3-недельная терапия итомедом оказалась эффективной у пациентов и с ПДС, и с ЭБС. Переносимость препарата была хорошей, выраженных побочных эффектов не наблюдалось.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, прокинетики, итоприда гидрохлорид.

Pathophysiological mechanisms of stomach motility disorders and treatment options

V.I. Simanenkova, Ye.A. Lutayenko

Aim of investigation. To estimate efficacy of itopride hydrochloride (itomed) in treatment of *functional dyspepsia* (FD).

Material and methods. Efficacy of itopride hydrochloride (itomed) in 60 patients with FD has been investigated at open-label randomized controlled study. An estimation of treatment response rate to itomed was carried out by dynamic study of clinical and experimental psychological features. Severity of symptoms was estimated by scoring system.

Results. It was found, that «pure» clinical variants of FD are quite rare. In patients with dominated *epigastric pain syndrome* (EPS), and those with *postprandial distress syndrome* (PDS) all dyspeptic symptoms of various degree of intensity were revealed (according to «Rome-III criteria»). Frequent combination of FD to heartburn, nausea, meteorism, disorders of intestinal function were marked.

Conclusions. Treatment by itomed for 3-weeks appeared effective at both PDS and EPS. Tolerability of the drug was good, no severe side effects were observed.

Key words: functional dyspepsia, prokinetics, itopride hydrochloride.

Моторные расстройства являются облигатным компонентом патогенетических механизмов, обуславливающих развитие и поддерживающих течение органических поражений и нарушений функций желудка [3, 4]. В настоящее время признается мультифакторность генеза расстройств моторно-эвакуаторной функции желудка. В патогенез нарушений функции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) вносят вклад генетическая предрасположенность, психоэмоциональные факторы, висцеральная гиперсенситивность, неадекватность секреции соляной кислоты, нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, воспаление [2, 6].

В норме опорожнение желудка продолжается от 2 до 6 ч после приема пищи. В течение этого времени в желудке формируется химус, порция которого каждые 20 с «выстреливается» в *двенадцатиперстную кишку* (ДПК). В желудке наблюдается также пейсмекерная активность. Пустой желудок обладает некоторым тонусом, периодически происходит его сокращение (голодная моторика), которое сменяется состоянием покоя. Сразу после приема пищи отмечается адаптивная релаксация гладких мышц стенки желудка (пищевая рецептивная релаксация). Через некоторое время, зависящее от вида пищи, начинается сокращение желудка. Различают перистальтические, систематические и тонические сокращения желудка. Перистальтические движения осуществляются благодаря сокращениям циркулярных мышц желудка. Сокращения мышц начинаются на большой кривизне в непосредственной близости от пищевода, где локализуется кардиальный водитель ритма. В препилорической части расположен второй водитель ритма. Сокращения мышц дистальной части антрального отдела и привратника представляют собой систолические сокращения. Эти движения обеспечивают

переход содержимого желудка в ДПК. Скорость распространения перистальтической волны по мере ее приближения к привратнику желудка увеличивается с 1 до 3–4 см/с. Волна перистальтики представляет собой сокращение участков (полос) циркулярного слоя мышц по всей окружности желудка. После сокращения одного участка циркулярных мышц происходит их расслабление, а волна сокращения переходит на другой участок [9].

Как отмечалось ранее, во время приема пищи происходит расслабление мышц фундального отдела желудка, что является рефлекторной реакцией на раздражение рецепторов слизистой оболочки полости рта, глотки и пищевода. Это расслабление получило название «рецептивная релаксация», которая способствует заполнению пищей фундального отдела желудка. Через 5–30 мин после завершения приема пищи происходит усиление моторики желудка. Вначале автоматическое возбуждение миоцитов возникает в водителе ритма, который располагается в области кардии, откуда волна перистальтического сокращения распространяется в дистальном направлении — на тело желудка, его антральную часть и сфинктер привратника. За 1 мин в среднем возникает около трех волн. Содержимое желудка поступает из антрального отдела в ДПК отдельными порциями благодаря сокращению мышц желудка и открытию сфинктера привратника вследствие раздражения рецепторов слизистой оболочки привратниковой части желудка соляной кислотой. Перейдя в ДПК, соляная кислота, находящаяся в химусе, воздействует на хеморецепторы слизистой оболочки кишки, что приводит к рефлекторному закрытию сфинктера привратника (запирательный пилорический рефлекс) [9].

Существует три типа регуляции моторики: рефлекторная регуляция с участием рефлекторных дуг, замыкающихся в центральной нервной

системе, экстра- и интрамуральных ганглиях, наблюдающаяся при раздражении экстеро- и интероцепторов; гуморальная регуляция, реализующаяся посредством пептидов, высвобождающихся из эндокринных клеток ЖКТ и переносимых кровотоком к glanduloцитам, миоцитам и интрамуральным нейронам; паракринная регуляция, осуществляемая пептидами эндокринных клеток, поступающими в интерстиций и диффундирующими к расположенным рядом эффекторным клеткам [5, 12].

Регулирующие влияния на мышцы желудка передаются из вегетативных центров по блуждающему и чревному нервам. Возбуждение холинергических волокон блуждающего нерва за счет выделения ацетилхолина в его окончаниях усиливает моторику желудка, что выражается в увеличении силы, частоты возникновения и скорости распространения перистальтических волн. Если через парасимпатические волокна блуждающего нерва возбуждаются тормозные нейроны интрамуральных ганглиев, то наблюдается эффект релаксации мышц желудка и расслабления сфинктера привратника вследствие выделения тормозных медиаторов (ВИП и АТФ) в окончаниях аксонов этих нейронов. При возбуждении симпатических (адренергических) волокон чревного нерва наступает торможение моторики желудка (уменьшение силы, частоты возникновения и скорости распространения сокращений). В то же время активация α - и β -адренорецепторов постсинаптических мембран миоцитов сфинктера привратника вызывает повышение его тонуса [5].

Важную роль в регуляции моторики ЖКТ играют такие медиаторы, как дофамин и серотонин. Дофаминергические нейроны находятся преимущественно в центральной нервной системе, почках и надпочечниках. Хотя дофамин практически не синтезируется в пищеварительном тракте, в его мышечных клетках имеется большое количе-

ство дофаминовых рецепторов, которые распределены неравномерно: преимущественно в нижней части пищевода, желудке и проксимальном отделе ДПК. В то же время в тонкой и толстой кишке практически нет таких рецепторов.

Выделяют пять типов дофаминовых рецепторов. Рецепторы D_1 и D_5 схожи и связаны с белком G_s , который стимулирует аденилатциклазу. Эти рецепторы рассматривают вместе как D_1 -подобные рецепторы. Другие дофаминовые рецепторы схожи с D_2 и связаны с белком G_i , который ингибирует аденилатциклазу. Стимуляция периферических D_2 -рецепторов приводит к релаксации нижнего пищеводного сфинктера, задержке эвакуации из желудка, в то же время активация центральных D_2 -рецепторов способствует движению содержимого желудка в ретроградном направлении и развитию рвоты. Медикаментозное блокирование D_2 -рецепторов делает невозможным ингибирование аденилатциклазы и способствует восстановлению уровня цАМФ, что сопровождается нормализацией тонуса нижнего пищеводного сфинктера, восстановлением моторно-эвакуаторной функции желудка и прекращением тошноты и рвоты [15].

Серотонин содержится преимущественно в энтерохромаффинных клетках пищеварительного тракта и способствует повышению тонуса гладких мышц, ускорению перистальтики. Выделяют семь классов серотониновых рецепторов, но на двигательную активность органов пищеварения влияют только два из них — $5-HT_3$ и $5-HT_4$. Рецепторы $5-HT_3$ связаны с ионными каналами, причем при активации этих рецепторов открываются натрий-калиевые каналы, что обеспечивает проникновение потока ионов кальция в клетку. Рецепторы $5-HT_4$ связаны с G -белком, при их стимуляции активируется аденилатциклаза и увеличивается внутриклеточная концентрация цАМФ. Рецепторы $5-HT_3$ локализируются преимущественно в дне четверто-

го желудка (в его хеморецепторной структуре), где расположена пусковая зона рвотного центра, а также на периферических нервах, в частности на окончаниях блуждающего нерва. Возбуждение рецепторов $5-HT_3$ приводит к тошноте и рвоте, а блокада — к их устранению. Рецепторы $5-HT_4$ расположены в стриопаллидонигральной и лимбической системах, безымянной субстанции и других структурах центральной нервной системы, а также на нейронах мышечного слоя кишечника и самих гладкомышечных клетках. Эти рецепторы равномерно распределяются от пищевода до заднего прохода, а их активация сопровождается усилением пропульсивной активности в дистальном направлении, кроме того, отмечается антирефлюксное, послабляющее и противорвотное действие [11, 17].

Определенную роль в регуляции моторной функции кишечника играют эндогенные опиаты. Энкефалиновые клетки и их окончания, как и опиатные рецепторы, локализируются в различных областях мозга: в сером веществе, в ядре тройничного нерва. Энкефалинергические рецепторы широко представлены в ЖКТ: в антральном отделе желудка, в ДПК, поджелудочной железе, толстой кишке, и локализируются в желудочно-кишечных эффекторных клетках гладких мышечных волокон. На моторику желудка и кишечника энкефалины оказывают неоднозначное действие, зависящее от количества энкефалинов и тех рецепторов, на которые они влияют. Предполагают, что при связывании их с μ - и δ -опиоидными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а с κ -рецепторами — замедление моторики ЖКТ. Действие агонистов опиоидных рецепторов в существенной степени опосредуется через холинергическую систему. Агонисты опиоидных рецепторов повышают уровень мотилина — стимулятора моторики и снижают уровень ВИП — релаксанта гладких мышц ЖКТ [1].

Выделяют несколько видов нарушения моторной функции желудка. К расстройствам моторики желудка относят нарушения тонуса мышечной оболочки желудка (включая мышечные сфинктеры), перистальтики желудка и эвакуации содержимого желудка. Нарушения тонуса мышечной оболочки желудка включают его избыточное повышение (гипертонус), чрезмерное снижение (гипотонус) и атонию — отсутствие мышечного тонуса. Изменения мышечного тонуса приводят к нарушениям перистолы — охватывания пищевых масс стенкой желудка и формирования порции пищи для внутрижелудочного переваривания, а также эвакуации её в ДПК. Расстройства деятельности мышечных сфинктеров желудка проявляются в виде снижения (вплоть до их атонии; обуславливает длительное открытие — «зияние» — кардиального сфинктера и/или сфинктера привратника) и повышения тонуса и спазма мышц сфинктеров (вызывают кардиоспазм и/или пилороспазм), нарушения перистальтики желудка в виде её ускорения (гиперкинез) и замедления (гипокинез). Сочетанные и/или отдельные расстройства тонуса и перистальтики стенки желудка приводят либо к ускорению, либо к замедлению эвакуации пищи из желудка [3].

Как отмечалось ранее, нарушения моторики выявляют при всех органических и функциональных заболеваниях желудка. Наиболее существенную роль эти нарушения играют при патологии с так называемыми первичными нарушениями моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, различных дискинезиях пищевода (диффузный и сегментарный эзофагоспазм), функциональной диспепсии (ФД), дискинезии ДПК, дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди.

Кроме заболеваний с первичными нарушениями моторики ЖКТ, выделяют ее вторичные нарушения, возникающие на фоне течения других заболеваний, к которым,

в частности, относят: нарушение моторики желудка и кишечника, возникающие у больных с сахарным диабетом (вследствие диабетической нейропатии, приводящей к нарушению функции вегетативной нервной системы), постваготомические расстройства, расстройства двигательной функции у больных системной склеродермией в результате разрастания соединительной ткани в стенке пищевода и желудка. Повреждение мышц желудка наблюдается у пациентов с полимиозитом [4].

Выделяют несколько групп препаратов, оказывающих влияние на моторику ЖКТ и действующих либо на верхние, либо на нижние отделы, либо на всем протяжении ЖКТ. Механизм действия этих препаратов обусловлен блокадой рецепторов, регулирующих функцию ЖКТ, или нормализацией их взаимоотношения. Одним из основных классов лекарственных препаратов, оказывающих влияние на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, являются прокинетики — специализированные лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию ЖКТ и способствующие продвижению продуктов пищеварения по кишечной трубке. В Российской Федерации по *международному непатентованному наименованию* (МНН) зарегистрированы четыре прокинетики: метоклопрамид, домперидон, итроприд и прукалоприд [6]. Клинико-фармакологические особенности прукалоприда в данной статье не рассматриваются, поскольку он является селективным энтерокинетиком [7]. Попытки использовать прукалоприд при ФД не увенчались успехом (работы Яна Така).

Наиболее длительно и широко применяемый прокинетик — метоклопрамид, механизм действия которого обусловлен блокадой центральных дофаминовых D_2 -рецепторов и серотониновых $5-HT_3$ -рецепторов в триггерной зоне ствола головного мозга, а также периферических дофаминергических и серотонинергических

рецепторов. Препарат проявляет слабое не прямое холиномиметическое действие (усиливает его высвобождение, повышает концентрацию ацетилхолина в синаптической щели). Указанные медиаторные влияния повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, уменьшают выраженность гастроэзофагеального рефлюкса, усиливают сокращения желудка и кишечника, восстанавливают активность водителя ритма желудка, устраняют тошноту и рвоту.

Наиболее значимыми побочными эффектами метоклопрамида являются экстрапирамидные расстройства (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы) и нарушения деятельности центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.). Описаны также расстройства гормонального статуса пациентов: гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла. При применении метоклопрамида указанные нежелательные явления встречаются достаточно часто (до 10–20 %), особенно у детей, а также у лиц пожилого и старческого возраста [9].

В связи с наличием у данного лекарственного средства выраженных побочных эффектов 26 июля 2013 г. Комитет по лекарственным средствам для применения человеком Европейского медицинского агентства рекомендовал внести изменения в применение содержащих метоклопрамид препаратов в странах, входящих в *Европейский союз* (ЕС), включая ограничение дозы и продолжительности использования лекарства. В соответствии с рекомендациями Комитета метоклопрамид следует использовать только для краткосрочного лечения (до 5 дней), предотвращения развития отсроченной тошноты и рвоты, после проведения химиотерапии, а также для лечения послеоперационной тошноты и рвоты [13].

Второй широко известный прокинетик — домперидон, механизм

действия которого обусловлен блокадой периферических дофаминовых D_2 -рецепторов и серотониновых $5-HT_3$ -рецепторов. Препарат почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому применение его редко сопровождается экстрапирамидными расстройствами. Противорвотное действие домперидона обусловлено подавлением активности хеморецепторов триггерной зоны вне гематоэнцефалического барьера. Некоторые авторы считают, что домперидон оказывает также слабывыраженное центральное дофаминолитическое действие [16]. Меньшую выраженность центральных эффектов домперидона по сравнению с таковыми метоклопрамида объясняют его более низкой биодоступностью (всасывается не более 15% от принятой дозы), а следовательно, и более низкой концентрацией в головном мозге.

Клинические эффекты домперидона включают: повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, усиление аккомодации желудка, улучшение антроудоденальной координации, повышение продуктивной перистальтики ДПК, повышение сократительной способности желчного пузыря. Однако в последние годы выявлен ряд факторов, поколебавших устоявшиеся представления о безопасности данного препарата. В зарубежной литературе появились сведения о том, что применение домперидона, особенно в высоких дозах, сопровождается удлинением интервала $Q-T$, появлением пируэтной тахикардии, четырехкратным увеличением частоты внезапной кардиальной смерти [18].

В последующем был проведен ряд фармакоэпидемиологических исследований, на основании результатов которых в марте 2014 г. было принято Решение Комитета по оценке фармаконадзорных рисков. Комитет рекомендует сохранить домперидонсодержащие лекарственные средства на рынке и продолжить их использование в странах ЕС для устранения

тошноты и рвоты, но снизить рекомендуемую дозу до 10 мг с применением до 3 раз в день внутрь при лечении взрослых и подростков с массой тела 35 кг и более. Эти лекарственные средства не рекомендуется использовать дольше 1 нед. Важно, что домперидон в дальнейшем не следует регистрировать как препарат для лечения других состояний, таких как вздутие живота или изжога.

Указанные проблемы привели к тому, что в настоящее время в терапии расстройств моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ ведущее значение приобрел итоприда гидрохлорид — прокинетики с комбинированным механизмом действия, проявляющий свойства антагониста периферических дофаминергических рецепторов второго типа и блокатора ацетилхолинэстеразы. Блокирование D₂-рецепторов способствует повышению активности аденилатциклазы и уровня цАМФ в гладких мышцах пищевода, желудка и ДПК, что сопровождается повышением двигательной активности этих отделов [17].

Как показали экспериментальные и клинические исследования, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение [14]. Кроме того, препарат оказывает противорвотное действие, которое реализуется благодаря взаимодействию с дофаминовыми D₂-хеморецепторами триггерной зоны. Одновременно итоприд активирует высвобождение и обеспечивает увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, пролонгируя его действие, что приводит к повышению перистальтической активности тонкой и толстой кишки [4]. Итоприд обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому у него практически отсутствуют центральные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты.

Итоприд метаболизируется флавинозависимой монооксигена-

зой и не взаимодействует с такими изоферментами цитохрома P450, как CYP2C19 и CYP2E1. Это позволяет минимизировать вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий, например с препаратами группы *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [14]. Отметим также, что выявленные при лечении метоклопрамидом и домперидоном выраженные нежелательные явления при применении итоприда не зарегистрированы.

Анализ данных литературы свидетельствует о широком распространении синдрома ФД в РФ (у 30–40% населения). Одним из основных механизмов развития этого расстройства являются нарушения моторики желудка, что определяет существенную роль в терапии ФД лекарственных средств, обладающих прокинетиической активностью. Возможность развития выраженных нежелательных явлений при использовании таких прокинетики, как метоклопрамид и домперидон, не позволяют использовать их в качестве средств курсовой терапии при лечении пациентов с ФД [7].

Как известно, в соответствии с Приказом МЗ РФ (2013 г.) врачи выписывают лекарственные средства по МНН. В связи с этим особую актуальность приобретает проблема качества генериковых препаратов, представленных на российском фармацевтическом рынке. В РФ зарегистрирован лишь один генерик итоприда под торговым наименованием «Итомед». Изучение его клинических эффектов представляется весьма актуальным. В связи с этим нами на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова проведено изучение клинической эффективности препарата «Итомед» производства компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о» (Чехия) при лечении пациентов с ФД.

По дизайну исследование являлось открытым, контролируемым, рандомизированным, с параллельными группами, моноцентровым. В соответствии с принятой в меди-

цине классификацией, основанной на доказательствах, такой дизайн соответствует уровню доказательств Ib [6]. Первичный скрининг осуществляли путем применения «Римских критериев III» и стандартного лабораторно-инструментального обследования (ФГДС с биопсией слизистой оболочки, уреазный тест, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям ректоскопия или колоноскопия, биохимическое исследование крови). У всех пациентов отсутствовали симптомы тревоги и «красных флагов». Обследование проводили с целью исключения вторичных диспепсий.

Отобраны 60 пациентов с синдромом ФД, у 30 из которых доминировали клинические проявления *эпигастрального болевого синдрома* (ЭБС), у 30 — *постпрандиального дистресс-синдрома* (ПДС). Используя термин «доминировали», мы хотим подчеркнуть, что у большинства пациентов наблюдались все симптомы синдрома ФД той или иной степени выраженности. Затем, каждая группа, включавшая 30 пациентов, путем рандомизации (использовали таблицы случайных цифр) была разделена на две подгруппы по 15 человек. В первой (контрольной) подгруппе пациенты принимали невсасывающийся антацид в режиме «по требованию». Сохранение возможности единичных приемов антацида в этой подгруппе было продиктовано этическими соображениями. Во второй, основной, подгруппе наряду с этим использовали итомед в суточной дозе 150 мг в течение 3 нед. В период наблюдения ИПП не применяли и эрадикационную терапию не проводили. Таким образом, были выделены четыре подгруппы, при этом курсовая терапия итомедом проведена 30 пациентам с ФД.

Оценку эффективности терапии итомедом осуществляли с помощью динамического изучения клинических и экспериментально-психологических характеристик.

До начала терапии большая часть пациентов предъявляли жалобы на боли, дискомфорт или ощу-

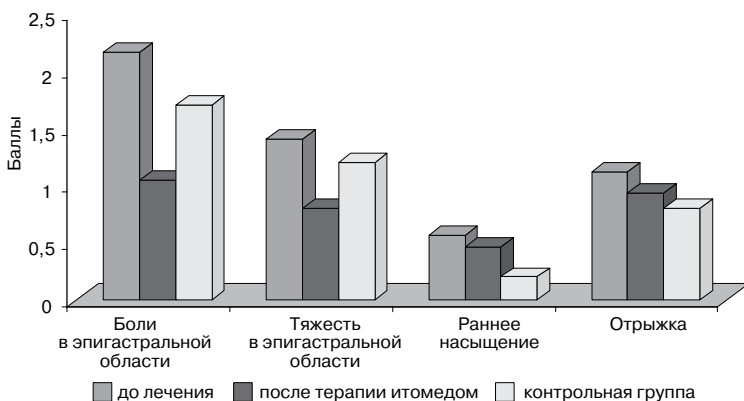


Рис. 1. Динамика выраженности симптомов ФД у пациентов с ЭБС.

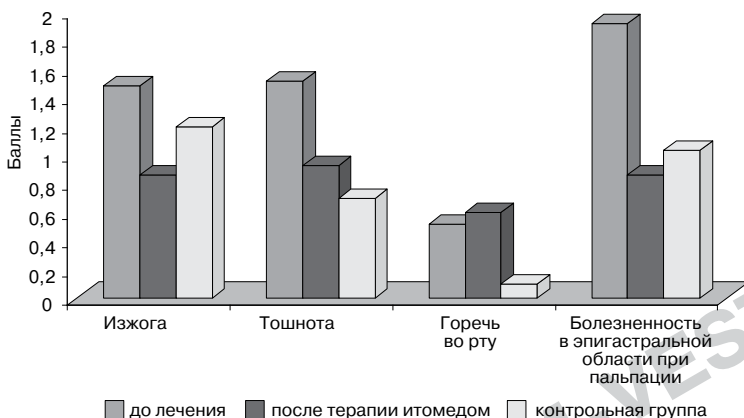


Рис. 2. Динамика выраженности «недиспепсических» симптомов у пациентов с ЭБС.

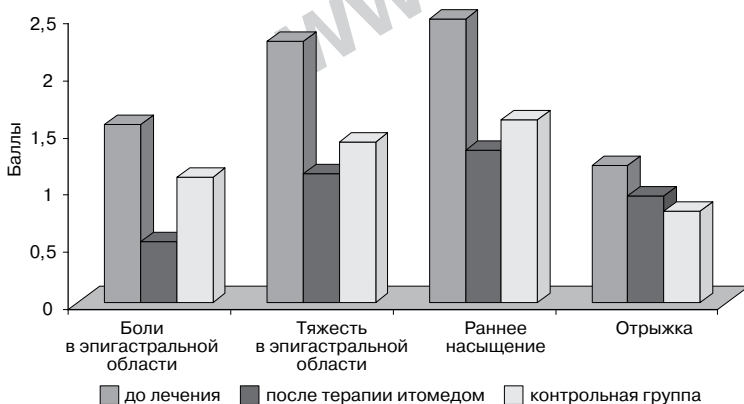


Рис. 3. Динамика выраженности симптомов у пациентов с ПДС.

ощущение тяжести в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, отрыжку. У наблюдавшихся больных с ФД часто отмечались другие, «недиспепсические» симптомы, такие как тошнота, изжога, горечь во рту, метеоризм.

Данные, представленные на рис. 1, отражают выраженную

позитивную динамику клинического статуса пациентов с ЭБС под влиянием терапии итомедом. Прежде всего это достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома: ни у одного пациента, получавшего итомед, к концу курсовой терапии интенсивные боли в эпигастральной области не отмечены. Как было

отмечено ранее, распределение пациентов в подгруппы ЭБС и ПДС основывалось на выделении доминирующего симптома. На чувство тяжести в эпигастральной области различной степени выраженности предъявляли жалобы практически все пациенты. На фоне терапии итомедом выраженность данного симптома достоверно снизилась.

Из симптомов, условно обозначенных «недиспепсические», итомед оказывал наиболее выраженное влияние на частоту возникновения и интенсивность изжоги (рис. 2). Это представляется вполне закономерным, поскольку препарат повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, тем самым уменьшая вероятность гастроэзофагеального рефлюкса.

Отмеченные особенности влияния итомеда на клинические проявления ФД у больных с ЭБС нашли подтверждение и при лечении пациентов с ПДС. По сравнению с пациентами контрольной группы больные, получавшие курсовую терапию итомедом, отмечали достоверно более выраженную редукцию ключевых симптомов — тяжести в эпигастральной области и чувства раннего насыщения (рис. 3). Такая динамика позволяет считать, что при этом варианте ФД итомед способствует улучшению аккомодации желудка и облегчает переход пищевых субстратов из желудка в ДПК.

Таким образом, в результате проведения исследования мы установили, что «чистые» клинические варианты ФД наблюдаются относительно редко: у больных, у которых доминировал ЭБС, и у пациентов с ПДС отмечались практически все диспепсические симптомы (в соответствии с описанием, представленным в «Римских критериях III») различной степени выраженности. Кроме того, наличие у ряда больных изжоги и горечи во рту позволяет считать, что нарушения моторики у больных данной категории могут включать нарушения функции билиарного тракта и явления гастроэзофагеального рефлюкса. Иными сло-

вами, речь идет о расстройствах моторики не только желудка, но также зоны нижнего пищеводно-го сфинктера и билиарно-дуоденальной зоны. Полученные данные позволяют утверждать, что итомед оказывает позитивное влияние на оба ведущих механизма возникновения нарушений моторики при ФД — нарушение фундальной аккомодации и переход пищи из желудка в ДПК.

Проведенная в течение 3 нед терапия итомедом оказалась эффективной не только у пациентов с ПДС, но и у больных с ЭБС. Если позитивная динамика симптомати-

ки в ходе терапии итомедом при ПДС логично объясняется клинико-фармакологическими характеристиками препарата, то лечебные эффекты итомеда при ЭБС, вероятно, обусловлены стабилизацией висцеральной сенситивности, в результате чего восстанавливаются процессы аккомодации желудка и улучшается переход содержимого желудка в ДПК.

Вывод

Итоприда гидрохлорид (итомед) зарекомендовал себя как препарат, хорошо переносимый

пациентами и не дающий выраженных побочных эффектов. Представленные данные литературы и результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что итомед (итопринд) — эффективный и безопасный прокинети́ческий препарат, который с успехом может быть использован в качестве монотерапии постпрандиального дистресс-синдрома и эпигастрального болевого синдрома, а также при комплексном лечении пациентов с различными клиническими вариантами моторных нарушений гастродуоденальной зоны.

Список литературы

1. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства — лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии // Фарматека. — 2011. — 12(215). — С. 26–31.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Боли в животе. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 112 с.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 80–92.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 1–4.
5. Ландсберг Л., Янг. Физиология и фармакология вегетативной нервной системы // Рус. мед. сервер. www.rusmedserver.ru/med/haris/63.html
6. Петров В.И., Недогада С.В. Медицина, основанная на доказательствах: Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 144 с.
7. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Прокинети́ческая терапия при лечении больных с функциональной диспепсией // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2013. — № 6. — С. 31–38.
8. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Нерешенные проблемы и новые возможности в терапии хронического запора // Лечащий врач. — 2013. — № 4. — С. 46–50.
9. Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Каротко. — М.: Медицина, 2008.
10. Щербинина М.Б. Итомед®: рациональное лечение дискинезий желудочно-кишечного тракта // Поликлиника. — 2012. — № 4. — С. 52–54.
11. Bruheim S., Krobert K., Andressen K. Unaltered agonist potency upon inducible 5-HT7 (a) but not 5-HT4 (b) receptor expression indicates agonist-independent association of 5-HT7 (a) receptor and Gs // Receptors Channels. — 2003. — № 2. — P. 107–116.
12. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
13. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. EMA./443003/2013).
14. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 832–840.
15. Mehta M.A., Riedel W.J. Dopaminergic enhancement of cognitive function // Curr. Pharm. Des. — 2006. — № 12. — P. 2487–2500.
16. Sawant P., Das H.S., Desai N. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // JAPI. — 2004. — Vol. 52. — P. 626–628.
17. Tonini M., Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // Gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C. Scarpignato, F. di Mario. — Basel: Karger, 2006. — P. 96–113.
18. Van Noord Charlotte, Dieleman Jeanne P. et al. Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death. // Drug Saf. — 2010. — Vol. 33, N 11. — P. 1003–1014.

Фукоза в диете нашей микробиоты

(Обзор литературы)

С.В. Кононова, В.В. Сова, А.А. Низов, Е.И. Сучкова

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Кононова Светлана Витальевна — кандидат биологических наук, ведущий инженер группы регуляции биосинтеза белка Института белка РАН

Сова Вячеслав Васильевич — кандидат химических наук, доктор биологических наук, заместитель директора по инновациям, заведующий опытным биотехнологическим производством Института белка РАН

Низов Алексей Александрович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «РязГМУ». Контактная информация: a.nizov@rzgmu.ru; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9.

Сучкова Екатерина Игоревна — врач-ординатор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «РязГМУ». Контактная информация: 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Цель обзора. Проанализировать современные представления о роли микробиоты и межклеточных взаимодействий с фукозой в патогенезе развития воспалительных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ); оценить возможности коррекции микрофлоры в сторону симбионтной путем использования полисахаридов бурых водорослей с высоким содержанием фукозы.

Основные положения. По результатам последних исследований установлено, что генетическая предрасположенность к воспалительным заболеваниям ЖКТ может также определяться полиморфизмом генов FUT2 и FUT3 кодирующих фукозилтрансферазы — ферментов, участвующие в фукозилровании. Фукозилрование широко распространено среди растений, бактерий, позвоночных и беспозвоночных животных, в том числе и у человека, обеспечивая, в частности, межклеточные взаимодействия. Муцины, образующие защитный гомеостатический барьер между резидентной микробиотой и базовыми иммунными клетками кишечника, несут в своем составе большое количество фукозосодержащих O-гликанов. L-Фукоза муцинов и олигосахаридов молока участвует в формировании микробиоты; полиморфизм гена FUT2 влияет на этот процесс у человека, но основную роль в нем играет диета. Изменение качественного и количественного состава микробиоты как причина сокращения употребления доступных для них углеводов, вследствие перехода на диету с низким содержанием растительных полисахаридов пищи, ведет к развитию ряда заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний ЖКТ.

Заключение. Фукозаопосредованные взаимодействия и нарушения микробиоты играют значительную роль в механизме развития воспалительных заболеваний кишечника

Ключевые слова: воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, фукозилтрансферазы, фукозилрование, L-фукоза, микробиота, муцины, дисбиоз.

Fucose in the diet of our microbiota (review)

S.V. Kononova, V.V. Sova, A.A. Nizov, E.I. Sushkova

Purpose of the Review. To analyse modern concepts about the role of microbiota and intercellular interaction with L-fucose in pathogenesis of the development in inflammatory bowel diseases; to estimate the opportunities for microbiota improvement till the simbiotic one by the use of polysaccharides from kelp with high concentration of L-fucose.

Basic concepts. Results of recent research show that genetic disposition to inflammatory bowel diseases may also be determined by polymorphism of FUT2 and FUT3 genes coding fucosyltransferases — enzymes taking part in fucosylation. It is well-known that fucosylation is widely spread in plants, bacteria, vertebrata and invertebrate animals including man and provide in particular intercellular interactions. Mucins

which form protecting homeostatic barrier between host-based microbiota and basic immune cells of the bowel contain a great number of fucose-containing O-glycans. L-fucose of mucins and human milk oligosaccharides plays a serious role in microbiota formation; FUT2 gene polymorphism affects this process in man leaving the main role to dietary habits. As a consequence of transition to a diet containing low amounts of vegetable polysaccharides, the change in qualitative and quantitative composition of microbiota leads to reduction of utilization of carbohydrates available for it and correspondingly provokes a number of diseases including inflammatory bowel diseases.

Conclusion. This review presents the important role of L-fucose-mediated interactions and disbiosis of microbiota in the process of evolvement of inflammatory bowel diseases.

Key words: inflammatory bowel disease, L-fucose, fucosyltransferase, fucosylation, microbiota, mucins, dysbiosis.



Широкий круг клиницистов, отмечая в последние 50–60 лет повсеместный и неуклонный рост хронических неинфекционных метаболических и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциируют этот метаморфоз с резкой сменой образа жизни людей в развивающемся индустриальном обществе. Особое место занимает группа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), — этиология которых до сих пор остается до конца неизвестной, а в патогенезе участвуют различные механизмы, свидетельствующие об их несомненной гетерогенности с общими подобными конечными путями.

Эта неоднородность выявляется на генетическом, фенотипическом, иммунологическом, бактериологическом и терапевтическом уровнях [1]. Предрасположенность к ВЗК определяется генетическим полиморфизмом 163 генов, которые можно объединить в следующие группы: дефект барьерной функции слизистой оболочки, аномальная иммунорегуляция и дефект микробного распознавания/уничтожения. Это показало важность эпителиальной барьерной функции, врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе болезни.

Изучение факторов окружающей среды позволило установить вовлеченность синантропных бактерий (и их «продукции»), а не обыч-

ных возбудителей, в дисрегуляцию иммунитета и возникновения воспалительных заболеваний ЖКТ [2–5]. Эти работы позволили сформулировать гипотезу, согласно которой воспалительные заболевания ЖКТ являются в значительной мере проявлением нетипичного иммунного ответа на компоненты нормальной микробиоты у генетически восприимчивых людей.

Недавно было обнаружено, что генетическая предрасположенность к данным заболеваниям также может определяться полиморфизмом генов FUT2 и FUT3, кодирующих фукозилтрансферазы. Анализ значения фукозилирования для формирования микробиоты и ее взаимоотношений с организмом человека позволяет по-новому рассмотреть роль углеводов в развитии ВЗК.

Фукозилирование

Фукозилирование широко распространено среди позвоночных и беспозвоночных животных, растений и бактерий. L-Фукоза присутствует во многих олигосахаридах, гликопротеинах и гликолипидах. Ее источником для них является ГДФ-фукоза, примерно 90% которой у человека синтезируется в клетках *de novo* в метаболическом пути, начинающемся с ГДФ-Д-маннозы, а 10% поступает через «реутилизационный» путь. Под действием различных фукозилтрансфераз она может быть перенесена на соответствующие акцепторные

молекулы и присоединена к ним. Фукозилтрансферазы классифицируются в зависимости от типа связи, которой фукоза соединяется с акцепторной молекулой: α -1,2, α -1,3, α -1,4 и α -1,6 и O-FucTs [6].

У человека фукозилтрансферазы FUT1 и FUT2, присоединяющие фукозу по α -1,2-связи, отвечают за синтез **H антигена групп крови**. Инактивация FUT2 на обеих аллелях и нонсенс-мутация G428A и миссенс-мутация A385T примерно у 20% людей приводят к так называемому «несекреторному» статусу, когда отсутствуют фукозосодержащие антигены в слюне, фукозилированные муцины эпителия и фукозосодержащие олигосахариды в молоке женщин-несекретантов. В настоящее время инактивированные аллели FUT1 и FUT2 известны только у человека [7].

У бактерий также есть аналогичные фукозилтрансферазы. Они обнаружены, в частности, у *Escherichia coli* K12, *Salmonella enterica* LT2, *Yersinia enterocolitica* O8, штамма *E. coli* O128 и *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Очевидно, эти бактерии активно используют стратегию молекулярной мимикрии для своей защиты от распознавания иммунной системой, что было показано на примере наиболее охарактеризованных фукозилтрансфераз из разных штаммов *H. pylori*, которые отвечают за последние шаги синтеза Льюис антигеновых структур (Le^x, Le^y, Le^a, Le^b) в ее липосахаридах [6].

У человека так же есть 6 фукозилтрансфераз (кодируются FUT3–FUT7, FUT9), участвующих в последних этапах синтеза А, В, Н антигенов и Le^x, Le^y, Le^a, Le^b, сиалил-Le^x и сиалил-Le^a антигенов крови. Дифукозилированные антигены (Le^y и Le^b) образуются сначала терминальным фукозилированием по α -1,2-связи, а затем по α -1,3- или α -1,4-связи.

FUT2 и FUT3 аллели отличаются полиморфизмом. FUT1, FUT4, FUT7 и, возможно, FUT9 либо не имеют, либо имеют очень редкие неактивные аллели. Они крайне консервативны среди всех видов млекопитающих, что позволяет говорить о важности их роли на клеточном уровне. Так, FUT4 и FUT7 участвуют в синтезе селектинов и таким образом вовлечены в лейкоцитный хоминг [7].

В растениях FUT1 фукозилтрансфераза катализирует перенос фукозы на галактозу при образовании Le^a-структуры в фукогалактоксилогликанах у представителей ряда семейств однодольных и двудольных растений. В сложных пектиновых полисахаридах рамногалактуронах II 2-О-метил- α -фукоза присоединена α -1,4-связью к рамнозе [6]. Эти полисахариды обнаруживаются в семействах растений, многие представители которых являются съедобными для человека.

Антигены групп крови как акцепторы патогенов

Многие патогены используют поверхностные углеводы антигенов групп крови как первичные акцепторы. АВН и Льюис антигены у человека найдены на эпителиальных клетках всех органов, которые имеют прямой контакт с внешней средой: верхние дыхательные пути, нижние уретрогенитальные пути, эпителий ЖКТ, а также на некоторых нейронах периферической нервной системы, эндотелии сосудов, эпителии тимуса и на коже [7].

Регуляция гликозилирования является частью защитного механизма врожденной иммунной системы против разнообразных и быстро

эволюционирующих патогенов, поэтому наличие или отсутствие фукозилирования за счет полиморфизма FUT2–FUT3 генов делает их носителей устойчивыми или наоборот восприимчивыми к тем или иным заболеваниям. Штамм *Staphylococcus aureus*, например, может связываться с Le^a, в большом количестве присутствующем у представителей несекреторного фенотипа FUT2, поэтому они оказываются более восприимчивыми инфицированию *S. aureus*, чем представители секреторного фенотипа. В то же время люди с функциональной копией FUT2, по-видимому, защищены от ряда инфекционных заболеваний, таких как Norovirus и ротавирусная инфекции [7]. Схожая ситуация по использованию в виде акцепторов структур предшественников Н антигена для *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Campilobacter jejuni*, Le^b антигена для *H. pylori*. Лектины LecB *Pseudomonas aeruginosa* взаимодействуют с антигенами Н-тип2/Le^a, BC2L-C *Burkholderia cenocepala* с Н-тип2/Le^b, VambL *Burkholderia ambifaria* с Н-тип2/Le^y, CV-III *Chromobacterium violaceum* с Н-тип2. При этом отмечается сходство в строении лектинов или консерватизм в последовательностях, отвечающих за их связывание с фукозой [8].

Таким образом, фукозилирование может играть роль в развитии заболеваний через взаимодействие с лектинами патогенов [7].

Муцины

Слизистая, покрывающая ЖКТ, является биохимически сложной средой богатой гликопротеинами, антимикробными пептидами, иммуноглобулинами и многими другими белками, липидами и электролитами. Она делится на внешний рыхлый слой из протеолитически расщепленных муцинов, в котором в основном селятся бактерии, и внутренний слой, который прочно прикреплен к эпителию, так как образован трансмембранными гликопротеинами [9].

Муцины, экспрессирующиеся в насыщенном бактериями кишечнике, образуют защитный гомеостатический барьер между резидентной микробиотой и базовыми иммунными клетками кишечника. В тонкой и толстой кишке муциновый слой в основном состоит из секретируемого муцина MUC2, в то время как MUC1, MUC5AC и MUC6 являются основными муцинами в желудке. Муцины несут большое количество (до 80% от общей массы) О-связанных олигосахаридов (О-гликаны).

В кишечнике внутренний слой муцинов действует как физический барьер, отделяющий бактерии от эпителия. О-гликаны контролируют антигенность, так как взаимодействуют с окружающей средой и связываются с лектинами, участвуют в контроле иммунной системы и в зависимости от структуры О-гликановых цепей могут быть вовлечены в клеточную адгезию или наоборот, быть антиадгезивными. Они содержат 1–20 углеводных остатка, образующих как линейные, так и разветвленные структуры, имеющие в терминальном положении фукозу или сиаловую кислоту, часть из них имеет структуры Льюис и АВН антигенов групп крови [9, 10].

Фукоза, содержащаяся в О-гликанах, вероятно имеет критическое значение для процессов взаимодействия с микробиотой относительно других углеводов. Это было наглядно показано при изучении изменения состава муцинов кишечника на модельных свиньях [11]. Так установлено, что у 7- и 21-дневных животных количество галактозамина и галактозы в составе муцинов осталось неизменным, в то время как количество фукозы и глюкозамина увеличилось на 165 и 37% соответственно, тогда как процентное содержание сиаловых кислот различалось незначительно.

Регуляция α -1,2/ α -1,3-фукозилирования муцинов у млекопитающих осуществляется активацией факторов транскрипции ATF2 и c-Jun через ERK и JNK сигналь-

ные пути трансдукции, соответственно. Это увеличивает транскрипцию мРНК FUT2 и экспрессию α -1,2/ α -1,3-фукозилтрансферазной активности, что приводит к высокой степени фукозилирования слизистой оболочки кишечника, характерной для взрослого кишечника млекопитающих. Процесс этот запускают первые заселяющие кишечник бактерии [12]. Таким образом, фукозилирование эпителиальных клеток кишечника, катализируемое фукозилтрансферазой 2, является основным механизмом создаваемого симбиоза хозяин — микробиота [13].

У человека фукозосодержащие муцины распределены следующим образом: первые две части кишечника несут антигены группы АВО, в подвздошной кишке обнаружена α -1,2-фукоза в антигенах Н и Le^b групп и α -1,4-фукоза в антигенах Le^b с понижающимся градиентом в направлении к поперечной ободочной кишке. В тоже время α -1,3-фукоза в Le^x демонстрировала возрастающий градиент от подвздошной кишки к прямой, а α -1,4-фукоза в Le^a — от слепой кишки к прямой [14].

Олигосахариды молока

Материнское молоко помимо белка и лактозы содержит около 200 различных олигосахаридов, в том числе сиало- и фукозо-олигосахариды, которые не перевариваются в проксимальном отделе кишечника. Они являются питанием для колонизирующих кишечник микроорганизмов и защищают от патогенов благодаря своему структурному сходству с гликотопами антигенов групп крови [15]. Спектр фукозо-олигосахаридов человеческого молока определяется, в частности, статусом FUT2 гена матери (секреторный или несекреторный тип) и экспрессией FUT3, и меняется на протяжении периода кормления [16], что вероятно коррелирует с изменением содержания различных типов фукозо-муцинов кишечника и микробиоты кишечника [14].

Микробиота

Последние десятилетия о человеке говорят как о мегаорганизме, а его микробиоту называют виртуальным органом, что неудивительно с учетом значительного количественного преобладания микроорганизмов (10^{14} , главным образом бактерий) по отношению к клеткам организма-хозяина, межвидового (до 1100–1200 видов) и внутривидового разнообразия, а также превосходства их суммарного генома по количеству генов в 100 раз над геномом человека [7].

Ряд важных для организма функций — защита от потенциальных патогенов, переваривание полисахаридов, производство необходимых витаминов, стимуляция ангиогенеза, регулирование хранения жира и модуляция иммунной системы хозяина — регулируется генами сформировавшегося в ходе ко-эволюции функционального ядра микробиоты. Использование антибиотиков, изменение и упрощение питания, использование кесарева сечения при родах и искусственное вскармливание новорожденных нарушают сложившийся в ходе многомиллионной ко-эволюции баланс между организмом человека и его микробиотой.

Микробиота кишечника новорожденных и людей пожилого возраста не отличается большим меж- и внутривидовым разнообразием. После перехода ребенка с жидкой пищи на твердую происходит ее усложнение и к 2–3 годам она приближается по разнообразию к микробиоте взрослого человека [17, 18].

Формирование микробиоты у ребенка

Для формирования микробиоты ребенка имеют значение такие факторы как роды, тип кормления ребенка и статус FUT2 гена у него и матери.

Дети, рожденные с помощью кесарева сечения, имеют иной состав микробиоты кишечника, чем

дети, прошедшие родовые пути. Заселение кишечника микробиотой происходит согласно градиенту аэрации в нем. Анаэробные бактерии по количеству на 2–3 порядка превосходят аэробных и факультативно аэробных бактерий. Их содержание постепенно увеличивается от проксимальной к дистальной части ЖКТ, достигая 99% в толстой кишке. Факультативные аэробы стремятся быть ассоциированными с эпителиальными клетками, чтобы получить доступ к источникам кислорода. Первыми заселившие кишечник факультативные анаэробы потребляют кислород, способствуя заселению кишечника анаэробами, и в дальнейшем замещаются доминирующими представителями *Actinobacteria* и *Firmicutes*. В этот момент большое значение имеет тип вскармливания (грудное или искусственное) и статус FUT2 гена матери (секреторный или несекреторный тип) и экспрессия FUT3. Сравнение состава микробиоты детей в период 0–9 месяцев показывает, что при грудном вскармливании преобладают представители типов *Actinobacteria* и *Firmicutes*, в то время как на искусственном вскармливании наблюдается преобладание *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [18].

Утилизация фукозо-олигосахаридов материнского молока *Bifidobacteria* spp. и *Bacteroides* spp. происходит через индукцию α -L-фукозидазной активности из метаболических путей переваривания муцинов [19]. При этом производится большое количество короткоцепочечных жирных кислот. Основные фукозилированные олигосахариды, в отличие от других типов олигосахаридов, наиболее сильно стимулируют ключевые виды мютюэлистных симбионтов, в частности *Bifidobacterium* spp., обеспечивая их селективное закрепление в кишечнике ребенка. Такой селективный отбор определяет заселение соответствующих пищевых ниш в кишечнике бактериями с необходимыми ферментными системами, поскольку они дифференциро-

ванно наделены способностями использования определенных типов гликанов [20].

Успех колонизации кишечника некоторыми бактериями также определяется стратегией их взаимодействия с лектинами слизистой оболочки кишечника. Так многие *Bacteroides*, экспрессируя на своей поверхности различные фукозосодержащие глюкоконъюгаты через метаболические пути сходные с таковыми у хозяина, получают конкурентное преимущество при колонизации кишечника [22].

Микробиота взрослого человека

Микробиота взрослого здорового человека наиболее разнообразна. Подавляющее большинство этого разнообразия (90–99%) относится к бактериальным типам *Firmicutes* и *Bacteroidetes* с доминирующими *Firmicutes* (50–80%), прежде всего, состоящих из бактерий, принадлежащих к *Clostridium* кластерам XIVa и IV. Помимо указанных типов в кишечнике человека присутствуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Spyrochaetes* и *Lentisphaerae* [17]. Одним из ключевых факторов разнообразия состава микробиоты кишечника у взрослого человека является тип и количество сложных углеводов, которые они обычно получают экзогенно из пищи [23].

Глобально нормальная микробиота кишечника предполагает наличие различных энтеротипов (*Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus*), определяющихся преимущественно характером питания. При этом энтеротип *Bacteroides* связан с так называемой «западной» диетой, богатой белком и высоким содержанием жиров, в отличие от энтеротипа *Prevotella*, который связывают с диетой, богатой углеводами [17].

Полиморфизм FUT2 гена также вносит свой вклад в структуру микробиоты кишечника взрослых людей: у несекретантов преобладают *Blautia* et rel., *Dorea*

formicigenerans et rel., *Ruminococcus gnavus* et rel. и *Clostridium sphenoides* et rel. [24].

Утилизация углеводов микробиотой

Хотя генетика хозяина, в частности FUT2 статус, влияет на формирование микробиоты, однако доминирующее значение для ее состава имеет углеводная диета.

При изучении влияния диеты на мышах с различным FUT2 статусом было показано, что перевод их на бедную полисахаридами диету приводил к потере различия в составе микробиоты кишечника. При этом в случае отсутствия фукозы в полисахаридах отдельные члены микробиоты изменяли экспрессию генов, часть представителей микробиоты могла быть утеряна вследствие вымирания, а другие микроорганизмы, напротив, приобретены [25].

Основным источником углеводов для микробиоты кишечника являются полисахариды, поступающие с пищей, и муцины, поскольку менее сложные углеводы эффективно абсорбируются в тонкой кишке. Геном человека кодирует менее 20 ферментов для переваривания углеводов, в основном растительных (сахарозы и крахмала) и лактозы. Полисахариды растительных клеточных стенок зерновых, фруктов и овощей (целлюлозы, гемицеллюлозы и пектины) являются химически и структурно очень сложными, расположены в устойчивой по своей природе к ферментативному разрушению сети. Это означает, что для переваривания огромного количества различных растительных субстратов требуются ферменты, отсутствующие в геноме человека. В связи с этим приходится полагаться на ферментные системы нашей микробиоты, которая должна быстро адаптироваться к внешним стимулам и определять необходимость метаболизма поступивших продуктов [23].

Суммарная доля генов микробиоты кишечника, кодирующих ферменты гидролиза раститель-

ных углеводов, больше, чем генов, кодирующих ферменты гидролиза углеводов животных. При этом функциональный профиль микробиоты ЖКТ достаточно специфичен и адаптирован для каждого биотопа [26].

Ферментные системы для деградации разных типов полисахаридов бактерий собраны в локусы полисахаридной утилизации PUL (Polysaccharide Utilization Loci), что позволяет им гибко реагировать на изменения углеводных субстратов. Муцины, по сути, являются эндогенным источником углеводов, необходимым для поддержания микробиоты в условиях отсутствия внешнего источника [9]. Муциндеградирующие бактерии переваривают их только в случае отсутствия другого доступного субстрата, благодаря наличию приоритета в утилизации разных типов углеводных субстратов перед муцинами [27].

Некоторые доминирующие виды микробиоты кишечника, особенно среди *Bacteroidetes*, обладают очень большим числом генов, кодирующих ферменты утилизации углеводов. Более специализированным по питанию бактериям, например, из *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobium*, по-видимому, принадлежит важная роль в сообществе за счет деградации сложных субстратов, таких как клеточные стенки растений, крахмал и муцины [28]. Муциндеградирующая активность была показана у некоторых численно доминирующих штаммов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Ruminococcus*, являющихся представителями нормальной симбиотной микробиоты, а не только представителей патогенной микробиоты [9].

Ферменты микробиоты кишечника деградируют растительные полисахариды до короткоцепочечных жирных кислот (в основном ацетата, лактата, пропионата и бутирата), имеющих значение для метаболизма и здоровья человека, а также некоторых газов (H_2 , CO_2 , у отдельных лиц CH_4).

Нарушение диеты, обусловленное сокращением потребления метаболически доступных для микробиоты углеводов, ведет к развитию таких заболеваний как неалкогольная жировая болезнь печени/стеатогепатит, воспалительные заболевания кишечника и сердечно-сосудистые заболевания/атеросклероз у подверженных людей вследствие изменения специфического баланса внутри микробиоты и запуска патологических процессов [1, 29].

Воспалительные заболевания кишечника

Эпителиальный слой клеток кишечника выдерживает большую микробную нагрузку, выполняя функцию непроницаемого барьера для микроорганизмов. Он должен различать патогенов и симбионтную микробиоту для поддержания состояния низкой реактивности кишечника в условиях постоянного высокого риска микробного вторжения. Это достигается с помощью специфической иммунной системы, призванной ограничить тканевую инвазию кишечной микробиоты и сохранить симбиотический характер взаимодействия с ней, в том числе и через регуляцию фукозилирования муцинов лимфоидными клетками [13].

С тех пор как L.C. Hoskins и соавт. в 1965 г. [30] обратил внимание на связь между фукозой, АВН антигенами, микробиотой, муцинами и заболеваниями, появилось не так много работ, раскрывающих механизм этой связи. Однако сейчас интерес к этому вопросу значительно вырос, поскольку новые данные позволяют приблизиться к пониманию механизма ВЗК. Знание ключевой роли L-фукозы во взаимодействии между клетками хозяина и его микробиотой объясняет обнаруженную генетическую предрасположенность людей с инактивированными вариантами в FUT2 локусе к развитию первичного склерозирующего холангита, БК и повреждению желчных протоков [21]. У людей с несекреторным

статусом FUT2 понижается содержание фекальных бифидобактерий, увеличивается содержание представителей Firmicutes и уменьшается Proteobacteria и Actinobacteria. Происходит изменение не только состава [31], но и энергетического метаболизма микробиоты, в том числе и за счет снижения примерно на 15% разнообразных генов. Наблюдается потеря части бутиратпроизводящих бактерий, сдвиг в сторону увеличения метаболизма глутатиона и снижение путей аминокислотного биосинтеза. Результатом этих изменений является субклиническое воспаление слизистой кишечника [32]. Люди с несекреторным статусом FUT2 не имеют фукозилированных гликанов на поверхности эпителия желчных протоков. Они имеют другой бактериальный состав желчи по сравнению с теми, у кого FUT2 имеет секреторный статус [21].

Причины дисбиоза, приводящие к развитию ВЗК, могут быть разными, но наиболее частой является длительное голодание микроорганизмов по доступным им «растительным полисахаридам пищи» [29], которое при наличии нарушения контроля за плотностью микробиоты со стороны организма-хозяина вследствие генетических дефектов приводит к росту муцинпереваривающих бактерий на муцинах ЖКТ. Другой причиной дисбиоза может стать измененное гликозилирование муцинов вследствие полиморфизма FUT2 и FUT3 генов. Однако представители бактерий из разных семейств и видов имеют различные типы и количество ферментных систем, которые они могут задействовать при переваривании различных типов муцинов [9], что ведет к получению конкурентного преимущества при росте в этих условиях для некоторых из них, тогда как другие начнут вымирать. При этом вымирание затронет и бактерии, рост которых зависит от их метаболитов. Увеличение муколитических бактерий наблюдалось в макроскопически и гистологически нормальном кишечном эпителии при

БК (в среднем в 1,9 раза) и НЯК (в среднем в 1,3 раза) с сильной диспропорцией у некоторых видов, таких как *R. gnavus* (более чем 4-кратное) и *R. torques* (~100-кратное). При этом изобиловавшие в норме *Akkermansia muciniphila* были сильно снижены как при БК, так и при НЯК [33].

Можно предположить, что в данных условиях рано или поздно равновесие между воспроизводством муцинов и их деградацией нарушается, в том числе из-за снижения производства таких муцинстимулирующих факторов как бутират, вследствие вымирания бутиратпроизводящих бактерий. Нарушение механизмов защиты, обеспечиваемых симбионтной микробиотой (физическая изоляция, конкуренция за питательные вещества, кворум и т.п.) из-за падения ее численности ведет к тому, что аэробы и факультативные анаэробы начинают заполнять нишу строгих анаэробов и у патогенов появляется возможность адгезии и инвазии клеток кишечника.

При этом они начинают менять свое микроокружение. Такую стратегию используют некоторые патогенные штаммы *E. coli* (B2 и D), более конкурентные с анаэробами в условиях ВЗК такие аэробы как *S. enterica* серотип *Typhimurium*, которым в норме препятствует наличие H-тип2 антигена [13], и даже облигатные аэробы типа *Mycobacterium avium* [34, 35]. Анаэробные бактерии и их продукты наблюдаются при БК и экспериментальном колите, в то время как функционально патологические аэробы могут быть вовлечены в развитие НЯК [1].

Хотя причины возникновения ВЗК имеют гетерогенный характер, все же происходящие изменения микробиоты укладываются в некий общий тренд [9, 17, 29, 33, 34]:

1. При недостатке экзогенных некрахмальных полисахаридов и определенных генетических дефектах наблюдается увеличение числа муцинпереваривающих бактерий, ряд которых возможно на

первоначальном этапе получает конкурентное преимущество.

2. Постепенно падает видовое разнообразие и уменьшается количественный состав микробиоты, особенно представителей *Firmicutes* и *Bifidobacterium*.

3. Увеличивается число бактерий представителей типа *Bacteroidetes*, хотя и у них снижается видовое разнообразие.

4. Снижается количество представителей основных перерабатывающих полисахариды и производящих бутират семейств, таких как *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Clostridiaceae*, в частности *F. prausnitzii*.

5. Идет переход от преобладающих «симбионтов» к потенциально вредным «патобионтам». Отмечается увеличение представителей типов *Proteobacteria*, в частности, семейства *Enterobacteriaceae* и *Actinobacteria*.

6. В целом происходящий сдвиг от *Firmicutes* к *Proteobacteria* характеризует уменьшение облигатных анаэробов по отношению к факультативным.

7. Открывается возможность для инвазии патогенам, таким как *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Helicobacter*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *C. difficile*, патогенным штаммам *E. coli*. Все они могут быть обнаружены в качестве причины развития воспаления кишечника.

И хотя в деградации муцинов задействованы не только ферменты, отщепляющие терминальную фукозу, а патогены имеют также и лектины, взаимодействующие с другими углеводами, имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что фукоза играет одну из ключевых ролей, в том числе и через углеводный метаболизм, в формировании нормальной микробиоты.

Заключение

В настоящее время накоплены многочисленные доказательства того, что диета является одним из основных факторов, регулирующих функционирование и состав кишечной микробиоты. Стратегия вос-

становления нормальной микробиоты только за счет пробиотиков в долгосрочной перспективе будет провальной без постоянной поддержки микробиоты соответствующими растительными полисахаридами. Наличие фукозосодержащих полисахаридов может позволить скорректировать микробиоту в сторону ряда ключевых представителей симбионтной микробиоты и в решении этой задачи большую роль могут сыграть полисахариды не только наземных растений, но и бурых водорослей, содержащих фукоиданы.

Фукоиданы — сульфатированные полисахариды с высоким содержанием фукозы и они могут выступить в качестве временного конкурентного ингибитора для лектинов патогенов и снизить нагрузку на муциновый слой, давая возможность нормализовать микробиоту. Функциональные продукты, содержащие одновременно фукоиданы и другие растительные полисахариды, могут быть хорошим средством нормализации микробиоты при дисбиозе.

Список литературы

1. Sartor R.B. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(7):390-407.
2. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., Duerr R.H., McGovern D.P., Hui K.Y. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422):119-24.
3. Liu J.Z., Anderson C.A. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(3):373-86.
4. Xu X.R., Liu C.Q., Feng B.S. et al. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(12):3255-64.
5. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20(5):1192-210.
6. Ma B., Simala-Grant J.L., Taylor D.E. Fucosylation in prokaryotes and eukaryotes. *Glycobiology* 2006; 16(12):158R-184R.
7. Marionneau S., Cailleau-Thomas A., Rocher J., Le Moullac-Vaidye B., Ruvoën N., Clément M., Le Pendu J. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie* 2001; 83(7):565-73.

8. Audfray A., Varrot A., Imberty A. Bacteria love our sugars: Interaction between soluble lectins and human fucosylated glycans, structures, thermodynamics and design of competing glycoconjugates. *Comptes Rendus Chimie* 2013; 16(5):482-90.
9. Taiford L.E., Crast E.H., Kavanaugh D., Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet* [Internet]. 2015; 6:81. Available from PMC: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365749/>
10. Johansson M.E., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(6):352-61.
11. Turck D., Feste A.S., Lifschitz C.H. Age and diet affect the composition of porcine colonic mucins. *Pediatr Res* 1993; 33(6):564-7.
12. Meng D., Newburg D.S., Young C., Baker A., Tonkonogy S.L., Sartor R.B. et al. Bacterial symbionts induce a FUT2-dependent fucosylated niche on colonic epithelium via ERK and JNK signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(4):G780-7.
13. Goto Y., Obata T., Kunisawa J., Sato S., Ivanov I.I., Lamichhane A. et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 2014; 345(6202):1254009.
14. Robbe C., Capon C., Maes E., Rousset M., Zweibaum A., Zanetta J.P. et al. Evidence of regio-specific glycosylation in human intestinal mucins: presence of an acidic

gradient along the intestinal tract. *J Biol Chem* 2003; 278 (47):46337-48.

15. Newburg D.S. Glycobiology of human milk. *Biochemistry (Moscow)*. 2013; 78(7):771-85.

16. Chaturvedi P., Warren C.D., Altaye M., Ibáñez F.C., Marzo F., Villarán Mdel C. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology* 2001; 11(5):365-72.

17. Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6(4):295-308.

18. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* [Internet]. 2014; 5:494. Available from PMC: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00494/full>.

19. Garrido D., Barile D., Mills D.A. A molecular basis for bifidobacterial enrichment in the infant gastrointestinal tract. *Adv Nutr* 2012; 3(3):415S-21S.

20. Marcobal A., Sonnenburg J.L. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 4):12-5.

21. Maroni L., van de Graaf S.F.J., Hohenester S.D. et al. Fucosyltransferase 2: A Genetic Risk Factor for Primary Sclerosing Cholangitis and Crohn's Disease — A Com-

prehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol 2015; 48(2-3):182-91.

22. Coyne M.J., Reinap B., Lee M.M., Galeazzi T., Ficcadenti A., Padella L. et al. Human Symbionts Use a Host-Like Pathway for Surface Fucosylation. Science 2005; 307(5716):1778-81.

23. Koropatkin N.M., Cameron E.A., Martens E.C. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. Nat Rev Microbiol 2012; 10(5):323-35.

24. Wacklin P., Makivuokko H., Alakulppi N., Parkes G.C., Hudspith B.N., Rayment N. et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of *Bifidobacteria* in the human intestine. PLoS One [Internet]. 2011; 6(5):e20113. Available from <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020113>

25. Kashyap P.C., Marcobal A., Ursell L.K., Smits S.A., Sonnenburg E.D., Costello E.K. et al. Genetically dictated change in host mucus carbohydrate landscape exerts a diet-dependent effect on the gut microbiota. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(42):17059-64.

26. Cantarel B.L., Lombard V., Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. PLoS One [Internet]. 2012; 7(6):e28742. Available from <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028742>.

27. Lynch J.B., Sonnenburg J.L. Prioritization of a plant polysaccharide over a mucus carbohydrate is enforced by a *Bacteroides* hybrid two-component system. Mol Microbiol 2012; 85(3):478-91.

28. Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. Gut Microbes 2012; 3(4):289-306.

29. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L. Starving our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. Cell Metab 2014; 20(5):779-86.

30. Hoskins L.C., Zamcheck N. Studies on gastric mucus in health and disease. I. Evidence for a correlation between Abo blood group specificity, Abh(O) secretor status, and the fucose content of the glycoproteins elaborated by the gastric mucosa. Gastroenterology 1965; 48(9):758-67.

31. Rausch P., Rehman A., Künzel S., Häslér R., Ott S.J., Schreiber S., et al. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(47):19030-5.

32. Tong M., McHardy I., Ruegger P., Goudarzi M., Kashyap P.C., Haritunians T. et al. Reprogramming of gut microbiome energy metabolism by the FUT2 Crohn's disease risk polymorphism. ISME J 2014; 8(11):2193-206.

33. Png C.W., Lindén S.K., Gilshenan K.S., Zoetendal E.G., McSweeney C.S., Sly L.I. et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. Am J Gastroenterol 2010; 105(11):2420-8.

34. Ferreyra J.A., Ng K.M., Sonnenburg J.L. The Enteric Two-Step: nutritional strategies of bacterial pathogens within the gut. Cell Microbiol 2014; 16(7):993-1003.

35. Juge N. Microbial adhesins to gastrointestinal mucus. Trends Microbiol 2012; 20(1):30-9.

Естественное течение алкогольной болезни печени и возможности лечения больных

А.О. Буеверов¹, А.И. Павлов²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский институт им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России

Буеверов Алексей Олегович – доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский институт им. И.М. Сеченова», главный консультант клинко-диагностического отдела ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: bcl72@yandex.ru
Павлов Александр Игоревич – доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, начальник Центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого». Контактная информация: doctor-pavlov@mail.ru

Цель обзора. Суммировать накопленные данные об особенностях естественного течения *алкогольной болезни печени* (АБП) и возможностях его модификации посредством терапевтического воздействия.

Основные положения. Хотя стеатоз печени обнаруживают у 90% лиц, злоупотребляющих алкоголем, стеатогепатит развивается у небольшой их части, а цирроз печени формируется лишь у 10–20%. Стеатоз, как правило, протекает бессимптомно и полностью регрессирует в условиях абстиненции. Естественное течение АБП определяется в первую очередь паттерном употребления спиртных напитков. Нередко непосредственной причиной смерти является не декомпенсация цирроза и не гепатоцеллюлярная карцинома, а алкогольный гепатит, «наслоившийся» на хроническую патологию печени и ведущий к развитию острой печеночной недостаточности на фоне хронической (*acute-on-chronic liver failure*). Тяжелый алкогольный гепатит характеризуется высокой летальностью, достигающей 30–50% в течение 3 мес. У выживших больных наблюдаются ускоренное формирование фиброза и нередко развитие цирроза в течение 1–2 лет.

Возможности терапии АБП ограничены. При гепатите тяжелого течения наряду с коррекцией трофологического статуса проводят терапию преднизолоном и пентоксифиллином. Для лечения хро-

нических форм АБП применяют средства, используемые при алкогольной зависимости. Эффективность многих препаратов метаболического («гепатопротективного») действия ставится под сомнение; в единственном исследовании продемонстрировало повышение выживаемости больных алкогольным циррозом на фоне 2-летнего перорального приема S-аденозилметионина.

Заключение. Весьма актуальным остается вопрос о медикаментозном лечении АБП, особенно ее тяжелых форм – гепатита и цирроза. Многие лекарственные средства, на которые ранее возлагали надежды, основанные на результатах экспериментальных и пилотных исследований, не оправдали их в рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем важнее из относительно небольшого терапевтического арсенала выбрать препараты, проверенные временем и зарекомендовавшие себя с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, естественное течение, лечение, прогноз.

Natural course of alcoholic liver disease and options of treatment

A.O. Buyeverov, A.I. Pavlov

The aim of review. To summarize accumulated data on the features of natural course of *alcoholic liver disease* (ALD) and therapeutic options of its modification.

Summary. Though hepatic steatosis is revealed in 90% of patients with alcohol abuse, steatohepatitis develops at small proportion of them, and liver cirrhosis develops only in 10–20%. Steatosis, as a rule, progresses asymptotically and completely regresses at abstinence. Natural course of ALD is determined first of all by pattern of drinking. Quite often direct cause of death is neither decompensation of cirrhosis nor hepatocellular carcinoma, but alcohol-induced hepatitis «superimposed» on chronic liver disease and causing development of acute liver failure on a background of chronic one (acute-on-chronic liver failure). Severe alcohol-induced hepatitis is characterized by high mortality reaching rate of 30–50% within 3 months. The survived patients are characterized by accelerated development of fibrosis and frequent transformation to cirrhosis within 1–2 years.

Options of ALD treatment are limited. At severe hepatitis therapy by prednisolon and pentoxifylline is carried out along with correction of nutritional status. At treatment of chronic forms of ALD agents for alcohol addiction treatment are applied. Efficacy of many drugs of metabolic ("hepatoprotective") action is challenged; the only study has demonstrated improvement of survival rate of patients with alcohol-induced cirrhosis on a background of 2-years oral intake of S-adenosylmethionine.

Conclusion. Pharmaceutical treatment of ALD especial its severe forms: hepatitis and cirrhosis is an actual issue. Many pharmaceuticals in which believed, based on results of experimental and pilot studies earlier, have not justified them in randomized controlled studies. The more important is to choose the agents which have been proven by time and recommending from standpoints of evidence-based medicine from quite small therapeutic set.

Key words: alcoholic liver disease, natural course, treatment, prognosis.

Злоупотребление алкоголем и его последствия представляют собой общемировую проблему, включающую не только органную патологию, но также несчастные случаи и преступления, связанные с состоянием опьянения. Так, в Европе смерть 11% мужчин и 1,8% женщин рассматривают в ассоциации с алкоголизмом [13]. Если проанализировать структуру поражений внутренних органов, то доминирует среди них именно *алкогольная болезнь печени* (АБП), ведущая к развитию *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцел-*

люлярной карциномы (ГЦК) [21]. Несмотря на то что в последние годы в изучении патогенеза этанолиндуцированного поражения печени достигнуты значительные успехи, лечение тяжелых форм АБП в определенной мере «законсервировалось», что не дает оснований говорить о революционном прорыве даже в ближайшем будущем. Тем не менее определенные направления в терапии АБП можно расценивать как перспективные, причем это относится не только к методам, которые пока не вышли за рамки экспериментальных исследований,

но и к хорошо изученным средствам, в процессе углубленного изучения которых открываются их новые свойства.

Естественное течение АБП: от стеатоза к циррозу

АБП представляет собой гетерогенную нозологическую группу, включающую жировую дистрофию (стеатоз) печени, стеатогепатит с фиброзом разной степени выраженности, ЦП и, по-видимому, ГЦК (см. рисунок). Вероятность раз-

вития последней меньше, чем при ЦП вирусной этиологии, и риск ее формирования на фоне ЦП сохраняется при условии соблюдения абстиненции. Следовательно, можно предположить, что роль цирротической трансформации печени в канцерогенезе более значима, чем собственно алкоголя.

Хотя стеатоз печени обнаруживают у 90% лиц, злоупотребляющих алкоголем, стеатогепатит развивается у относительно небольшой их части, а ЦП формируется лишь у 10–20% [16, 20]. Стеатоз, как правило, протекает бессимптомно и полностью регрессирует в условиях абстиненции. Естественное течение АБП определяется в первую очередь паттерном употребления спиртных напитков: постоянный или перемежающийся тип пьянства; периоды запоев, сменяющихся абстиненцией; увеличение или уменьшение суточной дозы алкоголя и т. д. Учитывая то обстоятельство, что большинство пациентов обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, оптимальной моделью наблюдения служат больные после трансплантации печени [11].

Генетическая предрасположенность к АБП также служит предметом активного изучения. В недавно проведенных исследованиях установлена значимая корреляция между определенными аллельными вариантами адипонутрина (PNPLA3) и прогрессированием этанолиндукцированного фиброгенеза [32, 34]. Более того, генетический полиморфизм адипонутрина ассоциирован также с развитием ГЦК [18]. В то же время попытки идентифицировать генетические маркеры предрасположенности к АБП, в том числе полиморфизм генов, участвующих в метаболизме этанола, пока не увенчались успехом [6].

В ретроспективном исследовании, проведенном S. Naveau [28], в которое были включены более 2000 пациентов, злоупотребляющих алкоголем, по результатам биопсии печени у 34% диагностирован цирроз, у 9% – активный

гепатит, у 46% – стеатоз печени с наличием или отсутствием фиброза, а у 11% патологические изменения печени отсутствовали. По данным T. Poynard [30], вероятность развития ЦП увеличивается с возрастом, достигая при регулярном употреблении высоких доз алкоголя 50% к 61 году, причем у женщин сроки формирования ЦП короче. Суммируя опубликованные результаты ретроспективных исследований, можно констатировать, что частота обнаружения ЦП среди госпитализированных больных алкоголизмом составляет около 20% [21].

Стеатоз обычно предшествует образованию соединительной ткани, но влияние аккумуляции жира в печени на фиброгенез изучено недостаточно [21–23]. Долгосрочная выживаемость пациентов с алкогольным стеатозом в отсутствие воспаления и фиброза сопоставима с таковой трезвенников. Если сравнивать течение *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) и АБП, можно констатировать более высокие темпы прогрессирования последней. В течение 10 лет у больных алкогольным стеатозом значительно чаще развивается ЦП (21 и 1% соответственно) и наблюдаются летальные исходы (74 и 25%) [9]. У больных алкогольным циррозом повышен риск возникновения аутоиммунных заболеваний [14].

ЦП рассматривают в качестве причины смерти 25% больных алкоголизмом, занимая первое место среди алкогольсассоциированных летальных исходов. Нередко непосредственной причиной смерти служит не декомпенсация цирроза и не ГЦК, а алкогольный гепатит, «наслоившийся» на хроническую патологию печени и ведущий к развитию острой печеночной недостаточности на фоне хронической (*acute-on-chronic liver failure*). Это состояние проявляется желтухой, в тяжелых случаях энцефалопатией и гипокоагуляцией, оно должно быть обязательно отражено в диагнозе, так как при его наличии принципиально меняются прогноз и подходы к лечению. Недавно завершённые исследования, основанные на изучении биопсийного материала, убедительно продемонстрировали, что у подавляющего большинства пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом исходно имеется ЦП или септальный фиброз печени [5]. Тяжелый алкогольный гепатит характеризуется высокой летальностью, достигающей 30–50% в течение 3 мес. У выживших больных наблюдаются ускоренное формирование фиброза и нередко развитие ЦП в течение 1–2 лет [21].

Установлено, что ожирение является общепризнанным коморбидным фактором в развитии этанолиндукцированного стеатоза, при этом также имеются сведения о его

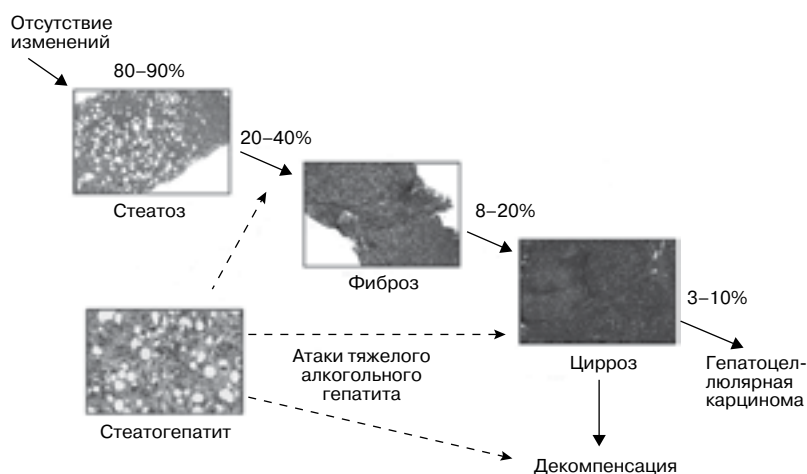


Схема стадийного течения алкогольной болезни печени (по P. Mathurin, R. Bataller, 2015, с изменениями).

влиянии на развитие алкогольного гепатита и фиброза печени. В качестве ключевых патогенетических факторов называют инсулинорезистентность и гипергликемию [31]. В то же время этанол в небольших дозах способствует замедлению прогрессирования НАЖБП [12].

Лечение АБП: тупик или тоннель?

К вопросу о безопасной дозе алкоголя

Необходимость обсуждения вопроса о лимите употребляемого алкоголя, превышение которого ведет к повреждению печени, в аспекте лечения АБП определяется тем, что соблюдение пациентом полной абстиненции является важной, но часто недостижимой целью. Так, в США 67–81% больных возобновляют прием алкоголя в течение 1 года [27]. В последнее время дозу этанола часто измеряют в «дринках» (drinks), равных 14 г чистого этанола. Установлено, что прием 2 «дринков» в день для мужчин и 1 «дринка» для женщин не ассоциирован с увеличением вероятности развития органной патологии по сравнению с таковой у трезвенников [21]. В других исследованиях получены схожие результаты. Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Corrao [8], при употреблении более 25 г этанола в день увеличивается относительный риск развития ЦП. В итальянском исследовании «Dionysos» среди лиц, ежедневно принимающих 30 г этанола и более, ЦП наблюдался у 2,2%, тогда как среди непьющих – у 0,08%. Риск развития ЦП экспоненциально возрастал по мере увеличения дозы алкоголя, достигая 13,5% у потребляющих более 120 г в день [7].

Средства для лечения алкогольной зависимости

Ввиду того что большинство пациентов нарушают предписанный режим абстиненции, в последние годы активно изучают препараты,

снижающие потребность в алкоголе: налтрексон, акампрозат, топирамат, баклофен и др. Наибольшее число исследований выполнено с агонистом ГАМК-рецепторов баклофеном, продемонстрировавшим эффективность и безопасность при тяжелых формах АБП [35].

Метадоксин, зарегистрированный в ряде европейских стран как средство для лечения алкогольной интоксикации, в нескольких небольших исследованиях привел к значимому снижению употребления алкоголя, что сопровождалось редукцией биомаркеров АБП (трансаминазы, γ -глутамилтранспептидаза, средний объем эритроцитов) [17]. Схожие результаты получены в плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучали эффективность внутривенной формы глицирризиновой кислоты. Интересно, что соблюдение предписанного режима абстиненции коррелировало со снижением сывороточного уровня фактора некроза опухоли альфа [2].

Коррекция трофологического статуса

Нутритивная поддержка наиболее важна для больных тяжелым алкогольным гепатитом, хотя и при других формах АБП у большинства пациентов наблюдаются те или иные формы нарушения трофологического статуса [21]. В исследовании, проведенном С. Mendenhall и соавт. [25], установлено, что среди пациентов, самостоятельно принимавших пищу, энергетическая ценность которой составляла более 3000 ккал/сут, отмечалась нулевая летальность, в то время как из потреблявших пищу, энергетическая ценность которой была менее 1000 ккал/сут, умерли более 80%. Несмотря на безусловную ценность этих данных, нельзя игнорировать тот факт, что у больных второй группы высока вероятность более тяжелого течения гепатита, к типичным проявлениям которого относится анорексия [3].

Общие рекомендации по коррекции трофологического статуса

у больных тяжелым алкогольным гепатитом предусматривают суточное потребление пищи, энергетическая ценность которой должна составлять 1500–2500 ккал. Диета должна быть сбалансирована по содержанию основных нутриентов и витаминов, ограничение потребления белка показано лишь в случаях его индивидуальной переносимости. Следует помнить о преимуществе перорального приема пищи над зондовым и парентеральным; последнее назначают только при невозможности физиологического питания (повторная рвота, нарушение сознания).

Избыточная масса тела и ожирение тоже способствуют прогрессированию этанолиндукцированного поражения печени ввиду общности ряда факторов патогенеза алкогольного и неалкогольного стеатогепатита [10, 28], что необходимо учитывать при разработке программы лечения.

Преднизолон

Кортикостероиды применяют для лечения тяжелого алкогольного гепатита в течение более 40 лет. Наиболее хорошо изучена схема с преднизолоном, который принимают внутрь по 40 мг/сут в течение 1 мес, при этом возможны одномоментная отмена препарата и постепенное снижение дозы. Хотя многочисленные исследования весьма разнородны по дизайну и отбору пациентов, метаанализ показал достоверное повышение краткосрочной выживаемости больных, принимавших преднизолон, по сравнению с больными, которые его не получали [23]. Эффективность терапии обычно оценивали с помощью индекса Лилле, который рассчитывают через 7 дней лечения по формуле:

$$R = 3,19 - 0,101 (\text{возраст, годы}) + 0,147 (\text{альбумин в день поступления, г/л}) + 0,0165 (\text{сывороточный билирубин, мкмоль}) + 0,206 (\text{наличие почечной недостаточности} - 0 \text{ или } 1) + 0,0065 (\text{сывороточный билирубин в день поступления, мкмоль}) + 0,0096 (\text{протромбиновое время, с}).$$

Индекс Лилле = $\frac{Exp(R)}{1 + Exp(R)}$.

Значение индекса Лилле более 0,45 свидетельствует о неэффективности преднизолона и 75% вероятности летального исхода в течение 6 мес. Увеличение летальности почти в 5 раз отмечается также при отсутствии снижения уровня сывороточного билирубина по меньшей мере на 25% за аналогичный период стероидной терапии [19]. Дальнейшее применение преднизолона при лечении этой когорты больных нецелесообразно, учитывая повышение риска развития инфекционных осложнений, особенно легочного аспергиллеза [15]. В упомянутом метаанализе выделены 3 группы пациентов в зависимости от реакции на преднизолон: с полным, частичным и нулевым ответом. Краткосрочная выживаемость в этих группах составила 91, 79 и 53% соответственно [23].

Пентоксифиллин

В первом сообщении о применении пентоксифиллина при тяжелом алкогольном гепатите были представлены обнадеживающие результаты, свидетельствующие о существенном снижении риска развития *гепаторенального синдрома* (ГРС) [4]. В большом рандомизированном контролируемом исследовании STORAN, включавшем более 1000 пациентов, не выявлено преимуществ пентоксифиллина перед плацебо в отношении краткосрочной выживаемости [33]. Между тем необходимо принимать во внимание, что из исследования были исключены наиболее тяжело больные — с ГРС, сепсисом и манифестной энцефалопатией. Следовательно, остается неясным, целесообразно ли применение пентоксифиллина при лечении этой категории пациентов.

Преимущества комбинации преднизолона и пентоксифиллина по сравнению с монотерапией преднизолоном не установлено [22]. Таким образом, на сегодняшний день улучшение прогноза у больных тяжелым алкогольным гепатитом, резистент-

ных к кортикостероидам, возможно только путем выполнения срочной трансплантации печени [23].

N-ацетилцистеин

Внутривенную форму N-ацетилцистеина с успехом применяют для лечения острой интоксикации парацетамолом. В качестве средства для лечения алкогольного гепатита препарат использовали в недавно проведенном рандомизированном исследовании, результатом которого явилось снижение летальности в течение 1-го месяца на фоне лечения преднизолоном в сочетании с N-ацетилцистеином по сравнению с таковой при проведении монотерапии преднизолоном (8 и 24% соответственно; $p=0,006$). Этот результат был достигнут благодаря уменьшению частоты развития таких угрожающих жизни осложнений, как ГРС и инфекции [29]. Вместе с тем необходимо учитывать следующие обстоятельства: во-первых, преднизолон в этом исследовании вводили внутривенно, что не оправдано при патологии печени с точки зрения фармакодинамики; во-вторых, различия между группами по числу летальных исходов через 3 мес нивелировались (22 и 34% соответственно; $p=0,06$). Больные, получавшие преднизолон и N-ацетилцистеин, реже умирали от ГРС (9 и 22% соответственно; $p=0,02$).

S-аденозилметионин

Наиболее демонстративно исследование, проведенное J. Mato [24], в котором прием S-аденозилметионина внутрь в дозе 1200 мг/сут в течение 2 лет обусловил достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени по сравнению с таковой в группе плацебо у больных компенсированным и субкомпенсированным алкогольным циррозом (классы А и В по Чайлд-Пью) — 12 и 29%, соответственно. Важно отметить, что число пациентов, прекративших и продолживших употребление алкоголя, было сопоставимо в обеих группах.

В собственном исследовании, включавшем 114 больных ЦП алкогольной и алкогольно-вирусной этиологии с клинико-биохимическим синдромом холестаза, сравнивали группы пациентов, которым вводили S-аденозилметионин (гептрал) внутривенно в дополнение к инфузионно-детоксикационной терапии, и больных, получавших только базисную терапию. Уже на 10–12-й день лечения в группе S-аденозилметионина отмечено значимое снижение уровня сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, чего не наблюдалось в контрольной группе [3].

C.J. McClain обращает внимание на то, что значительно сниженная концентрация S-аденозилметионина в печени при АБП влечет за собой нарушение метилирования ДНК, проявляющееся как гипометилированием, так и гиперметилированием отдельных промоторов [25]. Из этого следует, что S-аденозилметионин играет роль регулятора метилирования, имеющего важное значение для защиты печени от токсического действия этанола. Безусловно, требуются дополнительные клинические исследования для практического подтверждения значимости недавно выявленных биохимических эффектов.

Дополнительным позитивным фактором служит антидепрессивное действие S-аденозилметионина, способствующее улучшению эмоционального состояния больных с АБП, что проявляется в уменьшении тревоги, страха, выраженности симптомов вегетативной дисфункции [1].

Заключение

История медицины свидетельствует о том, что именно элиминация этиологического фактора определяет успех лечения большинства болезней, в том числе в эпидемиологическом ракурсе. Так, широкое внедрение в клиническую практику антигеликобактерной

терапии позволило значимо снизить распространенность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а применение противовирусных препаратов – эффективно контролировать заболеваемость гепатитом С. Казалось бы, в отношении АБП и других алкогольассоциированных заболеваний решение проблемы лежит на поверхности: абстиненция ведет к выздоровлению или резкому снижению риска фатальных последствий. Однако этот постулат вызы-

вает по меньшей мере два вопроса: что делать с большими, которые хотя и не могут отказаться от алкоголя вследствие зависимости; какой тактики ведения следует придерживаться в случае прогрессирования патологических изменений, несмотря на абстиненцию. Следовательно, весьма актуальным остается вопрос о медикаментозном лечении АБП, особенно ее тяжелых форм – гепатита и цирроза. Достижения в этой области не столь грандиозны, как в других разделах

гепатологии. Многие лекарственные средства, на которые ранее возлагались надежды, основанные на результатах экспериментальных и пилотных исследований, не оправдали их в рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем важнее из относительно небольшого терапевтического арсенала выбрать препараты, проверенные временем и зарекомендовавшие себя с позиций доказательной медицины.

Список литературы

1. *Небараква Т.П.* Применение антидепрессанта Гептрала при лечении алкоголизма // *Вопр. наркол.* – 2001. – №4. – С. 13–18.
2. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волинкина В.М.* и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 53–58.
3. *Павлов А.И., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т.* Алкогольная болезнь печени: возможно ли улучшение прогноза? // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* – 2011. – № 2. – С. 3–10.
4. *Akrivadiis E., Botla R., Briggs W.* et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
5. *Altamirano J., Miquel R., Katooni-zadeh A.* et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – P. 1231–1239.
6. *Battaller R., North K., Brenner D.A.* Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 493–503.
7. *Bellentani S., Saccoccio G., Costa G.* et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 845–850.
8. *Corrao G., Bagnardi V., Zambon A., Torchio P.* Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis // *Alcohol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 381–392.
9. *Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B.* et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 750–755.
10. *Diehl A.M.* Obesity and alcoholic liver disease // *Alcohol.* – 2004. – Vol. 34. – P. 81–87.
11. *DiMartini A., Dew M.A., Day N.* et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2010. – Vol. 10. – P. 2305–2312.
12. *Dunn W., Sanyal A.J., Brunt E.M.* et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 384–391.
13. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 399–420.
14. *Grønbaek L., Vilstrup H., Deleuran B.* et al. Cirrhosis in alcoholics increases risk for autoimmune diseases: a nationwide registry-based cohort study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – S. 1542–3565.
15. *Gustot T., Maillart E., Bocci M.* et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 267–274.
16. *Lefkowitz J.H.* Morphology of alcoholic liver disease // *Clin. Liv. Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 37–53.
17. *Leggio L., Kenna G.A., Ferrulli A.* et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease // *Hum. Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 554–559.
18. *Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B.* et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 75–81.
19. *Louvet A., Naveau S., Abdelnour M.* et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1348–1354.
20. *Lucey M., Mathurin P., Morgan T.R.* Alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2758–2769.
21. *Mathurin P., Battaller R.* Trends in the management and burden of alcoholic liver disease // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62 (1S). – P. 38–46.
22. *Mathurin P., Louvet A., Duhamel A.* et al. Prednisolone with vs. without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial // *J.A.M.A.* – 2013. – Vol. 310. – P. 1033–1041.
23. *Mathurin P., Moreno C., Samuel D.* et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1790–1800.
24. *Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J.* et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
25. *McClain C.J.* Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: similarities and key differences in treatment options. In: *The AASLD 2014 Postgraduate Course.* November 7–8. – Boston, MA, 2014. – P. 73–82.
26. *Mendenhall C., Roselle G.A., Gartside P., Moritz T.* Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: A reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 1995. – Vol. 19, N 3. – P. 635–641.
27. *Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E.* How effective is alcoholism treatment in the United States? // *J. Stud. Alcohol.* – 2001. – Vol. 62. – P. 211–220.
28. *Naveau S., Giraud V., Borotto E.* et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25. – P. 108–111.
29. *Nguyen-Khac E., Thevenot T., Piquet M.A.* et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1781–1789.
30. *Poynard T., Mathurin P., Lai C.L.* et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 257–265.
31. *Raynard B., Balian A., Fallik D.* et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 635–638.
32. *Stickel F., Buch S., Lau K.* et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in Caucasians // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 53. – P. 86–95.
33. *Thursz M., Richardson P., Allison M.E.* et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis: results of the STOPAH trial // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60. – LB1.
34. *Trépo E., Gustot T., Degré D.* et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 906–912.
35. *Vuittonet C.L., Halse M., Leggio L.* et al. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2014. – Vol. 71, N 15. – P. 1265–1276.

Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12)

М.А. Винникова^{1,2}, Н.Н. Усманова^{1,2}, А.Ю. Ненастьева^{1,2}, Н.В. Пинская¹

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета

Винникова Мария Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической наркологии ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского». Контактная информация: vinnikova@nncp.ru; г Москва, ул. Ставропольская д. 27, корп. 7

Усманова Нелли Нигматовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинических исследований наркоманий ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»

Ненастьева Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, руководитель отделения клинических исследований наркоманий ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»

Пинская Наталья Владимировна — заведующая отделением клинических исследований наркоманий ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения препарата «Фосфоглив®» при лечении пациентов с *алкогольной болезнью печени* (АБП).

Материал и методы. Исследование проводили в 20 клинических центрах Российской Федерации, в него были включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом АБП. В рамках первичных задач оценивали влияние препарата «Фосфоглив®» и плацебо на динамику активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), а также основные параметры безопасности. В качестве вторичной задачи проводили сравнительную оценку влияния препарата на динамику состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста FibroMax™. Предварительный анализ был основан на результатах лечения 29 пациентов, прошедших 24-недельный курс терапии.

Результаты. У пациентов основной группы уже через 2 нед лечения отмечалось достоверно более значимое снижение активности АлАТ, чем в группе контроля. Достоверные различия между группами сохранялись до конца 24-недельного курса терапии. Статистически значимое снижение среднего значения активности АсАТ наблюдалось через 2 нед терапии только в группе пациентов, получавших Фосфоглив®. Введение Фосфоглива® приводило к положительной динамике показателей, характеризующих выраженность стеатоза, воспаления и фиброза с большей частотой, чем в группе контроля. Профиль безопасности Фосфоглива® был сопоставим с таковым плацебо.

Выводы. Использование препарата «Фосфоглив®» в дополнение к полному отказу от алкоголя обеспечивает более значимое и быстрое снижение активности АлАТ и АсАТ, а также увеличивает частоту случаев положительной динамики показателей неинвазивного теста FibroMax™. При этом препарат обладает благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: препарат «Фосфоглив®», глицирризиновая кислота, алкогольная болезнь печени, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, фиброз.

Efficacy and safety of Phosphogliv® at alcoholic liver disease: pilot report on multicenter randomized double blind placebo-controlled study «Jaguar» (PHG-M2/P03-12)

M.A. Vinnikova, N.N. Usmanova, A.Yu. Nenast'eva, N.V. Pinskaya

Aim of the investigation. To estimate efficacy and safety of «Phosphogliv®» in therapy of *alcoholic liver disease* (ALD).

Material and methods. Original study was carried out in 20 clinical centers of the Russian Federation. Overall 120 patients with verified diagnosis of ALD have been enrolled. Within the primary goals the effect of Phosphogliv® and placebo on dynamics of *alanine transaminases* (ALT) and *aspartate aminotransferases* (AST) activity as well as key safety parameters were evaluated.

Secondary goal included comparative estimation of Phosphogliv effect on dynamics of liver tissue state by non-invasive FibroMax™ test. Preliminary analysis has been based on results of treatment of 29 patients, who completed 24-week treatment course.

Results. In the of main group patients in 2 weeks of treatment decrease of an ALT activity was significantly more pronounced than in control group. Significant differences between groups were maintained up to the end of 24-week course of therapy. Statistically significant decrease of mean AST activity was observed in 2 weeks of treatment only in the Phosphogliv group. Phosphogliv treatment resulted in improvement of scores associated to severity of steatosis, inflammation and fibrosis in the majority of patients of the main group in comparison to controls. The safety profile of Phosphogliv® has been comparable to that of placebo.

Conclusion. Addition of «Phosphogliv®» to complete alcohol abstinence provides more significant and rapid decrease of ALT and AST activity as well as it increases rate of FibroMax™ test results improvement. Thus the drug possesses favorable safety profile.

Key words: Phosphogliv®, glycyrrhizinic acid, alcoholic liver disease, alanine transaminase, aspartate aminotransferase, fibrosis.

Актуальность проблемы

Проблема распространённости злоупотребления алкоголем и алкоголизма чрезвычайно актуальна для Российской Федерации и является не только медико-социальной, но и государственной. Так, по данным официальной статистики, общее число больных, зарегистрированных наркологической службой в 2014 г., составило 2766025 (1499,3 на 100 тыс. населения), а это почти 1,5% общей численности населения (включены лица с синдромом зависимости от алкоголя, алкогольными психозами и употребляющие алкоголь с вредными последствиями). Подавляющее большинство больных алкоголизмом (88% от общего числа зарегистрированных больных) трудоспособного возраста (18–59 лет) [6]. При этом следует иметь в виду, что речь идет именно о пациентах, зарегистрированных

наркологической службой, число же неучтенных пациентов больше, по данным некоторых источников, в 4–5 раз [1].

По официальным данным, в РФ примерно 40% населения имеют факторы риска развития *алкогольной болезни печени* (АБП) [5]. Однако в это число не входят незарегистрированные больные алкоголизмом и употребляющие алкоголь с вредными последствиями, а также лица, не относящиеся к данным категориям, но употребляющие алкоголь в гепатотоксичных дозах (более 2 бутылок пива, 1 бокал вина или 1 рюмка водки в день). Таким образом, реальная распространенность АБП в нашей стране значительно выше.

Основная проблема в борьбе с АБП состоит не в ее распространенности и даже не в том, что не выработаны четкие диагностические критерии, а в отсутствии эффективной лекарственной тера-

пии. Если при лечении тяжелого алкогольного гепатита и цирроза печени препаратами выбора являются кортикостероиды, достоверно повышающие выживаемость больных [20], то для лечения более легких форм таких средств, тем более специфических патогенетических, нет.

Полный отказ от алкоголя — единственный вариант лечения с доказанной эффективностью для большинства пациентов с АБП. При соблюдении данного принципа у 80% пациентов болезнь не достигает стадии цирроза [14]. Именно такой подход как альтернативный на сегодняшний день рекомендован Европейской ассоциацией по изучению печени [13] и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени [25].

Следует отметить, что попытки обосновать возможность применения различных видов лечения АБП предпринимались, однако эффек-

тивность назначаемых лекарственных препаратов имеет уровень доказательности, в лучшем случае соответствующий когортным исследованиям, а иногда ограничивающийся опытом применения.

Вместе с тем патогенез АБП изучен достаточно глубоко, и вовлеченные в него рецепторы, сигнальные пути и биологически активные вещества — наиболее перспективные мишени для поиска специфической терапии.

Место глицирризиновой кислоты в современной концепции патогенетической терапии алкогольной болезни печени

Перспективы использования *глицирризиновой кислоты* (ГК) в качестве средства специфической патогенетической терапии АБП появились после публикации результатов ряда экспериментальных исследований, в которых было показано, что ГК способна ингибировать миелопероксидазу [9], а также связывать активные формы кислорода [12, 30], участвующие в развитии оксидативного стресса при АБП.

Установлено также, что ГК снижает уровень провоспалительных цитокинов — *интерлейкинов* (ИЛ-1 [26] и ИЛ-18 [29]) и *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО α) [9, 32], обуславливающих прогрессирование алкогольного гепатита. Кроме того, нельзя забывать о ее неспецифическом противовоспалительном эффекте, в основе которого лежит сходство молекулярной структуры ГК и эндогенных стероидов [7]. ГК ингибирует 11β -оксистероиддегидрогеназу, приводя к накоплению эндогенного кортизола [21], и оказывает прямое стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы (псевдокортикостероидная активность).

ГК способна уменьшать фиброгенез, с которым связано развитие алкогольного цирроза. Этот эффект реализуется через подавление

экспрессии гена коллагена 1-го типа и угнетение его синтеза звездчатыми клетками печени [16]. ГК ингибирует *Толл-подобные рецепторы 4-го типа* (TLR4) [32], а также индуцирует выработку эндогенного гамма-интерферона и активирует натуральные киллеры, которые обеспечивают уничтожение активированных звездчатых клеток печени [17].

Способность ГК оказывать угнетающее действие на ФНО α и TLR4 имеет значение еще и с той точки зрения, что именно эти цитокины играют ключевую роль в поражении печени эндотоксинами грамотрицательной флоры кишечника, рост которой стимулирует этанол [24].

Через ингибирование каспазы-3 ГК оказывает антиапоптотическое действие [22]. Это важно, поскольку в настоящее время апоптозу отводят важное место в патогенезе АБП [15].

ГК продемонстрировала потенциал средства, предотвращающего развитие гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с АБП. Это связано с ее способностью угнетать активность сигнальных систем и цитокинов, обуславливающих трансформацию воспаления в рак, таких как ядерный фактор каппа «Би» [9, 32], митогенактивируемые протеинкиназы [16], трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции 3-го типа [8], ИЛ-6 [31] и ФНО α [9, 32]. ГК также способствует увеличению количества натуральных киллеров [17] и повышению уровня ИЛ-12 [31], участвующих в противоопухолевой защите организма.

Подтверждение эффективности ГК при АБП было получено в нескольких клинических исследованиях препарата «Фосфоглив®», в которых было доказано его положительное влияние на динамику активности печеночных трансаминаз [2–4]. В одном из них [4] на фоне введения препарата было отмечено достоверное снижение уровня ФНО α , значение которого имеет прямую корреляционную

связь с тяжестью алкогольной зависимости (чем выше уровень ФНО α в сыворотке крови, тем больше продолжительность употребления алкоголя после последней абстиненции и выраженность алкогольной зависимости по шкале тяжести алкогольной зависимости — SESA) [19].

Все эти данные послужили основанием для проведения рандомизированного контролируемого исследования отечественного препарата ГК «Фосфоглив®» при АБП.

Клиническое исследование «Ягуар» (PHG-M2/P03-12)

«Ягуар» — двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое пострегистрационное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Фосфоглив®» при лечении пациентов с АБП.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив®» при лечении больных с АБП.

Задачи исследования

К основным задачам относились: оценка влияния препарата «Фосфоглив®» на динамику активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) в сравнении с плацебо, а также оценка безопасности этого препарата, также в сравнении с плацебо.

Чувствительность и специфичность повышения активности трансаминаз при АБП составляют 35 и 86% для АлАТ и 50 и 82% — для АсАТ [10, 11, 23]. Благодаря простоте и скорости выполнения данных тестов они стоят на первом месте среди всех лабораторных анализов в качестве показателей, характеризующих эффективность проводимой терапии.

В рамках вторичной задачи проводили сравнительную оценку влияния терапии препаратом

«Фосфоглив®» и плацебо на динамику состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста FibroMax™.

FibroMax™ — это комплекс расчётных тестов для определения морфологического состояния ткани печени при различных формах ее патологии. Расчёт проводят путем математической обработки десяти биохимических показателей крови (α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, апополипротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин, АлАТ, АсАТ, триглицериды, общий холестерин и глюкоза) с учетом возраста, пола, роста и массы тела больного.

Алгоритм вычислений апробирован в ходе ряда клинических исследований [18, 27, 28]. При этом чувствительность тестов, характеризующих степень выраженности стеатоза, фиброза и некрвоспалительной активности при АБП, составляет не менее 80%.

Дизайн исследования

Исследование проводили в 20 клинических центрах РФ с соблюдением норм действующего законодательства и в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379–2005.

Основные критерии включения:

- два и более положительных ответа на вопросы опросника CAGE, что свидетельствует об употреблении спиртных напитков либо уже сформировавшемся систематическом употреблении алкоголя;

- повышенный уровень трансаминаз — биохимических маркеров алкогольного поражения печени.

В исследование не включали пациентов с циррозом печени (по результатам FibroTest); заболеваниями печени неалкогольной этиологии, в том числе вирусной; продолжающих употреблять алкоголь или находящихся в состоянии алкогольного делирия; принимавших в последние 6 мес гепатотоксичные лекарственные препараты или гепатопротекторы (эссенци-

Основные демографические, антропометрические и клинические показатели пациентов на скрининге

Параметры сравнения	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов, абс.	15	14
Мужчины, %	95,0±9,5	89,5±13,8
Женщины, %	5,0±9,5	10,5±13,8
Возраст, годы	44,5±6,9	46,1±9,5
ИМТ, кг/м ²	29,1±3,1	27,2±4,1
АлАТ, Ед/л	78,4±32,9	103,0±37,5
АсАТ, Ед/л	59,9±25,2	55,1±18,2
SteatoTest, у.е.	0,7±0,2	0,7±0,1
ActiTest, у.е.	0,4±0,1	0,5±0,1
FibroTest, у.е.	0,2±0,2	0,2±0,1

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

альные фосфолипиды, колхицин и др.).

В настоящее время набор пациентов завершён. Всего в исследование включены 120 пациентов, которые методом блоковой рандомизации были распределены в группы равной численности. Все пациенты соблюдали режим полной трезвости, так как соблюдение этого принципа является современным стандартом лечения АБП. Пациентам основной группы вводили препарат «Фосфоглив®» в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно в течение 2 нед, а затем переводили их на прием препарата внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед. Далее проводили повторный курс с внутривенным введением препарата и приемом его внутрь. Общая продолжительность терапевтического курса составляла 24 нед. Пациенты контрольной группы получали плацебо по идентичной схеме.

В том случае, если динамика активности АлАТ и/или АсАТ достигала клинической значимости, пациенты завершали участие в исследовании (24 нед терапии). Если же динамика активности АлАТ и/или АсАТ была положительной, но не достигала клинической значимости, то дополнительно проводили еще два терапевтических курса. В этом случае общая продолжительность лечения составляла 48 нед.

Предварительные результаты исследования

Анализ основан на результатах лечения 29 пациентов, прошедших 24-недельный курс терапии. Сравнительная оценка демографических, антропометрических и клинических показателей показала, что основная и контрольная группы по выбранным параметрам сопоставимы, достоверных различий между группами не выявлено (см. таблицу).

Сравнительный анализ эффективности показал следующее. У пациентов основной группы уже через 2 нед лечения отмечалось достоверно более значимое снижение активности АлАТ, чем в группе контроля. Достоверные различия между группами сохранялись до конца 24-недельного курса терапии. Следует подчеркнуть, что активность АлАТ достигала нормальных значений только в группе пациентов, получавших Фосфоглив® (рис. 1).

Динамика активности АсАТ была несколько иной: статистически значимое снижение ее среднего значения с 59,9±25,2 Ед/л до нормы — 33,6±23,9 Ед/л ($p<0,01$) наблюдалось через 2 нед терапии только в группе пациентов, получавших Фосфоглив®. В контрольной группе за этот же временной период отмечалась недостоверная положительная динамика показателя — с 55,1±18,2 до 44,1±29,5

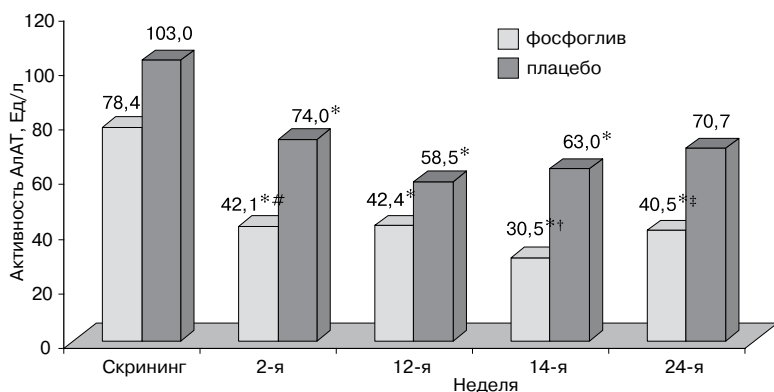


Рис. 1. Динамика средних значений активности АлАТ на фоне терапии.
*Различия со скринингом, $p < 0,01$; # межгрупповые различия, $p = 0,015$; † межгрупповые различия, $p = 0,008$; ‡ межгрупповые различия, $p = 0,037$.

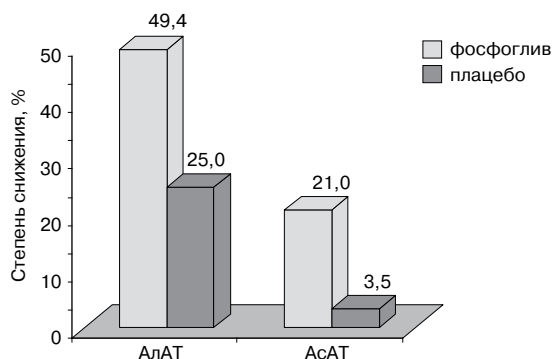


Рис. 2. Степень снижения активности АлАТ и АсАТ на фоне терапии.

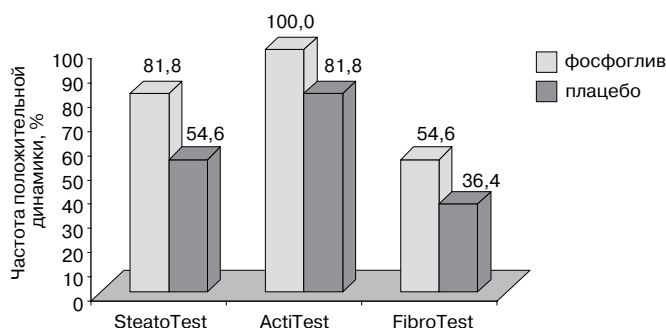


Рис. 3. Частота положительной динамики результатов теста FibroMax™ на фоне терапии.

Ед/л. Статистической значимости снижение среднего значения активности АсАТ в контрольной группе достигало только через 14 нед терапии — $42,8 \pm 17,0$ Ед/л ($p < 0,01$).

Через 24 нед в основной группе наблюдалось значимое снижение

активности АлАТ и АсАТ в сравнении с показателями в контрольной группе (рис. 2).

Анализ результатов неинвазивного теста FibroMax™ показал, что введение препарата «Фосфоглив®» приводило к положительной дина-

мике показателей, характеризующих выраженность стеатоза (SteatoTest), воспаления (ActiTest) и фиброза (FibroTest) у большинства пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой. При этом уменьшение выраженности воспаления было достигнуто у всех пациентов основной группы (рис. 3).

Результаты сравнительного анализа безопасности свидетельствуют, что Фосфоглив® является высокобезопасным препаратом, его профиль безопасности сравним с таковым плацебо: ни в одной группе не наблюдалось выраженных нежелательных явлений, не зарегистрированы также нежелательные явления, для которых была бы установлена причинно-следственная связь с приемом препарата.

Заключение

Согласно предварительным результатам исследования, добавление препарата «Фосфоглив®» к существующему стандарту лечения АБП обеспечивает более значимое и быстрое снижение активности АлАТ и АсАТ, а также увеличивает частоту случаев положительной динамики показателей теста FibroMax™, характеризующих степень выраженности стеатоза, воспаления и фиброза. При этом препарат обладает благоприятным профилем безопасности. Есть все основания ожидать сопоставимых окончательных результатов исследования и рекомендовать препарат «Фосфоглив®» (парентеральная и пероральная формы) в качестве средства патогенетической терапии АБП.

Список литературы

1. Киржанова В.В. Медико-социальные последствия инъекционного употребления наркотиков в России (методы оценки и пред-

упреждения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 35 с.

2. Мехтиев С.Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями

фиброза // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. — 2011. — № 2. — С. 15–22.

3. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волынкина В.М. и др. Опыт использования

глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 53–58.

4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом // Лечебное дело. — 2009. — № 3. — С. 66–74.

5. Сернов С.П., Папшицкая Н.Ю. Эпидемиология алкогольной болезни печени // Саратовский научно-мед. журн.— 2009. — Т. 5, № 4. — С. 564–568.

6. Электронный ресурс: <http://www.nncn.ru/object/nncn01/1436952588.pdf> Статистический сборник: Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2013–2014 годах. — М., 2015. Дата посещения: 21.07.2015

7. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. And its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008; 22 (6):709–24.

8. Schräfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M. et al. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signaling. *Biochem J* 2009; 421:473–82.

9. Tang B., Qiao H., Meng F. et al. Glycyrrhizin attenuates endotoxin-induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats. *Brazil J Med Biol Res* 2007; 40(12):637–46.

10. Bell H., Tallaksen C.M., Try K. et al. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18:1103–8.

11. Cohen J.A., Kaplan M.M. The SGOT/SGPT ratio — an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:835–8.

12. Crance J.M., Lévêque F., Bizziagos E. et al. Studies on mechanism of action of

glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1994; 23 (1):63–76.

13. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol* 2012; 57:399–420.

14. Eric S Orman, Gemma Odena, Ramon Bataller. Alcoholic liver disease: Pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl. 1):77–84.

15. Guicciardi M.E., Gores G.J. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. *Sem Liv Dis.* 2010; 30(4):402–10.

16. Honda H., Nagai Y., Matsunaga T. et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor Toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. *J Leukocyte Biol* 2012; 91(6):967–76.

17. Gao H.-X., Shao S.-H., Wang G.-Q. Research progress of Radix Glycyrrhizae. *J Jingtangshan Med Coll* 2004; 11(5):8–11.

18. Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(6; Suppl 1):22–39.

19. Heberlein A., Käser M., Lichtinghagen R. et al. TNF- α and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol* 2014; 48(7):671–6.

20. Mathurin P., Mendenhall C.L., Carithers R.L. Jr et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36:480–7.

21. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008; 83(15–16):531–9.

22. El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R. et al. Effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatitis in albino rats: a histological and

immunohistochemical study. *Egypt J Histol* 2011; 34(3):518–27.

23. Nalpas B., Vassault A., Charpin S. et al. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986; 6:608–14.

24. Purohit V., Bode J.C., Bode C. et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol* 2008; 42(5):349–61.

25. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic Liver Disease. AASLD Practice guidelines. *Hepatology* 2010; 51(1):307–28.

26. Sun Xiao-peng, Shi Ran-ran, Yuan Xue-qiang. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- α , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat // Heilongjiang Medicine and Pharmacy. 2011: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm.

27. Thabut D., Naveau S., Charlotte F., et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steatohepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006; 44(6):1175–85.

28. Thierry P., Vlad R., Sylvie N. et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comparative. Hepatology* 2005; 4:10.

29. Tsuyoshi Yoshida, Kazuki Abea, Tadayuki Ikedab et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced mouse liver injury. *Eur J Pharmacol* 2007; 576 (1–3):136–42.

30. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A. et al. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(3):199–205.

31. Li X.-L., Zhou A.-G. Evaluation of the immunity activity of glycyrrhizin in AR mice. *Molecules* 2012; 17(1):716–27.

32. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y. et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci.* 2002; 47(8):1775–81.

Клиническое использование количественного определения уровня HBsAg у больных хроническим гепатитом В и D

М.А. Белопольская¹, В.Ю. Аврутин², С.Л. Фирсов¹,
А.А. Яковлев³, Т.В. Волокобинская¹

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург,

² Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия,

³ Санкт-Петербургский государственный университет.

Яковлев Алексей Авенирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии СПбГУ, главный врач Городской клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.
Контактная информация: aay28@yandex.ru

Цель исследования. Оценить степень корреляции между уровнем HBsAg и вирусной нагрузкой у больных с ко-инфекцией HBV и HDV.

Материал и методы. В исследование включены 18 пациентов с ко-инфекцией HBV и HDV. На момент проведения обследования пациенты не получали противовирусную терапию в течение года. Определение вирусной нагрузки HBV и HDV методом ПЦР в режиме реального времени. Количественное определение HBsAg в сыворотке крови с помощью тест-системы «HBsAg Architect» фирмы «Abbott Laboratories» методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Architect». Для оценки корреляции использовался коэффициент корреляции Пирсона для порядков величин.

Результаты. У пациентов с ко-инфекцией HBV и HDV была отмечена значимая корреляция между уровнем HBsAg и степенью вирусной нагрузки HDV. Кроме того, была отмечена значимая корреляция между уровнем фиброза и степенью вирусной нагрузки HDV, степенью фиброза и уровнем HBsAg. В то же время не было выявлено значимой корреляции между вирусной нагрузкой HBV и уровнем HBsAg, репликацией HBV и степенью фиброза.

Выводы. Количественное определение уровня HBsAg может использоваться для оценки степени репликации HDV у пациентов с ко-инфекцией HBV и HDV и, в меньшей степени, выраженности фиброза. Корреляция данного показателя с уровнем репликации HBV отсутствует.

Ключевые слова: хронический гепатит В, хронический гепатит D, вирусная нагрузка, поверхностный антиген вируса гепатита В.

Quantitative HBsAg and its potential applications in patients with co-infection hepatitis B and D

M.A. Belopolskaya, V.U. Avrutin, S.L. Firsov,
A.A. Yakovlev, T.V. Volokobinskaya

Aim of infectigation. To investigate the quantitative levels of HDV RNA, HBsAg and HBV DNA and to evaluate the role of these parameters in the development of cirrhosis.

Material and methods. 18 patients with co-infection CHB and CHD were considered. HBV DNA was measured by real-time PCR. HBV DNA quantization was done using COBAS TaqMan HBV test (Roche Diagnostics). Results were measured in IU/ml. Lower limit of detection for the assay was 150 IU/ml. HBsAg levels were measured by the fully automated Architect HBsAg QT (Abbott Laboratories) assay. To estimate the statistical relationship the Pearson correlation was used.

All data were collected during routine visits and were analyzed retrospectively in anonymized form. This study was approved by the Ethical Committee of the Botkin Infection Disease Hospital and is in accordance with the Helsinki Declaration of 1975.

Results. Patients co-infected with HBV and HDV showed no significant correlation between the degree of HBV replication and the level of HBsAg, HBV replication level and the degree of fibrosis in the liver tissue. At the same time it was a significant correlation between HBsAg level and viral load HDV. In addition, there was a significant correlation between the level and degree of fibrosis in viral load HDV, level of fibrosis and the level of HBsAg.

Conclusion. Quantitative determination of HBsAg level can be used to assess HDV replication in patients co-infected with HBV and HDV, while the correlation with the level of the indicator is absent HBV replication.

Key words: chronic hepatitis B, chronic hepatitis D, viral load, hepatitis B surface antigen.

Введение

В мире более 350 млн больных *хроническим гепатитом В* (ХГВ), у 15–20 млн из них обнаружены антитела к *вирусу гепатита D* (HDV) [7]. *Хронический гепатит D* (ХГД) хотя и не является самым распространенным вариантом хронического гепатита, представляет серьезную угрозу для здоровья населения из-за склонности к быстрому прогрессированию процесса в печени, быстрого развития фиброза с формированием в дальнейшем цирроза печени. ХГД является частой причиной возникновения *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). Его распространенность неодинакова. Существуют высокоэндемичные регионы, где частота обнаружения антител к HDV у пациентов с ХГВ может достигать 90% (острова Тихого океана [6]). Средиземноморский регион также является эндемичным по ХГД – в Италии он встречается у 8% пациентов с ХГВ [5]. В России эндемичными регионами являются республики Тыва и Саха (Якутия). В Северо-Западном регионе пациенты с ко-инфекцией HBV и HDV встречаются нечасто. Отсутствие регистрации ХГД также затрудняет оценку эпидемической обстановки. Кроме того, на практике далеко не все пациенты с ХГВ обследуются на наличие антител к HDV. Во многих случаях это обследование впервые назначается только спустя несколько лет после установления диагноза ХГВ.

У пациентов с хронической HBV-моноинфекцией наличие HBeAg,

как правило, означает высокую степень репликации вируса, соответственно – высокий риск развития таких осложнений ХГВ как цирроз печени и ГЦК. Среди пациентов с ко-инфекцией HBV и HDV, HBeAg-позитивные пациенты встречаются редко [2]. Это может быть связано как с особенностями нашего региона, где и при моноинфекции HBeAg-позитивный вариант ХГВ встречается редко, так и с подавлением репликации *вируса гепатита В* (HBV) при преимущественной репликации HDV. Определение вирусной нагрузки HBV является «золотым стандартом» для определения показаний к назначению терапии при моноинфекции HBV. В последнее время появились работы, указывающие на возможность использования количественного определения уровня HBsAg для оценки уровня HBV DNA при моноинфекции HBV [1, 3, 4]. При ко-инфекции для адекватного подбора терапии также необходимо определение вирусной нагрузки как HBV, так и HDV. Однако на практике имеется очень немного лабораторий, в которых существует возможность количественного определения HDV RNA. Задачей данного исследования было оценить возможность использования количественного определения уровня HBsAg для предварительной оценки вирусной нагрузки при ко-инфекции HBV и HDV.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 18 пациентов с ко-инфек-

цией HBV и HDV, наблюдавшиеся в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2013–2014 гг. Пациенты с ко-инфекцией гепатита С и ВИЧ были исключены. На момент проведения обследования никто из пациентов не получал противовирусную терапию, как минимум, в течение года. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее определение гематологических, биохимических показателей, ультразвуковое исследование. Определение вирусной нагрузки HBV и HDV проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени». Уровень HBV ДНК измерялся с помощью тест-системы «COBAS TaqMan HBV test» (Roche Diagnostics). Нижний уровень измерения составлял 150 МЕ/мл. Уровень вирусной нагрузки HDV определяли с помощью аппарата «АмплиСенс HDV-Монитор-FL». Нижний уровень измерения составлял 200 МЕ/мл. Кроме того, проводилось количественное определение HBsAg в сыворотке крови с помощью тест-системы «HBsAg Architect» фирмы «Abbott Laboratories» методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Architect» (чувствительность – 0,05 МЕ/мл).

Статистический анализ

Для оценки нормальности распределения использовали критерий Андерсона–Дарлинга, для оценки корреляции – коэффициент корреляции Пирсона r .

Таблица 1. Результаты исследования больных

Показатель	Величина
Число обследованных (мужчины/женщины), абс.	18 (9/9)
Возраст, годы (медиана 25–75%)	41 (31–52,2)
АлАТ, МЕ/л (медиана 25–75%)	63 (53–104)
АсАТ, МЕ/л (медиана 25–75%)	57,5 (36,3–75,6)
Билирубин, мкм/л (медиана 25–75%)	12,5 (9–17)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (медиана 25–75%)	208 (111–220)
Число пациентов HBeAg+, абс.	2

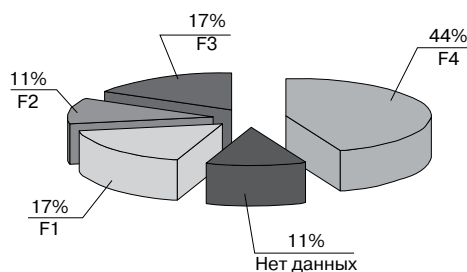


Рис. 1. Распределение больных с ко-инфекцией HBV и HDV в зависимости от степени фиброза печени.

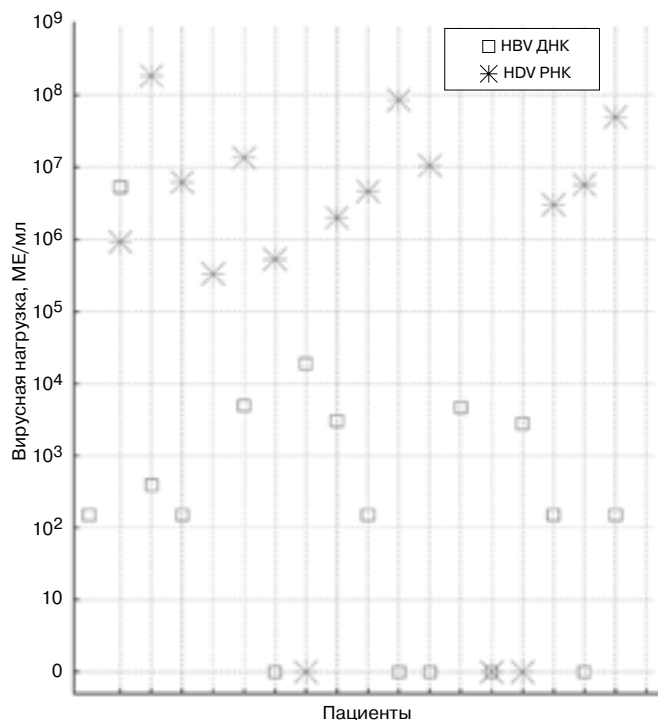


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от уровня вирусной нагрузки HBV и HDV.

В качестве величин, для которых оценивали коэффициент корреляции, были взяты порядковые величины уровней вирусной нагрузки и HBeAg.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика и результаты исследования пациентов представлена в табл. 1.

На рис. 1 показано распределение пациентов по степени выраженности фиброза печени. В двух случаях степень фиброза оценивали по данным биопсии печени и фиброэластометрии. В двух случаях оценка степени фиброза не проводилась. В остальных случаях степень фиброза определялась с помощью фиброэластометрии.

На рис. 2 представлено распределение пациентов в зависимости от уровня вирусной нагрузки HBV и HDV. У 55% обследованных обнаружена высокая степень репликации HDV. В одном случае было проведено только качественное исследование ПЦР HDV. У 4 пациентов при качественном определении РНК HDV получен отрицательный результат, им количественное исследование не проводилось. В то же время больше половины пациентов (61%) имели низкий или неопределяемый уровень вирусной нагрузки HBV. Высокая (более 10^6 МЕ/мл) вирусная нагрузка HBV была отмечена только у одного пациента.

Особого внимания заслуживают HBeAg-положительные пациенты с ко-инфекцией HBV и HDV. Несмотря на то что наличие HBeAg у пациентов с моноинфекцией ХГВ в большинстве случаев означает высокую репликацию HBV, при ко-инфекции описаны случаи, когда у HBeAg-положительных пациентов наблюдается низкая или совсем отсутствует репликация HBV, хотя при этом репликация HDV сохраняется [2]. Среди обследованных нами пациентов, двое оказались HBeAg-положительными, причем в обоих случаях уровень вирусной нагрузки HDV был больше 10^7 МЕ/мл, в то время, как уровень вирусной нагрузки HBV был низким (менее 150 МЕ/мл в одном случае и $4,96 \times 10^3$ МЕ/мл во втором).

На рис. 3 показана зависимость между уровнем вирусной нагрузки HDV и уровнем HBeAg. В большинстве случаев при высокой вирусной нагрузке HDV отмечался высокий уровень HBeAg.

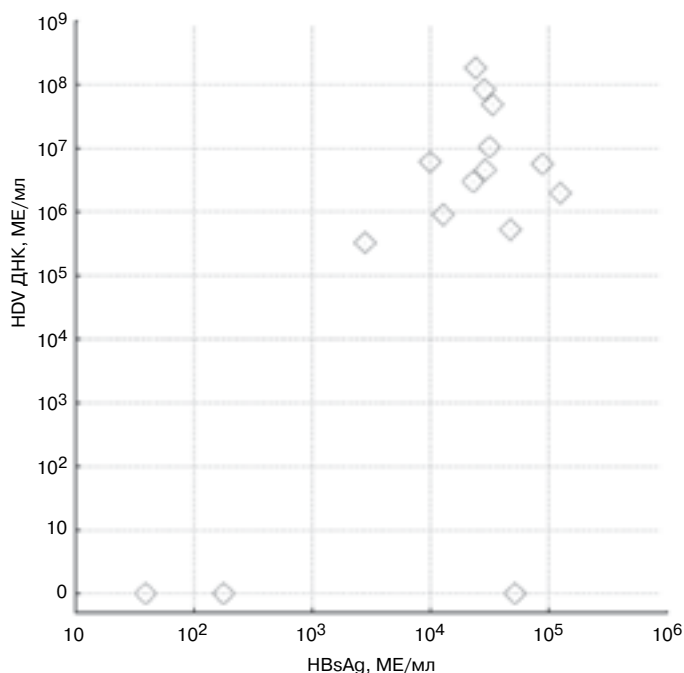


Рис. 3. Зависимость между уровнем вирусной нагрузки HDV и уровнем HBsAg.

Нами была проведена оценка корреляции между уровнями вирусной нагрузки HBV и HDV, уровнем HBsAg и степенью фиброза печени. Выявлена значимая корреляция

между вирусной нагрузкой HDV и уровнем HBsAg ($r=0,74$, $p<0,001$), вирусной нагрузкой HDV и степенью фиброза ($r=0,61$, $p<0,05$). Менее значимая корреляция выяв-

лена между уровнем HBsAg и степенью фиброза ($r=0,46$, $p=0,055$). В то же время практически отсутствовала корреляция между уровнем HBsAg и уровнем HBV ДНК, хотя при моноинфекции HBV корреляция между этими показателями в большинстве работ указывается как значимая [1, 3, 4]. Отсутствие корреляции между уровнем HBsAg и степенью вирусной нагрузки HBV можно объяснить подавлением репликации HBV при ко-инфекции HDV.

Выводы

1. Количественное определение уровня HBsAg может использоваться для оценки степени репликации HDV у пациентов с ко-инфекцией HBV и HDV, в то время как корреляция данного показателя с уровнем репликации HBV отсутствует.

2. Высокая степень фиброза чаще встречается у пациентов с высокой HDV вирусной нагрузкой и, в меньшей степени, с высоким уровнем HBsAg.

Список литературы

1. Дудина К.Р., Знойко О.О., Шутько С.А., и др. Динамическое определение количественного содержания HBsAg в крови в сопоставлении с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хронической HBV-моноинфекцией. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(4):37-42.
2. Heidrich B., Serrano B.C., Idilman R., et al. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome. Liver Int 2012 Oct; 32(9):1415-25.
3. Höner Zu Siederdisen C., Cornberg M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection. Ann Gastroenterol 2014; 27(2):105-12.
4. Liaw Y.F. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. Hepatology 2011 Aug; 54(2):E1-9.
5. Rizzetto M., Ciancio A. Epidemiology of Hepatitis D. Semin Liver Dis 2012; 32(03):211-9.
6. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. Prog Clin Biol Res 1991; 364:1-20.
7. Wedemeyer H., Manns M.P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7:31-40.

Терапевтический потенциал аминосалицилатов

В.Г. Румянцев¹, А.О. Буеверов², П.О. Богомолов³

¹ ООО «Он Клиник-Элит (БИО)».

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

³ ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Румянцев Виталий Григорьевич — доктор медицинских наук, главный врач ООО «Он Клиник-Элит (БИО)».

Контактная информация: vitaru52@yandex.ru

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО, ведущий научный сотрудник НИО «Инновационная терапия»

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: bcl72@yandex.ru

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе

ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Цель обзора. Представить сравнительную характеристику разных производных 5-аминосалициловой кислоты.

Основные положения. Исследования, проведенные в последние два десятилетия, коренным образом изменили представления о возможностях применения аминосалицилатов в терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Пересмотрены показания к их назначению, взгляды на механизмы противовоспалительного действия, дозы и кратность приема для индукции и поддержания ремиссии язвенного колита. В настоящем обзоре литературы сделан акцент на тех вопросах, которые чаще всего возникают в клинической практике.

Заключение. Имеющихся сегодня на фармацевтическом рынке препаратов 5-аминосалициловой кислоты достаточно для того, чтобы контролировать течение язвенного колита у подавляющего большинства больных. Залог успеха — правильный выбор препарата и схемы его применения.

Ключевые слова: аминосалицилаты, сульфасалазин, 5-аминосалициловая кислота, язвенный колит.

Aminosalicilates: therapeutic capacity

V.G. Rumyantsev, A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov

The aim of review. To present comparative characteristic of different derivatives of 5-aminosalicylic acid.

Summaries. Investigations of the last two decades, radically changed the concept on capacity of aminosalicilates in treatment of various gastro-intestinal diseases. Hypothesis on anti-inflammatory effect mechanisms, indications, dosing and frequency rate of intake for induction and remission maintenances of ulcerative colitis underwent revision. In the present literature review most common practical issues are stressed.

Conclusion. Agents of 5-aminosalicylic acid available today in the pharmaceutical market are enough effective to control the course of ulcerative colitis in vast majority of cases. Appropriate choice of the drug and mode of its application is the keystone to success.

Key words: aminosalicilates, sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, ulcerative colitis.

Краткий экскурс в историю

Сульфасалазин — первый аminosалицилат, который был с успехом применен в лечении язвенного колита. Это произошло после того, как N. Svartz в 1942 г. [84] создала и апробировала новый комбинированный препарат для лечения ревматоидного артрита, включавший антибиотик направленного действия в отношении стрептококков — сульфапиридин и противовоспалительное средство — 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), соединенные азосвязью. Понадобилось еще много лет для того, чтобы установить механизмы положительного ответа на лечение сульфасалазином. В работах Azad Khan и соавт. [4] было убедительно показано, что лечебный эффект сульфасалазина обусловлен 5-АСК, а сульфапиридину отводится скромная роль «носителя», обеспечивающего доставку препарата в толстую кишку [50, 89].

Установлено, что без соответствующей защиты 5-АСК полностью абсорбируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, поэтому следующим шагом было создание технологий, позволяющих минимизировать системное всасывание 5-АСК из тонкой кишки и увеличить высвобождение активной субстанции в зоне воспаления в толстой кишке [74, 75]. Этому условию идеально соответствовали топические формы 5-АСК — свечи, пена и раствор, вводимый в виде клизмы [13]. Уже в марте 1984 г. фирмой «D-r Falk Pharma» были предложены свечи, а затем и первый «чистый» оральный препарат 5-АСК «Салофальк». Он был защищен от абсорбции рН-чувствительным акриловым покрытием (Eudragit L), замедляющим высвобождение 5-АСК до того момента, когда рН в просвете отдела подвздошной кишки [38, 82].

Вскоре произошел настоящий «взрыв» активности производителей. На фармацевтическом рынке практически одновременно появи-

лись другие аminosалицилаты, при производстве которых была применена аналогичная стратегия: пентаса (1986 г., «Ferring», Швейцария), клаверсал (1987 г., «Merkle», Германия) и асакол (1988 г., «Medeva Pharma Suisse», Швейцария). Пентаса представляла собой микрогранулы 5-АСК, заключенные в полупроницаемую мембрану из этилцеллюлозы, что обеспечивало контролируемое (времензависимое) высвобождение лекарства, начиная с двенадцатиперстной кишки и далее на пораженных участках нижерасположенных отделов кишечника.

Другая стратегия заключалась в копировании структуры сульфасалазина. Для защиты от абсорбции 5-АСК включали в лекарствоведственный предшественник (prodrug), где она ковалентно связывалась с активной молекулой-носителем. Примерами препаратов, созданных с использованием такой стратегии, служат олсалазин/дипентум (1990 г., «UCB Pharma», Бельгия), состоявший из 2 молекул 5-АСК, сцепленных азосвязью, и балсалазид/колазал/колазид (1998 г., «Salix Pharmaceuticals Inc.», США, и «Armirall», Испания), в котором 5-АСК удерживалась благодаря азосвязи с бензойной кислотой. Подобно сульфасалазину, эти соединения плохо абсорбировались в верхних отделах пищеварительного тракта и метаболизировались бактериальными редуктазами микрофлоры в толстой кишке [34, 52, 64].

За этим последовали действия, направленные на увеличение содержания 5-АСК в таблетках и их замену на саше. Поскольку результаты метаанализа свидетельствовали о дозозависимой взаимосвязи, требовались более высокие ежедневные дозы 5-АСК, поэтому содержание АСК увеличили с 250 мг в таблетке до 1000–1500 мг в саше [22, 71, 90, 92].

Наконец, уже в этом столетии был сделан новый шаг в совершенствовании аminosалицилатов — созданы препараты с двухкомпонентными комбинированными

механизмами высвобождения 5-АСК. Фирма «D-r Falk Pharma» в 2001 г. предложила салофальк грану-стикс. Первоначально 5-АСК высвобождалась в результате рН-зависимой деполимеризации акрилового покрытия, а затем уже — из матричного ядра. Это должно было обеспечить доставку 5-АСК в дистальные отделы кишечника. Схожий двухкомпонентный механизм высвобождения (мульти-матриксная 5-АСК — ММХ) был разработан итальянской компанией «Giuliani Sp A.». Молекула внедрялась в липофильный матрикс, который был диспергирован в гидрофильном, с тем чтобы замедлить растворение [10, 56]. ММХ был выпущен в 2007 г. фирмой «Shire» (Великобритания) как лиальда в США и как мезавант в Европе.

Как мы видим, арсенал аminosалицилатов значительно увеличился. К этому следует добавить и окончание сроков патентной защиты многих формул 5-АСК, а это значит, что на рынке возросло количество копий оригинальных препаратов [29]. Так, компания «Lagar Pharmaceuticals Ltd.» (в настоящее время «Sandoz Ltd.») выпустила ипокол — копию асакола с дозой 5-АСК 40 мг и покрытием Eudagit S, но уже с иными характеристиками [28]. Разобраться в этом пациентам, да и врачам нелегко, поэтому важен правильный выбор препарата 5-АСК для лечения конкретного больного.

Как выбрать нужный препарат 5-АСК?

Согласно данным, представленным в систематических обзорах Cochrane (2006 и 2012 гг.) [23, 24, 83], различия в эффективности оральных препаратов 5-АСК незначительны, поэтому дальнейшее проведение сравнительных исследований нецелесообразно. Отчасти это можно объяснить тем, что препараты с одним и тем же названием, изготовленные в разных странах, не идентичны. Так, описаны различия для асакола, выпускаемого в США и Европе, в отношении

pH, при котором высвобождается 5-АСК, общего профиля растворения, эффективности и безопасности [21]. Сравнительные исследования в этих условиях нельзя признать корректными. Заключение, сделанное авторами обзора, безусловно, устраивает фармацевтические компании, давая им равные стартовые возможности для рекламы выпускаемого ими препарата и его продаж. Однако с клинических позиций это положение не вполне убедительно.

Из препаратов 5-АСК высвобождается разное количество действующей субстанции в тонкой и толстой кишке, вследствие чего эффективность терапии язвенного колита не может быть одинаковой. Азосоединения очень чувствительны к скорости продвижения содержимого в толстой кишке и сохранности бактериальной флоры. В условиях ускоренного транзита они будут малоэффективны, тем самым открывая путь для применения пентасы [17].

При использовании pH-зависимой системы эффективность лечения будет определяться длительностью контакта, значениями pH и толщиной покрытия препарата. У ряда больных тотальным колитом pH в правых отделах ободочной кишки заметно снижается [72]. Приблизительно у 24% больных язвенным колитом pH в просвете тонкой кишки не достигает 7,0 в течение 30 мин и препарат выводится с каловыми массами в неизменном виде.

В том же метаанализе продемонстрированы преимущества сульфасалазина перед препаратами «чистой» 5-АСК в поддержании ремиссии язвенного колита. Кроме того, ему не существует альтернативы при лечении больных с поражениями суставов, сопутствующими воспалительным заболеваниям кишечника.

Учет всех рассмотренных выше обстоятельств и своевременная замена одних аminosалицилатов на другие могут изменить исход терапии. Так, при неэффективности

форм с времязависимым покрытием успех отмечался при переходе на препараты с pH-зависимым высвобождением, в результате чего создавались более высокие концентрации 5-АСК в слизистой оболочке [20, 49].

Непременное условие лечения язвенного колита любой протяженности – использование топических препаратов [19, 30, 51]. Формы 5-АСК для местного применения обеспечивают в 200 раз более высокие концентрации ее в тканях, чем те, которых можно достичь при приеме препарата внутрь. Нужно помнить, что распределение разных лекарственных форм в толстой кишке различается. Раствор препарата объемом 60–100 мл, введенный в виде клизмы, достигает селезеночного изгиба [12, 15, 67], раствор и пена объемом 30–40 мл распределяются в прямой и сигмовидной кишке [9, 91], а действие свечей ограничено прямой кишкой [93]. Часто приходится сочетать клизмы и свечи. Поскольку раствор препарата, вводимый с помощью клизмы, устремляется в сигмовидную и нисходящую ободочную кишку, в прямой кишке остается лишь 10% введенного количества 5-АСК [88].

Так теоретически нужно выбирать препарат 5-АСК для лечения больных, но в жизни происходит иначе. Появление новых препаратов, их активное продвижение на фармацевтический рынок изменяют предпочтения пациента, далеко не всегда в лучшую сторону. В качестве примера приведем асакол. Он лидировал на рынке в США в 2008 г.: его доля в продажах аminosалицилатов составляла 52%, но в последующие годы она стала уменьшаться. В то же время объем продаж лиальда увеличился с 3,9 до 20%, достигнув в 2012 г. (суммарно с мезавантом) 400 млн ам. дол., т. е. в 8 раз больше, чем в 2007 г. [8]. «Подкупали» результаты исследований, которые свидетельствовали, что препарат доставляется во все отделы толстой кишки [10]. Стоимость лечения возросла,

а преимущества ММХ перед асаколом оказались вымыслом [69]. При проведении фармакологических исследований *in vivo* и сцинтиграфии не было выявлено различий между таблетками салофалька и пеллет салофалька грану-стикс в транзите и высвобождении 5-АСК у здоровых волонтеров [11]. Таким образом, вторая генерация препаратов 5-АСК по характеристикам мало отличалась от первой.

Учитывая результаты метаанализа, врачи были вынуждены признать и тот факт, что сульфасалазин не утратил своего значения в клинической практике. Его доля в продажах препаратов 5-АСК в США составляет 25% [38] и вряд ли уменьшится до тех пор, пока не будет подтверждено, что новые препараты 5-АСК более эффективны, так как их стоимость в 3–4 раза выше.

Неоправданно преданы забвению топические формы 5-АСК. Согласно результатам эпидемиологических исследований, у 80% больных язвенным колитом выявляют проктит или левосторонний колит [33], поэтому неожиданностью явилось установление того факта, что доля продаваемых оральных препаратов 5-АСК с 1992 по 2009 г. увеличилась в 6 раз, а объем продаж топических препаратов остался на прежнем уровне – около 10%. Это также следствие агрессивного маркетинга оральных препаратов 5-АСК – декларации высвобождения активной субстанции в дистальных отделах толстой кишки [77].

Механизмы действия препаратов 5-АСК и показания к их применению

Механизм действия сульфасалазина и 5-АСК *in vivo* точно не установлен, хотя попытки его расшифровать предпринимаются в течение многих лет. Трудности обусловлены комплексностью воспалительного каскада и невозможностью определить ключевые мишени в патогенезе заболевания.

Постулат о том, что молекула сульфамиридина действует исключительно как носитель, сегодня уже не рассматривают так однозначно, как раньше. Фактически в исследованиях, в которых проводили сравнительную оценку эффективности сульфасалазина и 5-АСК, устанавливали преимущества формы, содержащей сульфамиридин. В экспериментах *in vitro* выявлены такие его эффекты, как подавление LTВ4 [58, 78] и других эйкозаноидов [41], PAF [14], пролиферации и антиапоптоза В-клетками [63], снижение экспрессии IFN- γ и других провоспалительных цитокинов [44, 70, 80]. Сульфамиридин нейтрализует реактивные кислородные радикалы [1, 2] и оказывает влияние на активацию NF κ B [6]. Тем не менее подтверждения всех этих эффектов в исследованиях *in vivo* получить не удается. Не так давно были получены данные, свидетельствующие о том, что противовоспалительные эффекты 5-АСК частично опосредуются PPAR- γ [16, 35]. Во 2-й фазе клинических испытаний (GED-0507-34-Levo) новых модуляторов PPAR- γ , имеющих сходство с 5-АСК, получены обнадеживающие результаты [7].

Реализация противовоспалительного действия препаратов 5-АСК тем более представляет интерес, поскольку против ожидания они не проявляли должной эффективности в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки, за исключением язвенного колита.

Ранее было показано, что у больных дивертикулезом толстой кишки имеется лимфоцитарный инфильтрат [86], периодически вызывающий активацию воспалительного каскада с развитием дивертикулита [60]. В рандомизированных исследованиях вначале были получены неплохие результаты лечения больных с этой патологией препаратами 5-АСК. При их постоянном или циклическом приеме 10 дней в месяц уменьшалась вероятность симптоматического обострения дивертикулеза [85, 87].

Однако в дальнейших исследованиях эффекта от такого лечения не наблюдали [73, 81]. Не отмечено благоприятного действия 5-АСК при микроскопическом и коллагенозном колите [65]. Отсутствовал эффект и при синдроме раздраженного кишечника, при котором также наблюдаются воспаление легкой степени и иммунная активация [5, 57].

Недавно М. Samsouk и соавт. [79] опубликовали результаты интереснейшего исследования по изучению иммунологических эффектов препаратов 5-АСК при лечении больных с ВИЧ-инфекцией. Нарушения барьерной функции кишечника с микробной транспозицией представляют серьезную угрозу для этих больных. Ранее было показано, что нестероидные противовоспалительные препараты уменьшают выраженность воспаления у больных с ВИЧ-инфекцией [43, 55, 68]. Этого ждали и от препаратов 5-АСК, но надежды не оправдались. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что патогенез воспаления в слизистой оболочке толстой кишки при разных заболеваниях имеет существенные различия, а 5-АСК — противовоспалительный агент, эффективный только при язвенном колите. Это препарат для лечения одной болезни.

Дозозависимый эффект аминосалицилатов

Другим важным фактором, определяющим безопасность и эффективность аминосалицилатов, является взаимосвязь дозы и ответа. Существование такой связи установлено для сульфасалазина, применение которого ограничено вследствие возникновения дозозависимых побочных реакций на сульфамиридин. Сбалансированными принято считать дозы для поддержания и индукции ремиссии 2 и 4 г/сут [3]. Хорошая переносимость 5-АСК позволяет повысить дозу. В течение длительного времени полагали, что для индукции ремиссии ее следу-

ет удерживать на уровне 4,8 г/сут (эквивалент — 12 г сульфасалазина). Высокую дозу 5-АСК сохраняли и в период ремиссии [27], однако в настоящее время это считают недостаточно обоснованным [40]. Проведя метаанализ, L. Sutherland и J.K. Mac Donald [82] не обнаружили тренда доза-эффект при поддержании ремиссии.

В рекомендациях ECCO предложена минимальная эффективная доза 5-АСК для поддержания ремиссии — 1,2 г/сут. Свидетельств повышения эффективности препарата в результате повышения дозы не получено [24, 53, 83]. В лечении распространенного активного язвенного колита при его легкой или умеренной тяжести течения рекомендуется использовать 5-АСК в дозе 2–4 г/сут [36, 37, 62]. Это хорошо согласуется с эффектом топических препаратов. При увеличении дозы ректально вводимой 5-АСК до 4 г/сут концентрация активной субстанции в слизистой оболочке повышается [46, 59, 66], но клинический эффект отсутствует. Таким образом, дозозависимый эффект аминосалицилатов наблюдается в коротком диапазоне и высокие дозы препарата не нужны.

Однократный прием аминосалицилатов против многократного

Однократный прием суточной дозы аминосалицилатов при язвенном колите первыми предложили F.N. Hussain и соавт. [42], опубликовавшие результаты фармакокинетического исследования в 2001 г., и S. Kane и соавт. [48], выполнившие пилотное исследование, в котором провели сравнительную оценку эффективности поддерживающей терапии язвенного колита при однократном и традиционном дозировании аминосалицилатов. В фармакологическом исследовании 12 здоровых волонтеров получали асакол по 1,2 или 2,4 г 3 раза в день либо однократно в течение 7 дней. Уровни в сыворотке пика и падения, зна-

чения под кривой были аналогичны при использовании обоих режимов. Кроме того, были одинаковыми концентрации 5-АСК в моче, каловых массах, тканях прямой кишки. Результаты подтверждены у 30 здоровых волонтеров, получавших пентасу в дозе 4 г в день однократно или 2 раза по 2 г [32].

Однако оставались нерешенные вопросы, связанные с эффективностью и безопасностью однократного приема аminosалицилатов. Постепенно накапливался опыт. В 2011 г. А.С. Ford и соавт. [31] опубликовали результаты метаанализа, в котором был выполнен сравнительный анализ эффективности однократного и традиционного приема 5-АСК по данным 7 рандомизированных исследований, включавших 2745 больных [18, 39, 42, 45, 47, 53, 76]. При их лечении использовали асакол, ММХ, пентасу и салофальк, длительность лечения и наблюдения составляла 12 мес. Частота обострений существенно не различалась при однократном и традиционном дозировании — 31,4 и 33,0% соответственно (RR 0,94; 95% CI 0,82–1,08), не установлено также существенных различий в количестве побочных явлений — 50 и 46,2% (RR 1,08; 95% CI 0,97–1,20).

Позднее были проведены исследования с целью оценить эффективность однократного приема 5-АСК

в индукции ремиссии язвенного колита. В метаанализе, проведенном В.Г. Feagan и Ж.К. Mac Donald [25], были суммированы результаты трех исследований. В исследовании, выполненном G.R. Lichtenstein и соавт. [61], сравнивали эффективность ММХ при его приеме в дозе 4,8 г в день однократно или 2 раза по 2,4 г и плацебо в течение 8 нед при лечении больных язвенным колитом при его легкой форме и течении средней тяжести. Клиническая ремиссия достигнута у 34,1; 29,2 и 12,9% больных соответственно ($p < 0,01$).

М.А. Камт и соавт. [46] провели исследование в 2003 г. Больные язвенным колитом при его легкой и средней тяжести течения получали ММХ по 2,4 г 2 раза в день либо 4,8 г однократно, асакол по 0,8 г 3 раза в день или плацебо в течение 8 нед. Клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 40,5; 41,2; 32,6 и 22,1% больных соответственно. Взаимосвязь между дозой — ответом и параметрами безопасности ММХ не установлена.

В исследовании, проведенном W. Kruis и соавт. [54], 380 больных язвенным колитом были рандомизированы для лечения салофальком в гранулах по 3 г однократно или по 1 г 3 раза в день. Клиническая ремиссия достигнута у 79,1 и 75,7% больных соответственно, эндоскопическая — у 71 и 70%. Наконец, в исследовании, выполненном

В. Flourie и соавт. [26], были проанализированы результаты лечения 206 больных, получавших пентасу по 4 г однократно или по 2 г 2 раза в день. Клинико-эндоскопическая ремиссия была достигнута у 52,1 и 41,8% больных.

На основании приведенных данных можно сделать вывод об эффективности и безопасности однократного приема суточной дозы 5-АСК. Это подтверждено для ММХ, салофалька и пентасы, но может быть экстраполировано и на другие препараты 5-АСК. Отмечено, что однократный прием улучшает приверженность больных лечению. Этот опыт заслуживает внимания.

В настоящее время в России представлены не все препараты из группы аminosалицилатов: «Салофальк» в виде оральной и топической форм, «Мезавант», «Пентаса». В 2015 г. начались поставки препарата «Асакол» швейцарской компании «Тиллоттс АГ», который хорошо известен в Европе и США, но только начинает завоевывать российский фармацевтический рынок. К сожалению, прекращена поставка сульфасалазина. Тем не менее и этих препаратов достаточно для того, чтобы контролировать течение язвенного колита у подавляющего большинства больных. Залог успеха — правильный выбор препарата и режима его применения.

Список литературы

1. Ahnfelt-Ronne I., Nielsen O., Christensen A. et al. Clinical evidence supporting the scavenging mechanism of 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1990; 98:1162-1169.
2. Aruoma O., Wasil M., Halliwell B. et al. The scavenging of oxidants by sulfasalazine and its metabolites. *Biochem Pharm* 1987; 36:2467-2472.
3. Azad Khan A.K., Howes D.T., Piris J., Truelove S.C. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21(3):232-240.
4. Azad Khan A.K., Piris J., Truelove S.C. An experimental to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2:892-895.
5. Barbara G., Cremon C., Annese V. et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2014; Dec 22.

6. Barnes P., Karin M. Nuclear factor (NF)- κ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336:1066-1071.
7. Bertin S., Dubuquoy L., Colombel J.F., Desreumaux P. PPAR- γ in ulcerative colitis: a novel target for intervention. *Curr Drug Targets* 2013; 14:1501-1507.
8. Bohm S.K., Kruis W. Long-term efficacy and safety of once-daily mesalazine granules for the treatment of active ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7:369-383.
9. Brown J., Haines S., Wilding I.R. Colonic spread of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:685-691.
10. Brunner M., Assandri R., Kletter K. et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:395-402.

11. Brunner M., Greinwald R., Kletter K. et al. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from 153Sm-labelled mesalazine pellet vs tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1163-1169.
12. Campieri M., Corbelli C., Gionchetti P. et al. Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enemas in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1890-1897.
13. Campieri M., Lanfranchi G.A., Bazzocchi G. et al. Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981; 2(8241):270-271.
14. Capasso F., Bennett I.T.A. Release of platelet-activating factor (PAF) from human colon mucosa and its inhibition by 5-aminosalicylic acid. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17:351-353.
15. Chapman N.J., Brawn M.L., Phillips S.F. et al. Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:245-248.

16. *Desreumaux P.* Understanding the mechanism of 5-ASA in treating colonic inflammation. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 4:319-320.
17. *De Vos M., Verdier H., Achoonjns R.* et al. Concentration of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. *Gut* 1992; 33:1338-1342.
18. *Dignass A.U., Bokemeyer B., Adamek H.* et al. Mesalazine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:762-769.
19. *Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A.* et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6:991-1030.
20. *D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R.* et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *Wld J Gastroenterol* 2013; 19(34):5665-5670.
21. *Farrell R.J., Peppercorn M.A.* Equimolar doses of balsalazide and mesalazine: are we comparing apples and oranges? *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1283-1285.
22. *Farup P.G., Hinterleitner T.A., Lukas M.* et al. Mesalazine 4g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:237-242.
23. *Feagan B.G., Mac Donald J.K.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000543.
24. *Feagan B.G., Mac Donald J.K.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000544.
25. *Feagan B.G., Mac Donald J.K.* Once daily oral mesalazine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1785-1794.
26. *Flourie B., Hagege H., Tucut G.* et al. Randomised clinical trial: once- vs twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:767-775.
27. *Fockons P., Mulder C.J., Tytgat G.N.* et al. Comparison of the efficacy and safety of 1,5 g compared with 3,0 g oral slow-release mesalazine (pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Dutch Pentasa study group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(11):1025-1030.
28. *Forbes A., Al-Damluji A., Ashworth S.* et al. Multicentre randomized-controlled clinical trial of Ipocol, a new enteric-coated form of mesalazine, in comparison with Asacol in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1099-1104.
29. *Forbes A., Cartwright A., Marchant S., McIntyre P., Newton M.* Review article: Oral, modified-release mesalazine formulations — proprietary versus generic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1207-1214.
30. *Ford A.C., Khan K.J., Achkar J.P.* et al. Efficacy of oral vs topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:167-176.
31. *Ford A.C., Khan K.J., Sandborn W.J.* et al. Once daily dosing vs conventional dosing schedule of mesalazine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:2070-2077.
32. *Gandia P., Idier I., Houin G.* Is once-daily mesalazine equivalent to the currently used twice-daily regimen? A study performed in 30 healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:334-342.
33. *Ghosh S., Ahand A., Ferguson A.* Ulcerative colitis. *Brit Med J* 2000; 320:1119-1123.
34. *Gionchetti P., Campieri M., Venturi A.* et al. Systemic availability of 5-aminosalicylic acid: comparison of delayed release and an azo-bond preparation. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:601-605.
35. *Ham M., Moss A.C.* Mesalazine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2012; 5:113-123.
36. *Hanauer S.B., Sandborn W.J., Kornbluth A.* et al. Delayed-release oral mesalazine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2478-2485.
37. *Hanauer S., Schwartz J., Robinson M.* et al. Mesalazine capsules for the treatment of active ulcerative colitis: results of controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1188-1197.
38. *Harris M.S., Lichtenstein G.R.* Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:996-1009.
39. *Hawthorne A.B., Stenson R., Gillespie D.* et al. One-year investigator-blind randomized multicenter trial comparing Asacol 2,4 g once daily with 800 mg three times daily for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1885-1893.
40. *Hayllar J., Bjarnason I.* Sulphasalazine in ulcerative colitis: in memoriam? *Gut* 1991; 32:462-463.
41. *Horn H., Prelik G., Stange E.* et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by olsalazine and other aminosalicylates in leukocytes. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:867-879.
42. *Hussain F.N., Aijan R.A., Kapur K.* et al. Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:53-62.
43. *Johansson C.C., Bryn T., Aandahl E.M.* et al. Treatment with type-2 selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors improves T-cell proliferation in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:951-952.
44. *Kaiser G., Yan F., Polk D.* Mesalazine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor- κ B activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology* 1999; 116:602-609.
45. *Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Sandborn W.J.* et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57:893-902.
46. *Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M.* et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132:66-75.
47. *Kane S., Holderman W., Jacques P., Miodel T.* Once daily versus conventional dosing of pH-dependent mesalazine long-term to maintain quiescent ulcerative colitis: Preliminary results from a randomized trial. *Patient Prefer Adherence. PBC* 2008; 2:253-258.
48. *Kane S., Huo D., Magnanti K.* A pilot feasibility study on once daily versus conventional dosing mesalazine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:170-173.
49. *Kawashima K., Ishihara S., Yuki T.* et al. Therapeutic efficacy of pH-dependent release formulation of mesalazine on active ulcerative colitis resistant to time-dependent release formulation: analysis of fecal calprotectin concentration. *Biomed Res Int*, published online 2014, Nov 18.
50. *Klotz U., Maier K., Fischer C.* et al. Therapeutic efficacy of sulphasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl Med J* 1980; 303:1499-1502.
51. *Kornbluth A., Sachar D.V.* Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:501-523.
52. *Kruis W., Judmaier G., Kayassch L.* et al. Double-blind dose-finding study of olsalazine versus sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:391-396.
53. *Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J.* et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:313-322.
54. *Kruis W., Kiudelis G., Racz I.* et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58:233-240.
55. *Kvale D., Ormaasen V., Kran A.M.* et al. Immune modulatory effects of cyclooxygenase type 2 inhibitors in HIV patients on combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2006; 20:813-820.
56. *Lacatos P. L.* Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: is there anything new under the sun? *Wld J Gastroenterol* 2009; 15:1799-1804.
57. *Lam C., Tan W., Leighton M.* et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomized placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhea (IBS-D). *Gut* 2015; Mar 12.
58. *Lauritsen K., Laursen L., Buckhave K., Hurst S.* Effects of topical 5-aminosalicylic acid on prostaglandin E2 and leukotriene B4 levels determined by equilibrium in vivo dialysis of rectum in relapsing ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986; 91(4):837-844.
59. *Lemann M., Galian A., Rutgeerts P.* et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:557-562.

60. Lenza C., Das K. Mesalamine in the treatment of diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (Suppl. 1): S53-S61.
61. Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderate active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:95-102.
62. Lichtenstein G.R., Ramsey D., Rubin D.T. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4,8 g/day vs 2,4 g/day in endoscopic mucosal healing — ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:672-678.
63. Mac Dermott R. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3343-3345.
64. McIntyre P., Rodrigues C.A., Lennard-Jones J.E. et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis: a double comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2:237-243.
65. Miehleke S., Madisch A., Kupcinskas L. et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(5):1222-1223.
66. Nagamma M., Iwao Y., Ogata H. et al. Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:221-225.
67. Nymann-Pantelidis M., Nilsson A., Wagner Z.G., Borga O. Pharmacokinetics and retrograde colonic spread of budesonide enemas in patients with distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:617-622.
68. Pettersen F.O., Torheim E.A., Dahm A.E. et al. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection: downregulated immune activation and improved T cell-dependent vaccine responses. *J Virol* 2011; 85:6557-6566.
69. Prantera C., Kohn A., Campieri M. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:908-918.
70. Rachmilewitz D., Karmeli F., Schwartz L. et al. Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation. *Gut* 1992; 33:929-932.
71. Raedler A., Behrens C., Bias P. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) micropellets show similar efficacy and tolerability to mesalazine tablets in patients with ulcerative colitis — results from a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1353-1363.
72. Raimundo A.N., Evans D.F., Rogers J. et al. Intestinal pH in ulcerative colitis: acute (untreated) and in remission on 5-aminosalicylic acid (5-ASA). *Gut* 1992; 33(1): S63.
73. Raskin J.B., Kamm M.A., Jamal M.M. et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology* 2014; 147(4):793-802.
74. Sandborn W.J. Oral 5-ASA therapy in ulcerative colitis: what are the implications of the new formulations? *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:338-344.
75. Sandborn W.J., Hanauer S.B. Systematic review; the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17; 29-42.
76. Sandborn W.J., Korzenik J., Lashner B. et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010; 138:1286-1296.
77. Seibold F., Fournier N., Beglinger C. et al. Swiss IBD cohort study group. Topical therapy is underused in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014; 8:56-63.
78. Sharon P., Ligumsky M., Rachmilewitz D. et al. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. *Gastroenterology* 1978; 75:638-640.
79. Somsouk M., Dunham R.M., Cohen M. et al. The immunologic effects of mesalamine in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery: a randomized crossover trial. *PLoS One* 2014; 9(12).
80. Stevens C., Lipman M., Fabry S. et al. 5-aminosalicylic acid abrogates T cell proliferation by blocking interleukin-2 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Pharm Exp Ther* 1994; 272(1):399-403.
81. Stollman N., Magowan S., Shanahan F., Quigley E. Efficacy of delayed-release mesalamine in the prevention of GI symptoms following acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: S139.
82. Sutherland L., Mac Donald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000543
83. Sutherland L., Mac Donald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000544.
84. Svartz N. Salazopyrin, a new sulpanilamide preparation: A. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulpanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110:557-590.
85. Trepsi E., Colla C., Panizza P. et al. Therapeutic and prophylactic role of mesalazine (5-ASA) in symptomatic diverticular disease of the large intestine. 4 year follow-up results. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1999; 45:245-252.
86. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W. et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:699-703.
87. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G., Elisei W. Continuous versus cyclic mesalazine therapy for patients affecting by recurrent symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Dig Dis Sci* 2007; 52:671-674.
88. Van Bodegraven A.A., Boer R.O., Lourens J. et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:327-332.
89. Van Hees P. A., Bakker J.H., van Tongeren J.H. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut* 1980; 21:632-635.
90. Wilding I.R., Behrens C., Tardif S.J. et al. Combined scintigraphic and pharmacokinetic investigation of enteric-coated mesalazine micropellets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1153-1162.
91. Wilding I.K., Kenyan C.J., Chauhan S. et al. Colonic spreading of a non-chloro-fluorocarbon mesalazine rectal foam enema in patients with quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:161-166.
92. Wilding I.R., Kenyan C.J., Hooper G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:163-169.
93. Williams C.N., Haber G., Aquino J.A. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using ^{99m}Tc-labelled 5-ASA suppositories. *Dis Sci* 1987; 32:71-75.

Школа клинициста

Женщина 55 лет в течение 20 лет страдает *желчнокаменной болезнью* (ЖКБ). Заболевание манифестировало приступом желчной колики, развившимся через 1,5 мес после родов. Приступ купирован консервативными методами. В последующие годы за медицинской помощью не обращалась. Регулярно проводит недельные курсы голодания, в течение которых теряет 7–9 кг массы тела. С 18 лет курит по 10–12 сигарет в день. Ежедневно выпивает около 200 г сухого вина.

Поводом для обращения к врачу послужили появившиеся тупые боли в правом подреберье почти постоянного характера.

Вопрос 1

Какие факторы могли способствовать развитию ЖКБ у данной пациентки?

- А) Женский пол
- Б) Беременность
- В) Курение

- Г) Быстрое похудание
- Д) Употребление алкоголя

Ответ

А, Б, Г

При УЗИ брюшной полости выявлено утолщение стенок желчного пузыря и крупный конкремент в его просвете (рис. 1 на 1-й стороне обложки). Учитывая выраженное утолщение стенок желчного пузыря, выполнена рентгенография брюшной полости без контрастирования (рис. 2).

Вопрос 2

Какие изменения желчного пузыря видны на рентгенограмме?

Ответ

Кальцификация стенок пузыря («фарфоровый» желчный пузырь).

Вопрос 3

Что такое «фарфоровый» желчный пузырь, как часто он наблюдается при ЖКБ и какими осложнениями опасен?

Ответ

Под термином «фарфоровый желчный пузырь» понимается кальцификация стенок желчного пузыря, обычно – сопутствующая ЖКБ. При холецистэктомии данный патологический феномен встречается в 0,4–0,9% случаев. «Фарфоровый» желчный пузырь представляет собой предраковое состояние; ассоциация с раком желчного пузыря составляет, по разным данным, 12–60%.

Вопрос 4

Какова оптимальная лечебная тактика в данной ситуации?

Ответ

Холецистэктомия.

Подготовил доктор медицинских наук **А.О. Буеверов**