

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

ISSN 2079-9667

2015, № 5

**Главный редактор**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**

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

**Учредители:**

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

**Издатель:**

ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж:** 3000 экз.

**Периодичность издания:**

1 раз в 2 месяца

**Подписные индексы:**

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

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

**E-mail:** mvinfo@m-vesti.ru

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

Перепечатка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2015

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>П.Е. Ткаченко, А.И. Павлов, И.И. Комкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> S-аденозил-L-метионин в лечении больных алкогольным гепатитом тяжелого течения .....	3
<i>В.Г. Румянцев, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов</i> Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит В: терапевтическая стратегия .....	9
<i>С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, М.С. Санина, Д.А. Почепцов</i> Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12).....	16
<i>О.В. Лебедева, Л.О. Никитина, А.О. Буеверов</i> Особенности развития желчнокаменной болезни у молодых женщин с отягощенным и неотягощенным по метаболическим расстройствам семейным анамнезом .....	23
<i>Е.Ю. Еремина, С.И. Зверева, Д.Е. Рязанцева, Е.А. Рябова</i> Лечение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Все ли вопросы решены? .....	32
<i>И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, Т.В. Баркова, Н.А. Кривобородова, Н.В. Черемушкина</i> Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности .....	40
Школа клинициста .....	47

Scientific  
and practical  
journal  
for clinicians

ISSN 2079-9667

2015, No 5

**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>P.Ye. Tkachenko, A.I. Pavlov, I.I. Komkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> S-adenosyl-L-methionine for severe alcoholic hepatitis treatment .....	3
<i>V.G. Rumyantsev, A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov</i> Inflammatory bowel diseases and chronic hepatitis B: therapeutic strategy .....	9
<i>S.V. Nedogoda, Ye.V. Chumachek, M.S. Sanina, D.A. Pocheptsov</i> «Phosphogliv®» for non-alcoholic fatty liver disease: multicenter randomized double blind placebo-controlled trial «Cheetah» (PHG-M2/P02-12). Pilot report.....	16
<i>O.V. Lebedeva, L.O. Nikitina, A.O. Buyeverov</i> Gallstone disease development features in young women in relation for metabolic disorders to family history .....	23
<i>E.Yu. Eremina, S.I. Zvereva, D.Ye. Ryazantseva, E.A. Ryabova</i> Gastroesophageal reflux disease treatment. Are all the issues solved? .....	32
<i>I.V. Mayev, T.S. Oganesyanyan, Yu.A. Kucheryavy, S.V. Cheremushkin, T.V. Barkova, N.A. Krivoborodova, N.V. Cheremushkina</i> Combined therapy of irritable bowel syndrome: control of motility, intestinal transit and visceral hypersensitivity .....	40
Tutorial for clinician.....	47

# S-аденозил-L-метионин в лечении больных алкогольным гепатитом тяжелого течения

П.Е. Ткаченко<sup>1</sup>, А.И. Павлов<sup>2</sup>, И.И. Комкова<sup>1</sup>, М.В. Маевская<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ№ 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: liver.org@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**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

**Ткаченко Петр Евгеньевич** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.ptk@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Комкова Инна Игоревна** — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ№ 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: drkomkova@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения S-аденозил-L-метионина (адомет) для лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения на основании клинической картины, лабораторных показателей, индекса Lille.

**Материал и методы.** Для исследования было отобрано 40 пациентов, находящихся на стационарном лечении в двух медицинских центрах. Они были рандомизированы на две группы по 20 человек.

В 1-ю группу вошло 16 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $46,85 \pm 11,89$  года. Медиана суточного приема алкоголя — 70,85 г; 25-й и 75-й перцентили — 35,5 и 92,0 г, длительность употребления —  $16,95 \pm 13,32$  года. Средний балл индекса Maddrey (ИМ) — 59,96 (от 32,1 до 121,7).

Во 2-й группе было 11 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $46,1 \pm 10,47$  года. Медиана потребляемого алкоголя составила 73,8 г/сутки (25-й и 75-й перцентили — 64,25 и 80,0 г), длительность употребления —  $16,25 \pm 5,18$  года. Средний балл ИМ — 79,64 (от 50,12 до 120).

Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам. Пациенты 1-й группы получали преднизолон 40 мг в сутки *per os*, пациенты 2-й группы — преднизолон 40 мг в сутки в комбинации с адометом 800 мг в сутки внутривенно капельно.

На 7-й день оценивали результаты ответа на терапию согласно индексу Lille. Статистическую обработку результатов проводили с применением критериев  $\chi^2$ , Уилкоксона, Манна-Уитни, метода Каплана-Майера.

**Результаты.** В 1-й группе на терапию ответило 13 (65%), во 2-й — 19 (95%) человек ( $p=0,018$ ). Летальность в 1-й группе составила 10%, во 2-й — 0% ( $p=0,15$ ). Гепаторенальный синдром достоверно реже наблюдался во 2-й группе (0% vs. 20%,  $p=0,03$ ).

**Выводы.** Применение адомета в комбинации с преднизолоном повышает ответ на лечение кортикостероидами по сравнению со стандартной терапией преднизолоном, а также реже приводит к развитию гепаторенального синдрома. Отмечается тенденция к повышению выживаемости у пациентов, получавших комбинацию адомета и преднизолона.

**Ключевые слова:** алкогольный гепатит тяжелого течения, S-аденозил-L-метионин, преднизолон, гепаторенальный синдром.

## S-adenosyl-L-methionine for severe alcoholic hepatitis treatment

P.Ye. Tkachenko, A.I. Pavlov, I.I. Komkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

**Aim of investigation.** To estimate efficacy and safety of S-adenosyl-L-methionine (Adomet) for treatment of severe alcohol-induced hepatitis according to clinical, laboratory data and Lille index.

**Material and methods.** Overall 40 in-patients from two medical centers have been selected for original study. Patients were randomized into two groups of 20 patients each.

The 1st group (16 m, 4 f, mean age  $46,85 \pm 11,89$ ) had median daily alcohol intake of 70, 85 g; 25- and 75-percentiles: 35,5 and 92,0 g, duration of abuse —  $16,95 \pm 13,32$  years. Mean Maddrey index (MI) was 59,96 (32,1 to 121,7). The 2nd group (11 m and 9 f, mean age  $46,1 \pm 10,47$  year) had median alcohol consumption of 73,8 g/day (25- and 75-percentiles: 64,25 and 80,0 g), drinking duration  $16,25 \pm 5,18$  year. Mean MI was 79,64 (50,12 to 120).

Groups were comparable for main clinical and laboratory features. Patients of the 1st group received prednisolon 40 mg per day orally, patients of the 2nd group — prednisolon 40 mg per day in combination to intravenous infusions of Adomet 800 mg per day.

At the 7th day of treatment results were evaluated by Lille index. Statistical analysis was carried out with application chi-square, Wilcoxon, Mann-Witney and Kaplan-Mayer's criteria.

**Results.** In the 1st group treatment response was achieved in 13 (65%) patients, in the 2<sup>nd</sup> — in 19 (95%) patients ( $p=0,018$ ). Mortality in the 1st group was 10%, in the 2<sup>nd</sup> — 0% ( $p=0,15$ ). Hepatorenal syndrome was significantly less frequent in the 2nd group (0% vs. 20%,  $p=0,03$ ).

**Conclusions.** Application of Adomet in combination to prednisolon increases response to corticosteroids in comparison to standard prednisolon therapy, and decreases rate of hepatorenal syndrome development. There was a trend to increase of survival rate in patients receiving Adomet and prednisolon combination was marked.

**Key words:** severe alcoholic hepatitis, S-adenosyl-L-methionine, prednisolon, hepatorenal syndrome.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), злоупотребление алкоголем является ведущим фактором риска поражения печени [18]. Развивающаяся в результате этого *алкогольная болезнь печени (АБП)* представляет серьезную медико-социальную проблему. Почти половина пациентов с циррозом печени умирает в результате прогрессирования АБП [17]. Наибольшую опасность для больного представляет *алкогольный гепатит тяжелого течения*. Он проявляется быстрым прогрессированием печеночной недостаточности, развитием желтухи, асцита, нарушением свертываемости крови и характеризуется высокой летальностью (30–50%) в относительно короткое время [1]. В основе данного состояния лежит повышенный выброс провоспалительных цитокинов, преимущественно фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), в ответ на попада-

ние *липополисахаридов (ЛПС)* бактерий в кровь в результате повышения проницаемости кишечной стенки [15]. TNF $\alpha$  запускает воспалительные механизмы, приводящие к образованию активных форм кислорода [4]. В условиях истощения запасов основного печеночного антиоксиданта — глутатиона — развивается оксидативный стресс, приводящий к некрозу гепатоцитов.

Терапевтические возможности лечения больных *алкогольным гепатитом тяжелого течения* на сегодняшний день ограничены использованием кортикостероидов либо пентоксифиллина [2]. Однако эти препараты улучшают лишь 6-месячную выживаемость. При этом примерно у 30% пациентов терапия оказывается неэффективной. Использование кортикостероидов в комбинации с антиоксидантными препаратами представляется перспективным, так как такое лечение воздействует как на воспаление, так и на восстановле-

ние антиоксидантного потенциала гепатоцитов [10].

S-аденозил-L-метионин (SAME, адомет) является предшественником главного антиоксиданта печени — глутатиона [13]. Он также участвует во множестве других реакций метилирования в клетке. В ряде исследований назначение адомета пациентам с АБП приводило к восполнению запасов глутатиона в гепатоцитах, уменьшению холестаза и нормализации биохимических показателей. Кроме того, адомет способствовал улучшению общего самочувствия, снижению чувства тревоги и депрессии.

Цель данного исследования — оценить эффективность использования комбинации преднизолона и адомета, по сравнению со стандартной терапией преднизолоном, у пациентов с *алкогольным гепатитом тяжелого течения*.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении в отделение гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», а также в центре гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России.

### Критерии включения больных в исследование:

- употребление алкоголя в токсических дозах на протяжении как минимум 3 месяцев до госпитализации;
- возраст старше 18 лет;
- наличие алкогольного гепатита тяжелого течения (показатель дискриминативной функции Маддрей 32 балла и более) [12].

### Критерии не включения больных в исследование:

- онкологические заболевания любой локализации;
- прием гепатопротективных препаратов (гептрал, эссенциальные фосфолипиды, силимарин), урсодезоксихолевой кислоты (УДХК);
- хронические заболевания органов и систем в стадии декомпенсации (декомпенсированная сердечная, почечная, дыхательная недостаточность и др.);
- психические заболевания в анамнезе;
- наличие у пациента другого хронического заболевания печени (вирусный, аутоиммунный гепатиты, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона);
- употребление психоактивных веществ;
- несоблюдение абстиненции во время проведения исследования.

По дизайну исследование относилось к когортному, рандомизированному, контролируемому. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, были разделены на две группы. Рандомизация осуществлялась методом конвертов.

Пациенты **1-й группы** получали преднизолон перорально 40 мг в сутки, а пациенты **2-й группы** — преднизолон 40 мг в сутки и S-аденозил-L-метионин (адомет) 800 мг в сутки внутривенно капельно.

При поступлении в стационар проводили беседу с пациентом и/или родственником, собирали анамнез, выполняли общий осмотр. Алкогольный анамнез изучали путем опроса пациентов и их ближайших родственников. Выяснялась дневная доза алкоголя, тип предпочитаемых напитков, длительность, а также «стиль» их употребления пациентами. Доза алкоголя в миллилитрах пересчитывалась в граммы с помощью формулы Widmark:

$\text{Об.}\% \text{ этанола} \times 0,8 = \text{количество этанола в граммах на } 100 \text{ мл алкогольного напитка}$  [16].

Гепатотоксическая доза рассчитывалась как употребление  $\geq 40$  г чистого этанола в день для мужчин и  $\geq 20$  г для женщин.

Кроме того, пациентам было предложено заполнить стандартизированный опросник CAGE, согласно которому положительный ответ на 1 вопрос и более расценивается как признак злоупотребления алкоголем.

Также использовался стандартизированный опросник AUDIT [9]. Если пациент набирал 8 баллов и более, это свидетельствовало о злоупотреблении алкогольными напитками.

Для определения печеночной энцефалопатии применялся тест связи чисел. Пациенту требовалось соединить числа от 1 до 25 в порядке их возрастания. В зависимости от времени выполнения задания определяли степень печеночной энцефалопатии.

Далее проводили объективное исследование больного, в ходе которого формировалось комплексное представление о состоянии его органов и систем. Отдельное внимание обращали на внешние признаки длительного употребления алкоголя, такие как сосудистые звездочки, двусторонний паротит, гинеко-

мастия, контрактура Дююитрена. Степень асцита определяли с помощью критериев Международного клуба по изучению асцита [14].

Всем пациентам минимум 3 раза проводилось исследование общего и биохимического анализов крови — при поступлении, на 7-й и 28-й день с начала терапии. Инструментальные методы включали в себя проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. При необходимости выполнялась компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, а также лечебно-диагностический лапароскопический. Чрескожная пункционная биопсия печени не проводилась в связи с наличием у всех пациентов противопоказаний.

Для оценки тяжести состояния использовались прогностические индексы. Стадия цирроза печени определялась согласно классификации Child–Pugh, которая включает в себя такие показатели, как концентрация общего билирубина, уровень альбумина сыворотки крови, протромбиновое время или МНО, степень печеночной энцефалопатии и асцита [7]. Для определения тяжести алкогольного гепатита применялись дискриминативная функция Маддрей, MELD (Model for End Stage Liver Disease — индекс, служащий для оценки терминальных стадий заболеваний печени и прогноза жизни пациентов) [8]. Через 7 дней после начала терапии для оценки эффективности кортикостероидов вычисляли индекс Lille. Однократно исследовались следующие биохимические показатели: концентрация железа, электрофорез белков сыворотки крови, уровень ферритина и церулоплазмينا. Исключались вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека, определялось наличие альфа-1-антитрипсина, *антиядерных антител* (ANA) и *антимитохондриальных антител* (AMA), исследовался онкомаркер *альфа-фетопротеин* (АФП).

Таблица 1. Основные показатели в начале исследования

Показатель	Группа больных		Уровень значимости p	
	1-я (n=20)	2-я (n=20)		
Пол, мужчины/женщины	16/4	11/9	0,91 (Критерий $\chi^2$ )	
Средний возраст, годы	46,85	46,10	0,855	0,839
Количество алкоголя в сутки, г	70,85	73,80	0,853	0,357
Длительность употребления алкогольных напитков, годы	16,95	16,25	0,725	0,431
AUDIT, баллы	13,75	15,90	0,347	0,309
Дискриминативная функция Maddrey, баллы	59,96	79,64	0,06	0,04
MELD, баллы	23,40	23,25	0,546	0,87

После рандомизации пациентам обеих групп назначали преднизолон 40 мг в сутки перорально, а пациенты из 2-й группы помимо этого получали адомет 800 мг в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней. После оценки индекса Lille через 7 дней после начала лечения пациентам, набравшим более 0,45 баллов, преднизолон был отменен. При этом больные 1-й группы продолжали получать необходимую симптоматическую терапию, а пациентам 2-й группы назначали адомет 1600 мг в сутки перорально. Пациенты обеих групп, у которых индекс Lille составлял менее 0,45, продолжали прием преднизолона до 28 дней [11].

Помимо этого пациентам проводилась симптоматическая терапия, направленная на коррекцию осложнений основного заболевания и лечение сопутствующей патологии. Практически все пациенты получали ингибиторы протонной помпы, витамины группы В. Больным с асцитом назначали диуретики, проводили коррекцию уровня альбумина сыворотки крови. В течение всего исследования пациенты соблюдали абстиненцию.

Нами были выделены основные критерии эффективности и безопасности исследуемых схем лечения. Для оценки эффективности изучали: ответ на терапию согласно индексу Lille на 7-й день, выживаемость пациентов в течение 40 дней. Для определения безопасности лечения оценивали

количество и профиль нежелательных явлений.

Обработку данных проводили с помощью статистического пакета «SPSS», Ver. 17.0. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы. Для сравнения количественных показателей использовались критерии Манна-Уитни, t — критерий Стьюдента, тест Уилкоксона. Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия  $\chi^2$ . Для оценки выживаемости больных использовали метод Каплан-Майер с оценкой значимости по Breslow и LogRank. Выявление независимых факторов риска выполнялось с помощью метода регрессии Кокса. За уровень достоверности статистических показателей принято  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Всего были проанализированы результаты исследования 462 больных, находившихся на стационарном лечении с октября 2012 г. по февраль 2015 г. Из 167 пациентов с заболеванием печени алкогольной этиологии отобраны 43, состояние которых соответствовало критериям алкогольного гепатита тяжелого течения. Далее они были рандомизированы методом конвертов на 2 группы. 3 пациента не вошли в исследование по причине наличия у них критериев невключения.

На момент начала исследования пациенты обеих групп достоверно не отличались по полу, возрасту, количеству и длительности употребления алкоголя, а также по набранным баллам опросника AUDIT (табл. 1). По данным общего и биохимического анализов крови пациенты двух групп статистически достоверно отличались по показателю скорости оседания эритроцитов, который был выше в 1-й группе ( $p=0,011$ ), а также по показателю активности щелочной фосфатазы, который превалировал у пациентов 2-й группы ( $p=0,001$ ). В обеих группах индекс Маддрей был больше 32, что являлось показанием к назначению кортикостероидов. По показателю индекса MELD, характеризующему тяжесть поражения печени, обе группы достоверно не отличались ( $p=0,87$ ).

На 7-й день лечения были получены результаты общего и биохимического анализов крови, согласно которым установлены различия по уровню активности аспарагиновой аминотрансферазы, которая была достоверно выше во 2-й группе ( $p=0,041$ ). Рассчитывали прогностический индекс Lille, по показателям которого оценивали ответ на терапию кортикостероидами, выработывали тактику дальнейшего ведения больных. Пациенты, получавшие преднизолон в сочетании с адометионином, достоверно чаще отвечали на терапию, чем пациенты, получавшие только преднизолон (95% vs. 65%,  $p=0,018$ ; рис. 1).

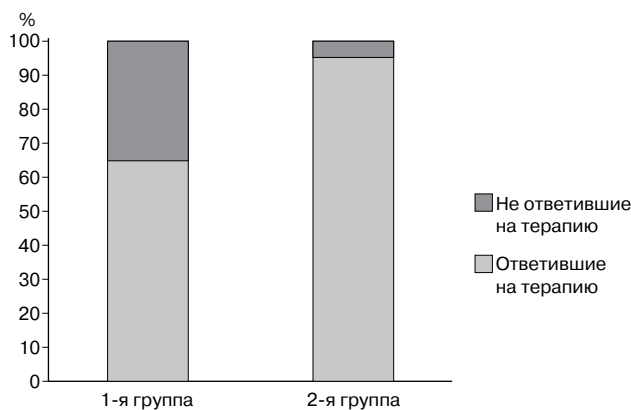


Рис. 1. Ответ на терапию у больных, получавших преднизолон (1-я группа) и преднизолон+адомет (2-я группа)

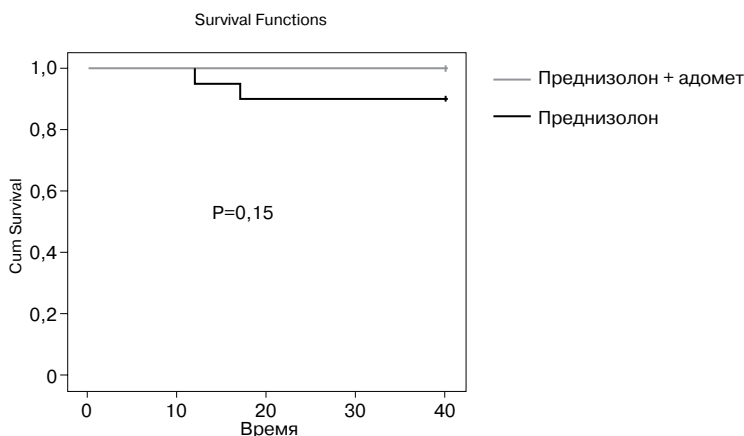


Рис. 2. Вероятность выживания пациентов в течение 40 дней (Каплан–Мейер)

Летальность в 1-й группе составила 10%, в то время как во 2-й группе летальных исходов не отмечалось ( $p=0,15$ ). Причиной смерти в одном случае было кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, в другом — спонтанный бактериальный перитонит.

Показатели частоты инфекционных осложнений в обеих группах достоверно не отличались ( $p=0,50$ ). В 1-й группе у 2 (10%) больных развилась внутрибольничная полисегментарная пневмония, у 1 (5%) — обострение хронического бронхита с отделением гнойной мокроты. У 2 (10%) пациентов на фоне терапии преднизолоном диагностирован микоз пищевода. Во 2-й группе у 5 (25%) пациентов диагностирована внебольничная бронхопневмония, у 1 (5%) — спонтанный бактериальный перитонит, *Cl. difficile*-ассоциированная болезнь (5%).

При анализе лабораторных

показателей на 28-й день лечения отмечались различия по уровню лейкоцитов и активности щелочной фосфатазы, которые были выше во 2-й группе (12,06 vs. 16,76 тыс. /мл,  $p=0,008$ ; 131 vs. 257 Ед/л,  $p=0,002$  соответственно). У пациентов 1-й группы установлена тенденция к увеличению уровня креатинина. На 28-й день средние показатели составляли 1,17 в 1-й группе и 0,85 во 2-й ( $p=0,013$ ). Развитие гепаторенального синдрома выявлено у 4 (20%) пациентов 1-й группы, в то время как во 2-й группе такого осложнения не обнаружено ( $p=0,03$ ).

Необходимо отметить, что в данном исследовании не проводилась пункционная биопсия с последующей морфологической оценкой ткани печени, а диагноз алкогольного гепатита тяжелого течения выставляли на основании результатов объективного обследова-

ования, лабораторно-инструментальных данных, величины индекса Маддрей. Невозможность проведения чрескожной пункционной биопсии печени было обусловлено риском кровотечения вследствие печеночной недостаточности и гипокоагуляции, которая имела практически у всех пациентов, наличием асцита, а также угрозой развития инфекционных осложнений. Несмотря на это, постановка диагноза алкогольного гепатита на основании клинических критериев и прогностических индексов нам кажется допустимой и достоверной, особенно учитывая значительный опыт их применения на практике.

Некоторые из полученных результатов, например различия по короткосрочной выживаемости, не достигают статистической достоверности по причине небольшой выборки пациентов. Увеличение количества наблюдений позволит провести более глубокий статистический анализ с обоснованием выявленных в рамках данного исследования тенденций, что представляет научный и практический интерес.

В заключении необходимо еще раз отметить, что согласно полученным данным комбинация преднизолона и адомета может безопасно применяться для лечения больных алкогольным гепатитом тяжелого течения, а ее эффективность, оцениваемая по ответу на терапию и снижению летальности, может превосходить стандартную терапию кортикостероидами.

## Выводы

Применение адомета в комбинации с преднизолоном у пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения статистически значимо повышает ответ на лечение кортикостероидами, по сравнению со стандартной терапией ( $p=0,018$ ).

При оценке «короткосрочной» выживаемости установлена тенденция к снижению летальности

в группе пациентов, принимавших адометионин в комбинации с преднизолоном. Использование метода Каплан–Майер не выявило значимых различий в выживаемости ввиду недостаточного количества наблюдений ( $p=0,15$ ).

Результаты выполненного исследования показали эффективность применения адометионина в комбинации с преднизолоном при лечении пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения. Определение влияния

комбинированного применения адометионина и преднизолона на долгосрочную выживаемость представляется перспективным и может рассматриваться в рамках дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина — 2-е изд. М.: ООО «Изд. дом «М-Вести»; 2005.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Руководство для практических врачей. М.: Литтерра; 2009.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии — 2005. — № 5. — С. 8–13.
4. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — № 2. — С. 14–19.
5. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С.1–10.
6. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вести. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 18–24.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., Изд. дом «Гэотар-мед», 2002.
8. Botta F., Giannini E., Romagnoli P., Fasoli A., Malfatti F., Chiarbonello B., Testa E., Riso D., Colla G., Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003 Jan; 52(1):134–9.
9. Bradley K.A., Bush K.R., McDonnell M.B., Malone T., Fihn S.D. Screening for problem drinking: comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *J Gen Intern Med* 1998 Jun;13(6):379–88.
10. Colell A., García-Ruiz C., Miranda M., et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology* 1998;115:1541–51.
11. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M., Ramond M.J., Diaz E., Fartoux L., Dharancy S., Texier F., Hollebecque A., Serfaty L., Boleslawski E., Deltenre P., Canva V., Pruvot F.R., Mathurin P. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1348–54.
12. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S., et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193–9.
13. Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology* 2007;45 (5):1306–12.
14. Moore K.P., Wong F., Ginis P., et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38:258–66.
15. Hartmann P., Wei-Chung Chen, Schnabl B. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease. *Frontiers in Physiology*, October 2012, Volume 3, Article 402.
16. Posey D., Mozayani A. The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited. *Forensic Sci Med Pathol*. 2007 Mar; 3(1):33–9.
17. Rehm J., Samokhvalov A.V., Shield K.D. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59:160–8.
18. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2011. Available from: URL: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)



# Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит В: терапевтическая стратегия

В.Г. Румянцев<sup>1</sup>, А.О. Буеверов<sup>2</sup>, П.О. Богомолов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО Он Клиник-Элит (БИО)

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

<sup>3</sup>ГБУ МЗ МО МОНИКИ 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 ФППО, 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 современную концепцию диагностики и лечения *воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)* при их сочетании с *хроническим гепатитом В (ХГВ)*.

**Основные положения.** Присутствие ХГВ ухудшает течение ВЗК и создает проблемы в выборе тактики лечения. Длительная комбинированная иммуносупрессивная терапия приводит к реактивации вирусной инфекции у HBsAg-положительных больных в 17–35% случаев. Они должны получать превентивное лечение энтекавиром одновременно или до назначения иммуносупрессивных препаратов и продолжать его не менее 6 мес после прекращения иммуносупрессивной терапии. Больные с маркерами клинического выздоровления от острой инфекции (HBsAg-негативные, анти-HBcore-положительные) также требуют динамического контроля HBsAg и HBV ДНК каждые 3 мес для своевременного выявления реактивации HBV вируса.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, хронический гепатит В, лечение, безопасность.

## Inflammatory bowel diseases and chronic hepatitis B: therapeutic strategy

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

**The aim of review.** To present up-to-date concept of diagnostics and treatment of *inflammatory bowel diseases (IBD)* at combination to *chronic hepatitis B (CHB)*.

**Summaries.** Presence of CHB increases severity of IBD course and complicates choice of treatment. The long-term combined immune suppressive treatment results in reactivation of viral infection in 17–35% of HBsAg-positive patients. They should receive preventive entecavir treatment along or prior to prescription of immune suppressive agents and it should be continued no less than 6 months after the termination of immune suppressive therapy. Patients with signs of clinical recovery from acute infection (HBsAg-negative, anti-HBcore-positive) require dynamic control of HBsAg and HBV DNA every 3 months as well for duly detection of HBV reactivation.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, chronic hepatitis B, treatment, safety.

Известно, что инфекция вирусом гепатита В (HBV) распространена весьма широко, однако со значительной географической вариабельностью. Если в Европейской части России носительство вируса оценивается в 1,5%, то на Севере и Дальнем Востоке оно достигает 4–5% [1, 2, 28]. Не удивительно, что многие больные с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК) могут находиться в статусе перенесенной, латентной или хронической HBV-инфекции. Больные язвенным колитом и болезнью Крона относятся к группе повышенного риска из-за проводимых гемотрансфузий, эндоскопических и хирургических вмешательств [32].

Распространенность HBV-инфекции среди больных с ВЗК широко варьирует в разных странах в зависимости от эпидемиологической обстановки, уровня охвата вакцинацией и контроля образцов крови. В одной из серий риск приобретения инфекции достигал чрезвычайно высоких цифр — почти 25%. Преобладание HBV-инфекции у больных с ВЗК выявлено в ходе нескольких исследований, выполненных в Европе и Южной Америке. В Италии, где оценивали экспозицию с HBV посредством выявления анти-HBcore, носительство вируса было установлено у 10,9% больных с болезнью Крона по сравнению с 5,1% в контроле ( $p=0,016$ ) [3]. Положительными результатами исследования на анти-HBcore были у 11,5% больных язвенным колитом, что также статистически выше, чем в контроле ( $p=0,02$ ). В Бразилии анти-HBc выявили у 17% больных с ВЗК [49]. В противоположность этому в двух недавних исследованиях, проведенных во Франции и Испании, сообщалось о частоте экспозиции HBV аналогичной общей популяции [33]. Во Франции анти-HBcore имели 2,78% больных с болезнью Крона и 1,59% больных язвенным колитом, в Испании — 7,1 и 8% соответственно.

О естественном течении хронического инфицирования гепа-

тотропными вирусами у больных с ВЗК известно немного. Однако есть все основания считать, что присутствие двух заболеваний оказывает негативное влияние на их течение и создает серьезные проблемы в выборе лечебной тактики. Иммуносупрессивная терапия при ВЗК нередко вызывает реактивацию HBV-инфекции и ухудшает терапевтический прогноз.

Недавно опубликовано сообщение из Сеула, где сопоставлены данные о течении ВЗК у больных с HBV-инфекцией и без нее [43]. Печеночная дисфункция наблюдалась у 23 из 134 (17,2%) больных HBsAg-позитивных и лишь у 5 из 268 (1,9%) в контроле у HBsAg-негативных больных ( $p<0,001$ ).

Клинические исходы, такие как частота и общее число госпитализаций, частота колэктомий у больных язвенным колитом, летальность, были хуже у HBsAg-позитивных больных. В другом исследовании в Испании реактивация HBV-инфекции установлена у 9 из 25 (36%) HBsAg-позитивных пациентов с ВЗК, получавших иммуносупрессивное лечение [33]. Эти тревожные цифры побудили обсудить вопросы, связанные с взаимовлиянием ВЗК и HBV-инфекции, а также терапевтическую стратегию при этих состояниях.

#### Как влияет лечение воспалительных заболеваний кишечника на хроническую HBV-инфекцию?

Риск реактивации HBV-инфекции зависит от нескольких факторов. Среди них — индивидуальные особенности течения вирусной инфекции, тяжесть и характер сопутствующего заболевания, интенсивность, мощность и длительность иммуносупрессивной терапии. Согласно рекомендациям *Американской ассоциации по изучению заболеваний печени* (AASLD), под реактивацией HBV понимается увеличение вирусной нагрузки на 2 lg от базового

уровня или выявление HBV ДНК у пациента, у которого ранее ее не было [45]. Однако резервуаром вирусной инфекции являются не только больные хроническим гепатитом, но и те, кто клинически выздоровел от острой инфекции (HBsAg-негативные, анти-HBcore-позитивные с или без анти-HBs). Это связано с тем, что однажды инфицировавшись, больные на протяжении всей жизни сохраняют минимальное количество ДНК в гепатоцитах [6, 46, 53] и, следовательно, также могут иметь потенциальный риск реактивации. Об этом свидетельствует появление ранее отсутствовавших HBsAg или HBV ДНК. Безусловно, степень риска реактивации в этих группах пациентов различна — она наиболее высока у лиц с наличием в крови как HBsAg, так и HBV ДНК [16, 24, 38, 40]. Следуя этой концепции, можно предполагать, что у последних реактивация вероятна даже на фоне умеренной иммуносупрессии (например, на фоне монотерапии ингибиторами ФНО). Только HBcore-позитивные больные уже попадают в группу риска при более интенсивных режимах, включающих ритуксимаб в комбинации с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-СНОР), например при лимфоме или лейкозе.

Рассмотрим базисные препараты для лечения больных с ВЗК и их возможное взаимодействие с HBV-инфекцией.

#### Кортикостероиды

Кортикостероиды остаются наиболее важным препаратом в индукции ремиссии ВЗК. Реактивация HBV-инфекции может наблюдаться при непосредственном применении стероидов из-за стимуляции глюкокортикоидответственного элемента в HBV геноме и повышения экспрессии гена [50]. Глюкокортикоиды, которые используются в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами, существенно повышают риск реактивации HBV-инфекции.

Описаны случаи реактивации HBV-инфекции у больных с ВЗК, получавших комбинированное лечение инфликсимабом, азатиоприном и преднизолоном [9, 14, 15, 34, 36, 39, 51]. Так, в одной из публикаций приводится пример, когда у больного язвенным колитом, лечившегося преднизолоном и азатиоприном, реактивация HBV привела к фульминантной печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени [58]. В единственном групповом анализе у HBsAg-позитивных больных с ВЗК установлена отчетливая связь между приемом стероидов и длительностью иммуносупрессии с печеночной дисфункцией (OR-3,06; CI — 1,02–9,16) [43]. Негативная роль стероидов в реактивации HBV подтверждается и при других заболеваниях. Сообщается о 49 HBsAg-позитивных больных неходжкинской лимфомой, которые были рандомизированы на группы, получавшие и не получавшие преднизолон в составе химиотерапии. Реактивация HBV наблюдалась у 72% при лечении, включавшем преднизолон, и у 38% — при лечении без него [8]. Неизвестны пороговая доза и продолжительность курса, которые ассоциированы с риском реактивации, однако 2–4-недельное лечение низкими дозами преднизолона, по-видимому, не несет существенного риска.

#### **Антитела к фактору некроза опухоли**

*Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )* — наиболее важный провоспалительный и иммунорегулирующий цитокин, участвующий в патогенезе различных воспалительных заболеваний. Антитела к ФНО- $\alpha$  в настоящее время успешно используются в лечении больных ревматоидным артритом, псориазом и ВЗК. Однако блокада этого цитокина может способствовать потенцированию репликации HBV и активации хронического гепатита, как в процессе, так и после прекращения терапии. Это связано с тем, что ФНО- $\alpha$  принадле-

жит ключевая роль в координации врожденной и адаптивной иммунной защиты против HBV-инфекции [54]. Исследования на животных продемонстрировали его участие в элиминации HBV из инфицированных гепатоцитов, благодаря синергичному интерферонам эффекту в подавлении вирусной репликации [19, 25].

Негативный опыт главным образом связан с применением препаратов анти-ФНО- $\alpha$  при ревматоидном артрите, но его можно экстраполировать и на ВЗК. В большом ретроспективном анализе приведены данные о применении анти-ФНО- $\alpha$  агентов у 89 HBsAg-позитивных больных и у 168 HBsAg-негативных, но HBcore-позитивных больных. Реактивацию наблюдали у 35 (39%) HBsAg-позитивных пациентов, при этом у 5 развилась острая печеночная недостаточность с одним летальным исходом [44]. Риск реактивации был выше при применении инфликсимаба и при комбинированной иммуносупрессивной терапии. В другом исследовании 122 больных с HBV-инфекцией реактивация установлена в 15 (12,3%) случаях [30]. Эти наблюдения позволили высказать определенные опасения относительно возможности реактивации HBV при использовании инфликсимаба [5].

Вместе с тем следует помнить, что ФНО- $\alpha$ , по-видимому, действует двояко при хронической HBV-инфекции. С одной стороны он защищает гепатоциты, повышая транскрипционную активность гена, кодирующего HBV core-промотор, с другой стороны — индуцирует апоптоз путем связывания с соответствующим рецептором. Следовательно, блокада ФНО- $\alpha$  может в зависимости от действия дополнительных факторов оказывать как повреждающий, так и протективный эффект. Этим можно объяснить вариабельность частоты реактивации HBV-инфекции при использовании ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Так в небольшом проспективном исследовании

при ревматоидном артрите, где в течение 2 лет были прослежены 21 HBsAg-негативные, но анти-HBcore-позитивные больные, не было ни одного случая реактивации HBV-инфекции [7]. У аналогичных 67 пациентов с ревматоидным артритом также не отмечено появления HBsAg или ДНК HBV в течение 4 лет наблюдения [4].

Другой потенциальной опасностью является возможность иммуноопосредованного повреждения печени под влиянием ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Описаны случаи индукции гепатита у больных без предшествующего заболевания печени [22, 48]. Этот вариант напоминает аутоиммунный гепатит 1-го типа: среди пациентов преобладают женщины, выявляются аутоантитела к гладким мышцам, анти-ds-ДНК и антиядерные антитела. Эти больные положительно реагируют на стероидную терапию.

#### **Антиметаболиты и другие агенты**

Антиметаболиты, часто применяемые при лечении больных с ВЗК и ревматоидным артритом, подавляют синтез нуклеиновых кислот и, как и другие иммуносупрессоры, могут вызвать рецидив или реактивацию HBV-инфекции. Тем не менее, описаний случаев реактивации гепатита В при ВЗК на фоне монотерапии тиопуринами, не приводится.

Сложнее обстоит дело с метотрексатом, который истощает противовирусные специфические противовирусные цитотоксические Т-клетки, что ведет к ухудшению клиренса HBV [41]. Это действие подтверждено при ревматоидном артрите и представляет вполне ожидаемый эффект при ВЗК. Сообщается о случаях реактивации HBV на фоне терапии метотрексатом и азатиоприном [13]. Представлено наблюдение развития острой печеночной недостаточности, вызванное длительным приемом метотрексата, развившееся уже после его отмены [17]. Может подавлять элиминацию инфициро-

ванных вирусом клеток и циклоспорин — ингибитор кальциневрина, предотвращающий клональную экспансию субпопуляций Т-клеток, что обуславливает реактивацию вирусного гепатита.

Необходимо отметить, что тиопурины и метотрексат сами по себе обладают гепатотоксическими свойствами, что требует проведения дифференциальной диагностики с лекарственным поражением печени [27, 35].

Аминосалицилаты, обладающие местным противовоспалительным действием и по определению не способные влиять на гепатотропные вирусы, также могут вызвать хронический гепатит [12].

Таким образом, у больных хроническим вирусным гепатитом обострение заболевания не следует сразу приписывать вирусной инфекции до тех пор, пока лекарственная гепатотоксичность не будет надежно исключена.

#### Возможно ли назначение интерферона- $\alpha$ при сочетании хронического гепатита В и ВЗК?

Интерферон- $\alpha$ , относящийся к интерферонам 1-го типа, представляет собой цитокин с выраженным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом, который с успехом применяется для лечения больных хроническим гепатитом В. Иммуномодулирующие эффекты интерферонов 1-го типа — плейотропные и в определенной мере противоречивые. Предполагается, что имеющиеся противоречия не позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать действие интерферона- $\alpha$  у больных с аутоиммунными расстройствами. Имеется несколько сообщений относительно терапии интерферонами- $\alpha$  больных с ВЗК. В одном утверждается о безопасности интерферона у больных язвенным колитом и болезнью Крона [10], в других, напротив,

описываются обострения язвенного колита на фоне интерферонотерапии [37, 55, 57].

Таким образом, безопасность и эффективность терапии интерферонами- $\alpha$  больных с ВЗК на сегодняшний день остаются неясными. У больных с хронической HBV-инфекцией, с учетом наличия альтернативы в виде нуклеозидных аналогов, назначения интерферона- $\alpha$  лучше избегать.

#### Выбор лечебной стратегии

Иммунокомпетентным больным с активным воспалительным процессом в печени, устанавливаемым по уровню HBV ДНК 2000 МЕ/мл и выше, а также повышению активности аминотрансфераз не менее чем в 2 раза от верхней границы нормы, противовирусная терапия необходима. У пациентов в стадии неактивного носительства HBsAg (HBV ДНК менее 2000 МЕ/мл, активность аминотрансфераз в норме) показаний к противовирусной терапии нет, но они могут нуждаться в профилактическом лечении в случае назначения иммуносупрессоров. Наконец, больные с разрешившимся заболеванием (HBsAg-негативные, анти-HBcore-положительные, с или без анти-HBs) не требуют лечения, но нуждаются в мониторинге во время иммуносупрессивной терапии для своевременного назначения профилактического лечения. До тех пор пока остаются не вполне изученными риски иммуносупрессивной терапии при ВЗК в сочетании с разными вариантами HBV-инфекции, рекомендуется скрининг всех больных на маркеры HBV. Эта рекомендация базируется на повышенной частоте HBV-инфекции у пациентов с ВЗК, потенциально фатальных последствиях реактивации, а также доступности безопасных и эффективных лекарственных препаратов, способных предотвратить вспышку инфекции.

Рекомендации AASLD предлагают скрининг популяций с умеренным или высоким преобладанием HBV-инфекции, нуждающихся

в иммуносупрессии, куда входят больные с ВЗК [31]. Скрининг нужно проводить при первичной диагностике с ВЗК. Он должен включать определение HBsAg, анти-HBs, анти-HBcore [18, 31]. Хотя сообщения о реактивации HBV у HBsAg-негативных больных с ВЗК с наличием анти-HBcore отсутствуют, подобные случаи имели место у пациентов после трансплантации костного мозга и на фоне химиотерапии по поводу лимфомы [21, 42]. Больные с HBsAg должны получать профилактическое лечение прежде, чем будут назначены стероиды, иммуномодуляторы или биотерапия. Даже в отсутствие конкретных данных по ВЗК, польза профилактического лечения не вызывает сомнений, поскольку она подтверждена у других больных, подвергшихся химиотерапии. Так, мета-анализ результатов 21 исследования убедительно показал снижение летальности на фоне профилактического лечения [26].

Эффективность ламивудина в профилактике реактивации HBV на фоне химиотерапии была доказана в ходе рандомизированных контролируемых испытаний [20, 23, 29]. С. Hsu и соавт. наблюдали реактивацию лишь у 11,5% больных лимфомой, принимавших ламивудин, и у 56% — не принимавших его ( $p=0,001$ ) [20]. Профилактика реактивации HBV должна начинаться за 7 дней до химиотерапии и продолжаться 6–12 мес после ее прекращения. Эти данные можно экстраполировать и на ВЗК.

Однако необходимо заметить, что иммуносупрессивные режимы при ВЗК существенно отличаются от тех, которые используются для химиотерапии. Во-первых, мало известно о реактивации HBV-инфекции под влиянием иммуномодуляторов (за исключением преднизолона). Во-вторых, длительность иммуносупрессивной терапии при ВЗК может быть неопределенной в отличие от установленной, «конечной» терапии новообразований, что изменяет степень риска реактивации

и, соответственно, схемы профилактического лечения.

Применение ламивудина — препарата с доказанной в рандомизированных исследованиях эффективностью в отношении профилактики реактивации HBV, ассоциируется с высокой частотой лекарственной устойчивости, вызываемой мутацией YMDD HBV полимеразы [31]. Эта мутация возникает с частотой 14–22% через год и 60–70% спустя 5 лет. В то время как ламивудин подходит для краткосрочной профилактики в ходе химиотерапии, при ВЗК с неограниченно длительной иммуносупрессивной терапией лучше использовать нуклеозидные аналоги нового поколения — энтекавир или тенофовир. Их пока не оценивали в профилактике реактивации HBV-инфекции у больных с ВЗК, однако энтекавир и тенофовир обладают наименьшей частотой селекции резистентных штаммов и при длительном применении предпочтительны [31]. В случае использования ламивудина, адефовира и телбивудина следует контролировать уровень активности аминотрансфераз и HBV ДНК для выявления лекарственной устойчивости. M. Esteve и соавт. [15] сообщили о пациенте с болезнью Крона, получавшем профилактическое лечение ламивудином, у которого развилась устойчивость к препарату. Смена нуклеозидного аналога на адефовир привела к подавлению репликации HBV, но терапию инфликсимабом были вынуждены прекратить.

Соотношение стоимость/эффективность профилактического лечения зависит от базисной терапии ВЗК. Так, когда показанием для профилактического лечения HBsAg-позитивных больных служит применение ритуксимаба, подобный подход оправдан, но он же будет экономически неэффективным у анти-HBcore-позитивных больных, получающих один препарат с низким иммуносупрессивным потенциалом, например азатиоприн.

Пока мало накоплено информации о сроках отмены профилактической терапии. В одном исследовании у больных контрольной группы развивалась реактивация HBV-инфекции в среднем через 11 мес после прекращения лечения ритуксимабом [11]. Высокий уровень вирусной нагрузки (свыше  $4 \log_{10}$  копий/мл) до химиотерапии позволяет прогнозировать реактивацию после прекращения противовирусной терапии. Ряд экспертов полагают, что профилактическое лечение нуклеозидными аналогами следует продолжить в течение как минимум 6 мес после прекращения медикаментозной иммуносупрессивной терапии. Этот срок удлиняется до 12 мес в случае применения ритуксимаба или исходного уровня HBV ДНК более 2000 МЕ или 10 000 копий/мл [47]. Для принятия верного решения нужно суммировать все имеющиеся факторы. Например, высокий титр анти-HBs (более 100 МЕ/мл) на фоне иммуносупрессивной терапии требует более короткого курса профилактического лечения, а исходно высокий уровень HBV ДНК — более продолжительного.

### Роль вакцинации

Развитие HBV-инфекции может быть предотвращено активной иммунизацией субъединичной вакциной. Выбор времени ее выполнения для больных с ВЗК чрезвычайно важен. Оптимальным следует считать период до начала терапии иммуномодуляторами или анти-ФНО- $\alpha$ . При анализе результатов лечения 129 больных с ВЗК, получивших HBV-вакцинацию, обнаружена ее неэффективность в случае ранее проводившейся или проводимой в ходе исследования иммуносупрессии. 65,9% больных продемонстрировали неполный ответ на вакцинацию, а у 28% вакцинированных отсутствовал определяемый уровень антител [52]. Атенуирующий эффект иммуносупрессивной терапии на иммунный

ответ при вакцинации — еще одна причина того, что скрининг гепатита должен осуществляться при первом контакте врача с больным с ВЗК, до начала иммуносупрессии. По завершении вакцинации нужно определить титр анти-HBs и при неадекватном ответе вакцинацию повторить. До 50% больных, которые не отреагировали на первую вакцинацию, демонстрируют ответ на повторную [56]. При отсутствии эффекта и в этом случае последующие попытки уже бесперспективны.

Суммируя накопленные данные, можно рекомендовать ряд мер, улучшающих прогноз у больных с ВЗК и хронической HBV-инфекцией в клинической практике.

Скрининг HBV-инфекции должен осуществляться как можно раньше — на этапе установления диагноза язвенного колита или болезни Крона. В него следует включать определение HBsAg, anti-HBcore, anti-HBs, HBV ДНК.

Больных, не имевших контакт с HBV до начала иммуносупрессивной терапии, желательно вакцинировать.

Для предупреждения реактивации HBV-инфекции на фоне комбинированной иммуносупрессии у HBsAg-позитивных больных следует проводить терапию энтекавиром, которую начинают одновременно или до назначения иммунодепрессоров и продолжают не менее 6 мес после их отмены.

У HBsAg-негативных, анти-HBcore-позитивных больных на фоне иммуносупрессивной терапии нужно осуществлять динамический контроль HBsAg, HBV ДНК каждые 3 мес. Появление этих маркеров реактивации служит показанием для терапии нуклеозидными аналогами, при этом предпочтение отдается энтекавиру или тенофовиру.

Применения интерферона- $\alpha$  для лечения хронического гепатита В у больных с сопутствующими ВЗК следует избегать из-за возможного ухудшения течения воспалительного процесса в кишечнике.

## Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: Гэотар-Медиа, 2010: 287 с.
2. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буверова. М.: Изд-во «Литтерра» 2009: 296 с.
3. Biancone L., Pavia M., Del Vecchio B.G. et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2001. – Vol. 7. – P. 287–294.
4. Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Altizeni F. et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative\anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases // *Arthritis Care Res.* – 2010. – Vol. 62. – P. 749–754.
5. Centocor Ortho Biotech Inc. Prescribing information: Remicade (infliximab). 2011.
6. Chang J.J., Lewin S.R. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection // *Immunol. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 85. – P. 16–23.
7. Charpin C., Guis S., Colson P. et al. Safety of THF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11. – P. 179.
8. Cheng A.L., Hsiung C.A., Su I.J. et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1320–1328.
9. Colbert C., Charria A., Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1453–1454.
10. Cottone M., Magliocco A., Trallori G. et al. Clinical course of inflammatory bowel disease during treatment with interferon for associated chronic active hepatitis // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 3–4.
11. Dai M.S., Chao T.Y., Kao W.Y. et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP // *Ann. Hematol.* – 2004. – Vol. 83. – P. 769–774.
12. Deltenre P., Berson A., Marcellin P. et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis // *Gut.* – 1999. – Vol. 44. – P. 886–888.
13. Droz N., Gilardin L., Cacoub P. et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immunemediated inflammatory diseases // *Arthr. Care Res.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1504–1514.
14. Esteve M., Loras C., Gonzalez-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patients // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1450–1451.
15. Esteve M., Saro C., Gonzalez-Huix F. et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1363–1365.
16. Ferraro D., Pizzillo P., Di Marco V. et al. Evaluating the risk of hepatitis B reactivation in patients with hematological malignancies: is the serum hepatitis B virus profile reliable? // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1171–1177.
17. Flowers M.A., Heathcote J., Wanless J.R. et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy // *Ann. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 112. – P. 381–382.
18. Gandhi R.T., Wurcel A., Lee H. et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 1602–1605.
19. Guidotti L.G., Ishikawa T., Hobbs M.V. et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes // *Immunity.* – 1996. – Vol. 4. – P. 25–36.
20. Hsu C., Hsiung C.A., Su I.J. et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 844–853.
21. Hui C.K., Cheung W.W., Zhang H.Y. et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 59–68.
22. Ierardi E., Valle N.D., Nacchiero M.C. et al. Onset of liver damage after a single administration of infliximab in patient with refractory ulcerative colitis // *Clin. Drug Investig.* – 2006. – Vol. 26. – P. 673–676.
23. Jang J.W., Choi J.Y., Bae S.H. et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 233–240.
24. Kanaan N., Kabamba B., Marechal C. et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection // *J. Clin. Virol.* – 2012. – Vol. 55. – P. 233–238.
25. Kasahara S., Ando K., Saito K. et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 2469–2476.
26. Katz L.H., Fraser A., Gafter-Gvili A. et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis // *J. Viral. Hepatol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 89–102.
27. Kontorinis N., Agarwal K., Gondolesi G. et al. Diagnosis of 6-mercaptopurine hepatotoxicity post liver transplantation utilizing metabolite assays // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4. – P. 1539–1542.
28. Kuo A., Gish R. Chronic hepatitis B infection. *Clin. Liver Dis.* // 2012. – Vol. 16. – P. 347–369.
29. Lau G.K., Yiu H.H., Fong D.Y. et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1742–1749.
30. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 16. – P. 527–531.
31. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 661–662.
32. Longo F., Hebuterne X., Tran A. et al. Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 77–81.
33. Loras C., Saro C., Gonzales-Huix F. et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 57–63.
34. Madonia S., Orlando A., Scimeca D. et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation // *Inflamm. Bowel Dis.* // 2007. – Vol. 13. – P. 508–509.
35. Menor C., Fernandez-Moreno M.D., Fucyo J.A. et al. Azathioprine acts upon rat hepatocyte mitochondria and stress-activated protein kinases leading to necrosis: protective role of N-acetyl-L-cysteine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 311. – P. 668–676.
36. Millonig G., Kern M., Ludwiczek O. et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 974–976.
37. Mitoro A., Yoshikawa M., Yamamoto K. et al. Exacerbation of ulcerative colitis during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C // *Intern. Med.* – 1993. – Vol. 32. – P. 327–331.
38. Ohishi W., Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2011. – Vol. 15. – P. 634–640.
39. Ojio K., Naganuma M., Ebinuma H. et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab // *J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 397–401.
40. Onozawa M., Hashino S., Izumiya K. et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection // *Transplantation.* – 2005. – Vol. 79. – P. 616–619.
41. Ostuni P., Botsios C., Punzi L. et al. Hepatitis B reactivation in chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 686–687.
42. Palmore T.N., Shah N.L., Loomba R. et al. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1130–1137.
43. Park S.H., Yang S.-K., Lim Y.-S. et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2004–2010.
44. Reactivation of hepatitis B. American Association for the Study of Liver Diseases Emerging Trends Conference; Arlington, Virginia, March 21–22, 2013; American Association for the Study of Liver Diseases; 2013.
45. Rehermann B., Ferrari C., Pasquelli C. et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of

a cytotoxic T-lymphocyte response // *Nat. Med.*– 1996. – Vol. 2. – P. 1104–1108.

46. *Perez-Alvarez R., Diaz-Lagares C., Garcia-Hernandez F.* et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases // *Medicine (Baltimore)*.– 2011. – Vol. 90. – P. 359–371.

47. *Sorrell M.F., Belongia E.A., Costa J.* et al. National Institutes Of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B // *Ann. Intern. Med.*– 2009. – Vol. 150. – P. 104–110.

48. *Soto-Fernandez S., Gonzalez-Carro P., De Pedro-Esteban A.* et al. Infliximab-induced hepatitis in a patient with Crohn's disease // *Gastroenterol. Hepatol.*– 2006. – Vol. 29. – P. 321–322.

49. *Tolentino Y.F., Fogasa H.S., Zaltman C.* et al. Hepatitis B virus prevalence and transmission risk factors in inflammatory bowel disease patients at Clementino Fraga Filho university hospital // *World J.*

*Gastroenterol.*– 2008. – Vol. 14. – P. 3201–3206.

50. *Tur-Kaspa R., Burk R.D., Shal Y.* et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 1986. – Vol. 83. – P. 1627–1631.

51. *Ueno Y., Tanaka S., Shimamoto M.* et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B // *Dig. Dis. Sci.*– 2005. – Vol. 50. – P. 163–166.

52. *Vida Perez L., Gomez Camacho F., Garcia Sanchez V.* et al. Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease // *Med. Clin. (Barc.)*– 2009. – Vol. 132. – P. 331–335.

53. *Vierling J.M.* The immunology of hepatitis B // *Clin. Liver Dis.*– 2007. – Vol. 11. – P. 727–759.

54. *Vigano M., Degasperi E., Aghemo A.* et al. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical mana-

gement // *Expert Opin. Biol. Ther.*– 2012. – Vol. 12. – P. 193–207.

55. *Wenner W.J.Jr., Piccoli D.A.* Colitis associated with alpha interferon? // *J. Clin. Gastroenterol.*– 1997. – Vol. 25. – P. 398–399.

56. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals, hepatitis B. 2008.

57. *Yasumori K., Aramaki T., Mizuta Y.* et al. Exacerbation of ulcerative colitis and chronic hepatitis by the treatment with interferon for chronic hepatitis B // *Nippon Shokakibyogakkai Zasshi.*– 1995. – Vol. 92. – P. 1066–1070.

58. *Zeitz J., Muhlhaupt B., Fruehauf H.* et al. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone // *Hepatology.*– 2009. – Vol. 50. – P. 653–654.

# Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12)

С.В. Недогода<sup>1</sup>, Е.В. Чумачек<sup>1</sup>, М.С. Санина<sup>2</sup>, Д.А. Почепцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей

<sup>2</sup> ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3»

---

**Недогода Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

**Чумачек Елена Валерьевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

**Санина Марина Сергеевна** — заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3»

**Почепцов Дмитрий Александрович** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3»

---

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материал и методы.** Исследование проводили в 23 клинических центрах Российской Федерации. В него были включены 180 пациентов, которым был установлен диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени». Первичным критерием эффективности служила динамика активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), вторичными — динамика индекса фибротической активности и качества жизни больных по результатам заполнения опросника. Кроме того, оценивали влияние Фосфоглива® и плацебо на основные параметры безопасности. Предварительные результаты основаны на анализе эффективности и безопасности препарата у 65 пациентов, завершивших лечение.

**Результаты.** Включение препарата «Фосфоглив®» в схему немедикаментозной терапии позволило ускорить положительную динамику активности АлАТ и АсАТ и достичь ее более значимого снижения. Кроме того, в основной группе была зарегистрирована более выраженная, чем в контрольной, положительная динамика индекса фибротической активности и качества жизни. Профиль безопасности терапии в группах был сопоставимым.

**Выводы.** При анализе промежуточных результатов сравнительной оценки эффективности и безопасности Фосфоглива® и плацебо при лечении больных с НАЖБП выявлено достоверно более значимое влияние Фосфоглива® на воспаление и цитолиз гепатоцитов; продемонстрировано наличие у него антифиброзного эффекта; показано, что он по профилю безопасности не отличался от плацебо.

**Ключевые слова:** препарат «Фосфоглив®», глицирризиновая кислота, неалкогольная жировая болезнь печени, воспаление, цитолиз, фиброз.



## «Phosphogliv®» for non-alcoholic fatty liver disease: multicenter randomized double blind placebo-controlled trial «Cheetah» (PHG-M2/P02-12). Pilot report.

S.V. Nedogoda, Ye.V. Chumachek, M.S. Sanina, D.A. Pocheptsov

**Aim of investigation.** To estimate efficacy and safety of the drug «Phosphogliv®» at the treatment of *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

**Material and methods.** The trial was carried out at 23 clinical centers of the Russian Federation that included overall 180 patients with the diagnosis of «non-alcoholic fatty liver disease». Dynamics of *alanine transaminase* (ALT) and *aspartate aminotransferase* (AST) activity were used as primary efficacy criteria, changes of fibrosis activity index and quality of life according to questionnaire testing — served as secondary criteria. Besides that, the effect of Phosphogliv® and placebo on key safety parameters was estimated. The pilot report was based on efficacy and safety analysis in 65 patients, who completed the treatment course.

**Results.** Inclusion of «Phosphogliv®» to nonpharmaceutical treatment allowed to facilitate improvement of ALT and AST activity and to achieve more prominent decrease. Besides that, more noticeable improvement of fibrotic activity index and quality of life has been registered in the basic group vs control. Safety profile of treatment was comparable in both groups.

**Conclusions.** Analysis of preliminary data of comparative evaluation of efficacy and safety of Phosphogliv® and placebo at treatment of NAFLD revealed notably more significant effect of Phosphogliv® on inflammation and cytolysis of hepatocytes; antifibrotic effect was demonstrated as well; no alteration of safety profile was revealed in comparison to placebo group.

**Key words:** «Phosphogliv®», glycyrrhizinic acid, non-alcoholic fatty liver disease, inflammation, cytolysis, fibrosis.

### Актуальность проблемы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее распространенная патология печени во всем мире. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования DIREG L 01903, в которое были включены более 30 тыс. пациентов, в Российской Федерации распространенность данного заболевания составляет 27%, из которых 80,3% приходится на стеатоз, 16,8% — на стеатогепатит и 2,9% — на цирроз [3].

Актуальность НАЖБП как проблемы современного отечественного здравоохранения обусловлена не только эпидемиологическими факторами. Ее медицинскую, социальную и экономическую значимость определяет коморбидность с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. У пациентов с НАЖБП выше риск развития инфаркта и инсульта, при этом она представляет собой независимый

фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [15, 17, 25] вследствие раннего и выраженного снижения эластичности стенок сосудов, проявляющегося увеличением толщины комплекса интима — медиа. Кроме того, при НАЖБП отмечается увеличение содержания лептина на фоне снижения уровня адипонектина и повышения уровня провоспалительных цитокинов [22].

Основная сложность при ведении пациентов с этой патологией заключается в выборе подхода к лечению. Ведущие международные организации, занимающиеся данной проблемой, в качестве единственной рекомендации с уровнем убедительности доказательств «А» предлагают нормализацию массы тела с помощью диеты и физических упражнений. Только этот метод в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировал положительное влияние на течение заболевания и получил право считаться современным стандартом лечения НАЖБП.

Попытки применения лекарственной терапии (сартаны, статины, метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, орлистат) дают противоречивые результаты. В настоящее время продолжают активно изучать так называемые гепатопротекторы, однако в большинстве случаев результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности либо недостаточной безопасности этих препаратов. Немногочисленные положительные оценки, как правило, получены в небольших клинических исследованиях, дизайн которых не позволяет сделать окончательные выводы.

На основании накопленных научных данных выделены ключевые патогенетические факторы развития и прогрессирования болезни, являющиеся наиболее перспективными терапевтическими мишенями: оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикулула, воспаление, фиброгенез, апоптоз и канцерогенез [18].

В связи с этим особый интерес представляет глицирризиновая кис-

лота (ГК), давно с успехом применяемая в гепатологии. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ГК подавлять реакции, обуславливающие развитие оксидативного стресса при НАЖБП. Она может ингибировать миелопероксидазу [9], связывать активные формы кислорода [11, 24], угнетать сигнальный путь NF-κB и подавлять выработку фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) [9, 13]. Уменьшая выраженность оксидативного стресса, ГК опосредованно способствует уменьшению выраженности стресса эндоплазматического ретикулама.

Выявлена способность ГК подавлять воспалительный процесс, блокируя его звенья, специфичные для НАЖБП. Так, ГК подавляет выработку провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии неалкогольного стеатогепатита, — интерлейкина-6 (ИЛ-6) [13, 27] и ФНОα [9, 13], ингибирует сигнальные пути JNK [10] и STAT3 [8]. Кроме того, она оказывает универсальное противовоспалительное действие, связанное с ее псевдокортикостероидной активностью. ГК ингибирует 11β-оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению эндогенного кортизола в организме [7], а также оказывает прямое стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы, объясняющееся сходством молекулярного строения ГК и эндогенных стероидов [28].

Установлено антифиброзное действие ГК, связанное в первую очередь с подавлением экспрессии гена коллагена 1-го типа и угнетением его синтеза звездчатыми клетками печени [19]. ГК также ингибирует *Толл-подобные рецепторы 4-го типа* (TLR4), участвующие в запуске фиброгенеза [13]. Кроме того, ГК активирует натуральные киллеры и индуцирует выработку эндогенного гамма-интерферона, тем самым способствуя обратному развитию фиброза [14].

Отмечено антиапоптотическое действие ГК, реализующееся через ингибирование каспа-

зы-3 — фермента, запускающего апоптоз [20].

Также следует обратить внимание на потенциальное значение ГК как средства профилактики гепатоканцерогенеза, ассоциированного с НАЖБП. Механизм этого действия обусловлен угнетением выработки ИЛ-6 [13, 27], ФНОα [9, 13], ингибированием NF-κB [9, 13], JNK [10] и STAT3 [8].

Данные, полученные в экспериментах, послужили основанием для проведения клинических исследований. Опубликован ряд работ, посвященных изучению возможности применения отечественного препарата ГК «Фосфоглив®» при НАЖБП [1, 2, 4, 5]. Их результаты продемонстрировали его достоверное положительное влияние на динамику активности печеночных ферментов — *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) — при благоприятном профиле безопасности. Для подтверждения эффективности и безопасности препарата при лечении больных с НАЖБП было организовано и проведено исследование «Гепард» (PHG-M2/P02-12).

#### Материал и методы исследования

«Гепард» — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, выполненное с целью оценки эффективности и безопасности препарата «Фосфоглив®» при лечении больных с НАЖБП.

Для достижения цели исследования поставлены такие первичные задачи, как сравнительная оценка динамики активности АлАТ и АсАТ на фоне терапии Фосфогливом® и плацебо, а также сравнительная оценка их профилей безопасности. Выбор первичных критериев эффективности был обусловлен тем, что печеночные ферменты, характеризующие цитолиз гепатоцитов, являются универсальными маркерами течения гепатита независи-

мо от его этиологии, в том числе неалкогольного стеатогепатита, а благодаря доступности и простоте выполнения теста для определения активности этих ферментов они играют ведущую роль в качестве диагностических показателей при заболеваниях печени.

Среди вторичных задач исследования — сравнительная оценка влияния Фосфоглива® и плацебо на динамику *индекса фибротической активности* (NAFLD fibrosis score), а также сравнительная оценка их влияния на качество жизни больных. Важность наличия антифиброзного эффекта лекарственного препарата связана с тем, что каскад патологических реакций, запускаемых в паренхиме печени при НАЖБП, активирует процессы фиброгенеза.

«Золотым стандартом» морфологической диагностики заболеваний печени является биопсия. Однако ввиду ее инвазивности и болезненности все более актуальным становится использование неинвазивных методов в качестве альтернативы. Для НАЖБП таковым является NAFLD fibrosis score, основанный на логарифмическом расчете индекса по таким параметрам, как возраст, *индекс массы тела* (ИМТ), активность АлАТ и АсАТ, уровни тромбоцитов и альбумина, с учетом наличия или отсутствия нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета. Значения менее -1,455 свидетельствуют о большой доле вероятности отсутствия выраженного фиброза (F0–F2), более 0,675 являются предикторами выраженного фиброза (F3–F4). Таким образом, чем выше значение индекса, тем больше вероятность выраженного фибротического поражения печени, равно как уменьшение его значения отражает положительную динамику. Валидность метода была доказана в клинических исследованиях [6], а использование его для диагностики НАЖБП рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени [21, 26].

НАЖБП может протекать бессимптомно, однако нередко она сопровождается субъективными симптомами, такими как боль или дискомфорт в животе, слабость, недомогание, тревога, часто имеющими функциональную природу и психосоматический характер. Именно поэтому одним из вторичных критериев эффективности лечения НАЖБП было улучшение качества жизни пациента, заключающееся в купировании психосоматических симптомов, с целью оценки которого использовали «Опросник качества жизни для пациентов с хроническим заболеванием печени».

Исследование проводили в 23 клинических центрах РФ в соответствии с действующим законодательством и Национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

В исследование были включены 180 пациентов с НАЖБП. Основанием для установления диагноза было рутинное обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, биохимический анализ крови, анализ крови на наличие вирусных гепатитов В и С, тест на  $\alpha$ -фетопроtein, УЗИ органов брюшной полости, а также заполнение опросника CAGE для исключения злоупотребления алкоголем.

Критериями включения в исследование были подписанный информационный листок с формой информированного согласия; способность пациента к адекватному сотрудничеству; возраст от 18 до 60 лет; установленный диагноз «жировая дегенерация печени»; значение ИМТ не более 40 кг/м<sup>2</sup>, а также повышение уровня АлАТ и/или АсАТ в 1,5–4,5 раза при соотношении АсАТ: АлАТ <1.

Основными критериями исключения являлись заболевания печени другой этиологии, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическими или гепатопротекторными свойствами.

### Основные демографические, антропометрические и лабораторные параметры пациентов

Параметры сравнения	Основная группа (Фосфоглив®)	Контрольная группа (плацебо)
Число пациентов, из них:	49	16
мужчины, %	66,7	66,7
женщины, %	33,3	33,3
Средний возраст, годы	41,7±11,7	43,4±13,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5±3,4	30,9±4,9
Средний уровень в крови:		
глюкозы, ммоль/л	5,8±1,0	6,0±0,6
триглицеридов, ммоль/л	2,4±1,4	2,0±1,0
АлАТ, Ед/л	88,6±38,9	95,3±32,3
АсАТ, Ед/л	45,4±16,7	57,1±26,2

При расчёте численности выборки предпочтение было отдано модели с неравным числом пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения (2:1), численность которых была статистически обоснована. Распределение пациентов в основную и контрольную группы проводили случайным образом методом блоковой рандомизации.

Больным из обеих групп были рекомендованы диета и умеренная физическая активность, являющиеся на сегодняшний день терапией выбора при НАЖБП. Пациенты, включенные в основную группу, получали Фосфоглив®, вошедшие в контрольную — плацебо. Режим дозирования препаратов в двух группах был аналогичным. В течение первых 2 нед пациентам внутривенно вводили лиофилизат в суточной дозе 5 г, в следующие 10 нед они принимали препарат внутрь по 2 капсулы 3 раза в день.

В связи с завершением набора и включения пациентов в исследование с целью промежуточной оценки эффективности и безопасности режимов лечения были проанализированы его результаты у 65 пациентов (около трети всей выборки), завершивших исследование. Они были «расслеплены» в установленном порядке, а доступные данные подвергнуты статистической обработке.

### Результаты исследования

Исходно сравниваемые группы были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим и лабораторным параметрам (см. таблицу).

#### Оценка эффективности лечения

Уже после первых 2 нед терапии среднее значение активности АлАТ в группе Фосфоглива® было достоверно ниже, чем в группе плацебо, причем более низкие значения этого показателя сохранялись в основной группе до конца лечения. Кроме того, положительная динамика активности АлАТ имела статистическую значимость только у пациентов, получавших Фосфоглив® (рис. 1). Через 12 нед в основной группе нормализации показателя удалось достичь у 33% больных, в то время как в контрольной — только у 19%.

Положительная динамика активности АсАТ в основной группе также была достоверной. К 12-й неделе среднее значение показателя достигло референсных границ. В контрольной группе снижение показателя ко 2-й неделе не имело статистической значимости, а к моменту отмены лечения наблюдалась тенденция к повышению его значений (рис. 2).

Оценка значений NAFLD fibrosis score в исследовании «Гепард»

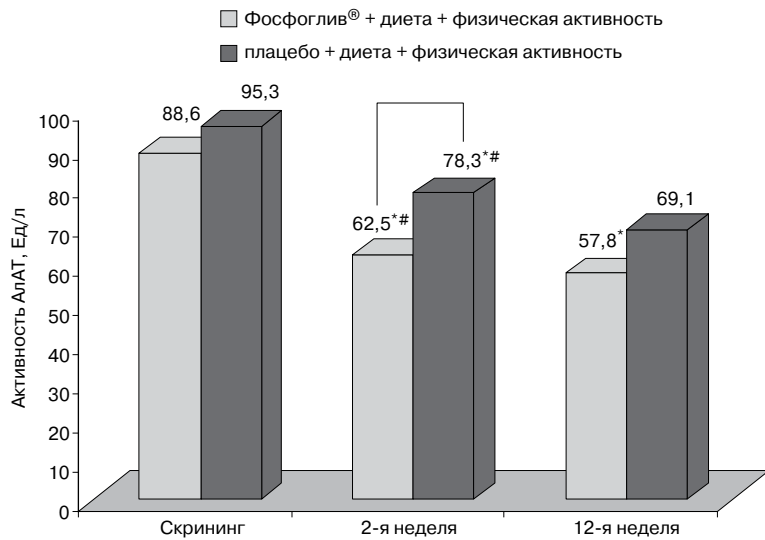


Рис. 1. Динамика средних значений активности АлАТ в течение 12 нед терапии.  
\* Различия со скринингом ( $p < 0,001$ ); # межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ).

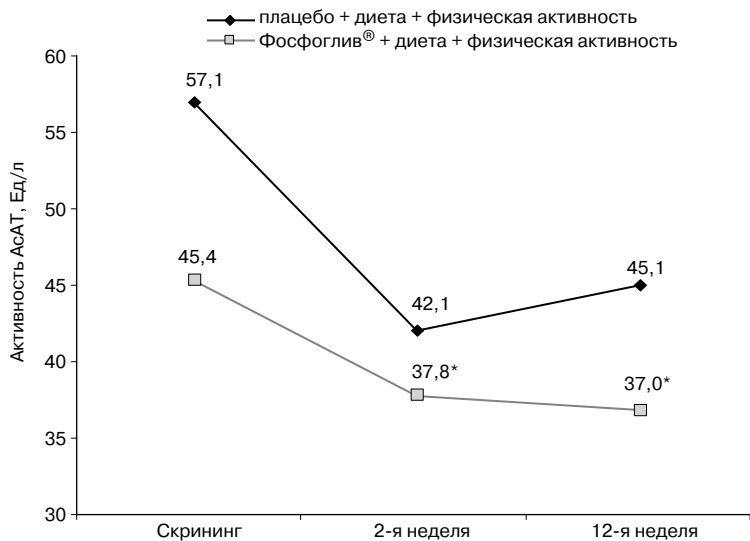


Рис. 2. Динамика средних значений активности АсАТ в течение 12 нед терапии.  
\* Различия со скринингом ( $p < 0,001$ ).

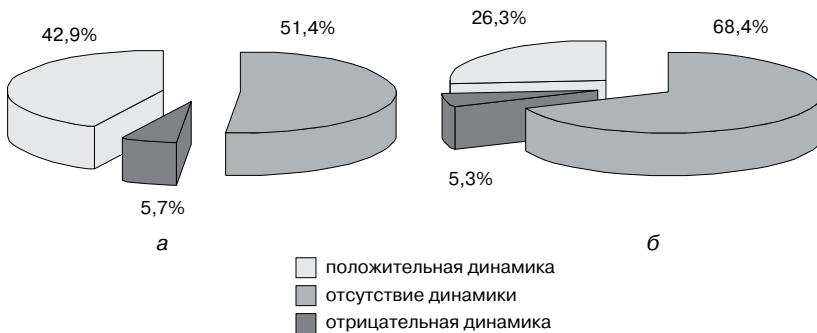


Рис. 3. Динамика NAFLD fibrosis score через 12 нед. а — Фосфоглив®, б — плацебо).

продемонстрировала его выраженную положительную динамику на фоне терапии препаратом «Фосфоглив®». Улучшение показателя через 12 нед было достигнуто у 42,9% пациентов. В контрольной группе диета и физическая активность обеспечили положительную динамику только у 26,3%, т. е. у почти в 2 раза меньшего числа больных (рис. 3).

Анализ ответов участников исследования на вопросы опросника для определения качества жизни показал достоверное положительное влияние Фосфоглива® на такие симптомы, как слабость, боль и дискомфорт в животе, тревога за семью, страх развития тяжелого заболевания, беспокойство, связанное с возможным ухудшением или отсутствием улучшения (рис. 4). В группе плацебо динамика восприятия пациентом указанных симптомов была недостоверной.

Такое действие препарата «Фосфоглив®» может быть обусловлено анксиолитико- и антидепрессантоподобными эффектами ГК, которые были выявлены в экспериментальных исследованиях [12, 23]. Они объясняются ее способностью оказывать влияние на уровень моноаминов в пресинаптической щели [16].

### Оценка безопасности лечения

Профиль безопасности лечения в основной и контрольной группах был сопоставимым. На фоне внутривенного введения Фосфоглива® был зарегистрирован один случай развития умеренно выраженной артериальной гипертензии, скоррегированной с помощью лекарственных препаратов. При лечении плацебо были зарегистрированы один случай незначительного повышения уровня щелочной фосфатазы и один случай развития миозита, выраженность которого была расценена как слабая, а связь с получаемой терапией — как сомнительная. Ни одному пациенту коррекция лечения не потребовалась.

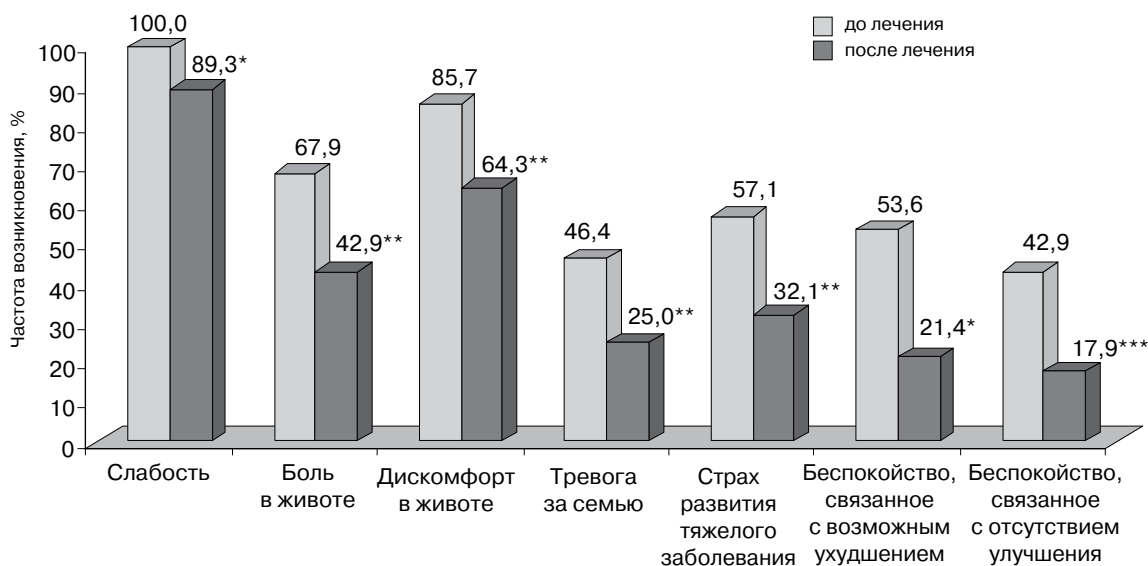


Рис. 4. Динамика психосоматических симптомов, ассоциированных с НАЖБП, на фоне лечения Фосфогливом®. \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,02$ .

### Обсуждение полученных результатов

Предварительные результаты исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) свидетельствуют о том, что включение препарата «Фосфоглив®» в схему современной терапии НАЖБП первой линии (диета, физическая активность) позволяет ускорить положительную динамику активности АлАТ и АсАТ и достичь ее более значимого снижения. Фосфоглив® обеспечивает более выраженный антифиброзный эффект лечения (по данным неинвазивного теста NAFLD fibrosis score). Кроме того, Фосфоглив® способен оказывать влияние на психосоматические симптомы заболевания, улучшая качество жизни больных,

и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

В настоящее время исследование входит в завершающую стадию. Предварительные данные подтверждают выводы об эффективности и безопасности препарата, полученные в ранее проведенных исследованиях, дают основания ожидать сопоставимых результатов после статистической обработки всей выборки и позволяют рекомендовать препарат «Фосфоглив®» в качестве терапии НАЖБП в режиме 5 г/сут внутривенно в течение 14 дней с последующим переходом на прием внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение нескольких месяцев. При этом положительная динамика клинико-биохимических показателей в группе плацебо,

хотя и менее выраженная, чем при лечении Фосфогливом®, позволяет продолжить исследование и не прерывать его по этическим соображениям.

### Выводы

1. При анализе промежуточных результатов сравнительной оценки Фосфоглива® и плацебо при лечении 65 пациентов с НАЖБП выявлено достоверно более значимое влияние Фосфоглива® на воспаление и цитолиз гепатоцитов.
2. Фосфоглив® продемонстрировал антифиброзный эффект при НАЖБП.
3. Фосфоглив® по профилю безопасности не отличался от плацебо.

### Список литературы

1. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2010. – № 3. – С. 3–11.
2. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Фалеева О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение некоторых показателей воспаления и возможности их фармакологической коррекции у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2009. – № 2. – С. 25–30.

3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 32–38.
4. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Бабина С.М. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом // Рос. мед. вестн. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 28–36.
5. Недогада С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А. Алгоритм выбора терапии

при неалкогольном гепатите на фоне метаболического синдрома // Вестн. ВолгГМУ. – 2013. – № 2 (46). – С. 92–95.

6. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846–54. PMID: 17393509.
7. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008 Jun; 22(6):709–24.
8. Schröfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M., Wolkerstorfer A., Ernst W.,

Szolar O.H.J. 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., Sun X. Glycyrrhizin attenuates endotoxin-induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats. *Brazil J Med Biol Res* 2007; 40(12):1637-46.

10. Tu C.-T., Li J., Wang F.-P., Li L., Wang J.-Y., Jiang W. Glycyrrhizin regulates CD4+T cell response during liver fibrogenesis via JNK, ERK and PI3K/AKT pathway. *Int Immunopharmacol* 2012; 14(4):410-21.

11. Crance J.M., Lévêque F., Biziagos E., Cuyck-Gandré H., Jouan A., Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1994 Jan; 23(1):63-76.

12. Dhingra D., Sharma A. Evaluation of antidepressant-like activity of glycyrrhizin in mice. *Indian J Pharmacol* 2005; 37(6):390-4.

13. 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.

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

15. Hamdy Abd El Azeem, El-Shazly Abdul Khalek, Hazem El-Akabawy et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events. *J Saudi Heart Ass* 2013; 25:239-46.

16. Hatano T., Fukuda T., Miyase T. et al. Phenolic constituents of liquorice. III. Structures of glicoricone and licofuranone, and inhibitory effects of licorice constituents on monoamine oxidase. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1991; 39:1238-43.

17. López-Suárez A., Guerrero J.M., Elvira-González J., Beltrán-Robles M., Cañas-Hormigo F., Bascuñana-Quirell A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 Nov; 23(11):1011-7.

18. McLain C.J. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: similarities and key differences in treatment options // The AASLD 2014 Postgraduate course «Clinical implications of inflammation and immunity in acute and chronic liver disease». November 8, 2014. Boston.

19. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M., Hong Y.Y., Nakao S., Higashiyama R. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008 Oct 10; 83(15-16):531-9.

20. El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R., Wahab Z.A. 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.

21. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55(6): 2005-23.

22. Pacifico L., Cantisani V., Ricci P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res* 2008; 63:423-7.

23. Ambawade S., Kasture V.S., Kasture S.B. Anxiolytic activity of Glycyrrhiza glabra Linn. *J Nat Remedies* 2001; 1/2:130-4.

24. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Mar; 12(3):199-205.

25. Dunn W., Xu R., Wingard D. et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263-71.

26. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, 2012.

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

28. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y., Kakisaka Y., Nakajima Y., Ishikawa H. et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2002 Aug 1; 47(8):1775-81.

# Особенности развития желчнокаменной болезни у молодых женщин с отягощенным и неотягощенным по метаболическим расстройствам семейным анамнезом

О.В. Лебедева<sup>1,2</sup>, Л.О. Никитина<sup>3</sup>, А.О. Буеверов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России

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

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова, ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

**Лебедева Ольга Валерьевна** — аспирант кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: ovgastro@mail.ru; 115282, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28, Клинико-диагностический центр ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России

**Буеверов Алексей Олегович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: bcl72@yandex.ru

**Цель исследования.** Изучение «сценариев» сочетания состояний, сопровождающихся *инсулинорезистентностью* (ИР), у молодых женщин с отягощенной и неотягощенной метаболическими расстройствами наследственностью до формирования *желчнокаменной болезни* (ЖКБ).

**Материал и методы.** В исследование включены 70 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет с подтвержденной ЖКБ, которые были разделены на две группы: 1-ю составили женщины с отягощенным по метаболическим расстройствам семейным анамнезом ( $n=49$ ), 2-ю — пациентки без соответствующего анамнеза ( $n=21$ ).

**Результаты.** Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте развития гипотиреоза ( $p=0,023$ ), гиперандрогении ( $p=0,007$ ), гиперпролактинемии ( $p=0,04$ ), сумме состояний, сопровождающихся ИР ( $p=0,004$ ), суммарному выявлению дисгормонального гинекологического статуса ( $p=0,005$ ), наличию анамнеза, отягощенного по ЖКБ ( $p=0,0059$ ).

Установлена ранговая значимость предикторов развития ЖКБ: наличие в семейном анамнезе метаболических расстройств — 100%, овариальная гиперандрогения — 100%, гипотиреоз — 95%, ИР — 76%, гиперинсулинемия — 70%, значение индекса массы тела — 74%, беременность — 70%, гиперхолестеринемия — 56%, гиперпролактинемия — 55%, применение комбинированных оральных контрацептивов или гестагенных препаратов — 46%.

## Выводы.

1. Формирование ЖКБ у молодых женщин сопряжено с эскалацией метаболических расстройств на фоне присоединения состояний, сопровождающихся развитием ИР.
2. Высокий риск развития ЖКБ имеется у женщин с анамнезом, отягощенным по метаболическим расстройствам, при наложении второго состояния, сопровождающегося ИР, у пациенток с неотягощенным анамнезом — на фоне суммирования трех состояний, сопровождающихся ИР.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперандрогения, гипотиреоз, гиперпролактинемия, ожирение, беременность.

## Gallstone disease development features in young women in relation to family history

O.V. Lebedeva, L.O. Nikitina, A.O. Buyeverov

**Aim of investigation.** To study patterns of combination of conditions, related to *insulin resistance* (IR) in young women with family history positive and negative for metabolic disorders prior to development of *gallstone disease* (GSD).

**Material and methods.** Overall 70 patients in the age of 18 to 44 years with confirmed GSD were included in original study. All patients have been divided in two groups: the 1<sup>st</sup> included women with positive family history for metabolic disorders ( $n=49$ ), the 2<sup>nd</sup> included patients without uncomplicated past history ( $n=21$ ).

**Results.** Statistically significant differences between groups for rate of hypothyroidism ( $p=0,023$ ), hyperandrogenisms ( $p=0,007$ ) and hyperprolactinemias ( $p=0,04$ ) development, cumulative rate of the IR-related conditions ( $p=0,004$ ), total frequency of dyshormonal gynecologic status ( $p=0,005$ ), family history positive for GSD ( $p=0,0059$ ) were revealed.

Rank order of GSD development predictors was established: presence of metabolic disorders in family history — 100%, ovarian hyperandrogenism — 100%, hypothyroidism — 95%, IR — 76%, hyperinsulinemia — 70%, value of body mass index — 74%, pregnancy — 70%, hypercholesterolemia — 56%, hyperprolactinemia — 55%, intake of combined oral contraceptives or progestational drugs — 46%.

### Conclusions.

1. Development of GSD in young women is related to escalation of metabolic disorders on a background of IR-related conditions.

2. Women with family history positive for metabolic disorders, at superposition of the second IR-related condition and patients with negative family history — at summation of three IR-related conditions have high risk of GSD.

**Key words:** gallstone disease, insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperandrogenism, hypothyroidism, hyperprolactinemia, obesity, pregnancy.

**П**рогрессирующее распространение *желчно-каменной болезни* (ЖКБ) среди лиц молодого возраста определяет актуальность всестороннего изучения этой проблемы. В данном возрастном промежутке, согласно рекомендациям ВОЗ, от 18 до 44 лет, наблюдается рост заболеваемости с явным преобладанием среди заболевших лиц женского пола [5, 10]. Основными причинами развития ЖКБ в этой группе больных признаны метаболические расстройства и беременность [1, 5, 10].

В патогенезе ЖКБ одну из главных ролей отводят *инсулинорезистентности* (ИР), составляющей основу *метаболического синдрома* (МС) [18, 19, 20]. Предполагают, что формирование билиарных конкрементов начинается одновременно с манифестацией центральной ИР, а сам процесс нуклеации сопровождается значитель-

ным повышением уровня инсулина [18]. Определяющими наследственными факторами у молодых пациентов с ЖКБ и метаболическими расстройствами являются ожирение и *сахарный диабет 2-го типа* (СД-2) у родственников первой степени родства [2–5, 8, 18]. Группа пациентов с метаболическими расстройствами в семейном анамнезе характеризуется наличием периферической ИР и соответственно более высокой концентрацией инсулина, чем в общей популяции, задолго до манифестации метаболических расстройств [2–4, 7, 12]. Согласно данным литературы, в случае присоединения состояний физиологической или патологической ИР у пациентов этой группы наблюдаются еще более высокие концентрация инсулина, глюкозы, индекс НОМА, чем у здоровых лиц [1, 14].

На современном этапе изучения проблемы известен ряд физио-

логических и патологических состояний, сопровождающихся развитием ИР. Эндокринная ИР представлена «гипоталамическим синдромом», гипо- и гипертиреозом, гиперпролактинемией, ожирением различной этиологии, овариальной и смешанной гиперандрогенией. Неэндокринная ИР наблюдается при тяжелом инфекционном процессе, эссенциальной гипертензии, циррозе печени, ревматоидном артрите, травме, ожоге, сепсисе, оперативном вмешательстве. Физиологическая ИР зарегистрирована в пубертатном периоде, при беременности, во время ночного сна и в старческом возрасте. Изменение уровня инсулина и ИР можно наблюдать при приеме некоторых лекарственных препаратов, соблюдении богатой жирами диеты, выраженном недостатке питания [2–4].

Образование холестериновых конкрементов в желчном пузыре



происходит при сочетании нескольких условий: гиперсатурации желчи холестерином, снижения концентрации лецитина и желчных кислот, нарушения моторной функции желчного пузыря. Повышенная концентрация холестерина в желчи обусловлена повышением активности 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы или снижением активности холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы. Согласно данным литературы, скорость образования микрокристаллов максимально зависима от содержания про- и антинуклеантов, сократительной функции желчного пузыря. Скорость увеличения конкрементов варьирует от 2 до 5 мм в год [12, 17]. Исходя из изложенного выше, длительность физиологической фазы ИР или какого-либо патологического состояния, сопровождающегося ИР, необходимая для поддержания процесса образования конкрементов, должна составлять не менее 6 мес.

Особого внимания заслуживает повышенная заболеваемость ЖКБ на фоне естественного периода ИР — беременности, которая способствует образованию билиарного сладжа в 14–40% случаев, формированию камней в желчном пузыре в 2–12,2% случаев как в период гестации, так и после родов. Развитие ЖКБ во время беременности обуславливает угрозу ее прерывания в 33,3% случаев, рвоту беременных в 13,2%, возникновение гестозов в 8,03%, других осложнений в 2,7% случаев. У 26,6% беременных роды протекают на фоне аномалии родовой деятельности [7, 15].

Для создания условий литогенеза при отсутствии генетических дефектов углеводного и жирового обмена, вероятно, необходимо сочетание нескольких сопровождающихся ИР состояний.

В настоящее время основным методом лечения пациентов с ЖКБ является оперативное вмешательство, которое нередко влечет за собой определенные неблагоприятные последствия. Это определяет необходимость выделения когор-

ты молодых пациенток, у которых существует угроза развития ЖКБ.

*Цель настоящего исследования* — изучение «сценариев» сочетания различных состояний, сопровождающихся ИР, у молодых женщин до формирования ЖКБ.

### Материал и методы исследования

В исследование включены 70 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет с подтвержденной ЖКБ в этот возрастной период. Пациентки разделены на 2 группы: 1-я группа — пациентки с отягощенным анамнезом по метаболическим расстройствам ( $n=49$ ), 2-я группа — пациентки без указаний на метаболические расстройства в семейном анамнезе ( $n=21$ ).

Для ретроспективной оценки естественного течения заболевания был использован опросник, специально разработанный для пациентов, а также проанализированы данные анамнеза, результаты клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований (сывороточные показатели функции щитовидной железы, половых гормонов, углеводного и жирового обмена).

*Критерии включения больных в исследование:*

- наличие у пациентки ЖКБ согласно результатам визуализирующих исследований: ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, рентгенологического исследования;

- возраст пациентки от 18 до 44 лет на момент манифестации заболевания;

- наличие медицинской документации, позволяющей оценить характер течения заболевания.

*Критерии невключения больных в исследование:*

- возраст более 44 лет на момент диагностики ЖКБ;

- злоупотребление алкоголем согласно опроснику AUDIT;

- хронические вирусные гепатиты;

- заболевания крови, сопровождающиеся гемолизом;

- доброкачественные гипербилирубинемии;

- результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, свидетельствующие о наличии хронического холецистита, нарушений функции желчного пузыря;

- грубая деформация желчного пузыря;

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;

- другая патология печени, за исключением неалкогольной жировой болезни;

- тяжелые сопутствующие заболевания других органов и систем.

*Методы исследования:*

- сбор общего анамнеза, алкогольного анамнеза, опросник AUDIT;

- физикальное исследование с целью выявления клинических признаков МС;

- общий анализ крови;

- определение общей и прямой фракции билирубина;

- определение сывороточных лабораторных показателей для уточнения состояния углеводного и жирового обмена (уровень глюкозы в венозной крови натощак, уровень инсулина натощак, индекс НОМА, липидный спектр);

- выявление маркеров вирусных гепатитов А, В и С;

- определение церулоплазмина, ферритина,  $\alpha_1$ -антитрипсина.

По назначению специалистов также выполняли исследования, характеризующие функциональное состояние щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин, антитела к тиреоидной пероксидазе), гипоталамуса (пролактин), репродуктивной системы (андрогены, эстрогены, гормоны второй фазы менструального цикла).

### Результаты исследования

Как видно из данных, представленных в табл. 1, по исходным

Таблица 1. Результаты обследования пациенток

Показатели (средние значения)	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, годы	33,4	35,2	0,168
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,40	27,5	0,30
Глюкоза, ммоль/л (HbA1c,%)	5,19 (5,8)	4,9 (5,2)	0,19
Инсулин, мкЕд/мл	12,75	10,3	0,33
Индекс НОМА	3,0	2,7	0,13
Холестерин, ммоль/л (средние, минимальные и максимальные значения)	5,57(4,2–6,9)	5,5 (3,7–7,0)	0,78
Средняя длительность приема КОК, мес	8,7	12,9	0,21

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; КОК — комбинированные оральные контрацептивы.

Таблица 2. Частота распределения некоторых показателей, имеющих статистически значимое различие между группами

Анализируемые показатели, фактически (%)	1-я группа	2-я группа	p
Гипотиреоз*	8(31,4)	10(50)	0,023*
Гиперандрогения*	2(8,12)	8(33,0)	0,007*
Гиперпролактинемия*	2(9,09)	3(15)	0,04*
Суммарно дизгормональный гинекологический статус**	5(20,8)	8(40,0)	0,005*
Отягощенная наследственность по ЖКБ*	20(72)	4(18)	0,0059*
Сумма состояний, сопровождающихся ИР*	1,75	3,1	0,004*

\* Достоверные различия между группами

\*\* Показатель «суммарно дизгормональный гинекологический статус» определяли у пациенток с СПКЯ и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла.

Таблица 3. Результаты ранжирования значимости предикторов развития ЖКБ

Предикторы развития ЖКБ и известные ранее состояния, сопровождавшиеся ИР	Ранги значимости предикторов (0 — низкая значимость, 100 — высокая)
Отягощенная наследственность по СД-2 и ожирению	100
Гиперандрогения	100
Гипотиреоз	95
ИР	76
ИМТ	74
Гиперинсулинемия	70
Беременность	70
Гиперхолестеринемия	56
Гиперпролактинемия	55
Прием КОК, прогестинов	46

ключевым параметрам группы были сопоставимы.

Гиперинсулинемия до 27–29,2 МЕ/мл наблюдалась у 3 (13,6%) пациенток из 2-й группы с выражен-

ным ожирением на фоне значительной сниженной функции щитовидной железы, гиперандрогения — у одной пациентки из 1-й группы. У 2 (10%) пациенток с явлениями яичниковой

гиперандрогении без увеличения массы тела из 2-й группы также отмечалась гиперинсулинемия. Абсолютная ИР наблюдалась у 22 (44,9%) пациенток из 1-й группы и 10 (46,7%) из 2-й. Максимальное значение индекса НОМА в 1-й группе составило 6,8, во 2-й — 4,1.

Явления гипотиреоза на фоне АИТ зарегистрированы у 4 (22%) пациентов во 2-й группе, после гемиструмэктомии по поводу узлового зоба — у одного больного (4,7%) и на фоне ожирения — у 3 (10,7%) больных в 1-й группе. Во 2-й группе зарегистрирован единственный случай развития гипотиреоза на фоне микроаденомы гипофиза. В 1-й группе выявляли преимущественно субклинические формы, во 2-й — массивные поражения щитовидной железы с развитием манифестного гипотиреоза. Гиперандрогения пред-

ставлена первичным синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), СПКЯ в рамках гипоталамо-гипофизарной дисфункции и первичного гипотиреоза. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла зарегистрирована в 1-й группе у пациенток с гиперандрогенией и гипотиреозом. Установлено, что ЖКБ чаще развивается у пациенток с отягощенной по ожирению и СД-2 наследственностью.

«Сценарии» сочетания различных периодов ИР у молодых женщин до формирования ЖКБ разнообразны и не могут быть систематизированы. Однако подсчет количества сопровождающихся ИР состояний показал достоверное преобладание последних у пациенток 2-й группы. Так, пациенткам 1-й группы (СД-2 и ожирение в семейном анамнезе) для развития ЖКБ достаточно в среднем более одного сопровождающегося ИР состояния (алиментарное ожирение + беременность, субклинический гипотиреоз + гиперпролактинемия). Однако у 15 (30,6%) пациенток, у 11 из которых был СД-2 среди родственников первого порядка, ЖКБ развилась на фоне присоединения дополнительной, эскалирующей ИР ситуации (пубертатный период, беременность, ожирение), у 30 (61,2%) — на фоне усугубления ИР вследствие присоединения второго состояния, сопровождавшего ее развитием.

При анализе историй болезни пациенток 2-й группы установлено, что для формирования ЖКБ необходимо сочетание как минимум трех состояний, сопровождающихся ИР, например: субклинический гипотиреоз + ожирение + беременность, АИТ (гипотиреоз) + гиперпролактинемия + беременность, СПКЯ без ожирения + прием КОК + беременность.

#### Обсуждение результатов исследования

Наибольшие значения при вычислении рангов значимости

предикторов получены у пациентов с наследственностью, отягощенной по метаболическим расстройствам (ожирение, СД-2). В литературе подробно описаны известные генетические и патогенетические механизмы развития СД-2, ожирения и ИР [3, 4, 8]. К настоящему моменту выделено множество генов и их сочетаний, возможно, ответственных за развитие СД-2, ожирения и сочетание последних с ЖКБ. Наследуемые механизмы развития ИР представлены дефектом  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и периферической ИР мышечной ткани, что, вероятно, обусловлено дефектом инсулиновых рецепторов [30].

Инсулиновый рецептор состоит из двух  $\alpha$ -субъединиц и двух  $\beta$ -субъединиц. В присутствии инсулина происходит аутофосфорилирование  $\beta$ -субъединицы рецептора, что позволяет тирозинкиназе  $\beta$ -субъединицы продолжить фосфорилирование внутриклеточных субстратов инсулинового рецептора, в результате чего возникает плеiotропная реакция клетки на инсулин. Активация фосфатидилинозитол-3-киназы стимулирует перенос GLUT-4 из цитозоля в плазматическую мембрану, что обеспечивает дальнейшее поглощение глюкозы клетками. При снижении концентрации инсулина в печени происходят снижение активности анаболических процессов в гепатоцитах и активация гликогенолиза и глюконеогенеза. ИР жировой ткани приводит к неконтролируемому окислению липидов и высвобождению свободных жирных кислот, что способствует снижению активности окисления глюкозы и синтеза гликогена в мышцах. Гипоэнергетическое состояние клеток приводит к активации процессов глюконеогенеза и снижению активности ферментов деградации липидов [2–4, 11].

Высокий ранг ИМТ как предиктора развития ЖКБ обусловлен различными воздействиями на организм гипертрофированной жировой ткани. Ожирение чаще развивается на фоне наследуемых мета-

болических расстройств в сочетании с дополнительной стимуляцией внешними факторами. Увеличение массы тела приводит к гиперлептинемии и развитию резистентности к лептину соответствующих рецепторов аркуатных ядер головного мозга. Гипертрофированная жировая ткань является источником адипокинов, цито- и хемокинов, гормонов, синтезируемых адипоцитами и провоспалительными клетками, пенетрирующими жировую ткань. На фоне увеличения ИМТ и преобладания висцеральной формы ожирения отмечаются патологическое снижение концентрации адипонектина в сыворотке крови, повышение концентрации цито- и хемокинов — интерферонов (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ), интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) и гормонов, экспрессируемых адипоцитами (лептин, резистин, висфатин и др.). Увеличенное содержание перечисленных агентов способствует снижению чувствительности тканей к инсулину и развитию вторичной ИР. Экспансия жировой ткани во внутренние органы индуцирует аналогичный каскад воспалительных реакций и формирование центральной ИР [3, 4].

Таким образом, основными механизмами развития ЖКБ на фоне метаболических расстройств являются ИР, гиперинсулинемия, повышение концентрации холестерина в отделяемой желчи [10, 11, 15].

Высокая значимость гиперандрогении в развитии ЖКБ ранее не обсуждалась. Согласно современным представлениям, гиперандрогения этиологически обусловлена гиперактивностью цитохрома P450 (17 $\alpha$ -гидроксилаза) в результате единой энзимной аномалии, определяющей избыточное фосфорилирование серина (вместо тирозина) в стероидогенных ферментах и субстратах  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора [13]. В качестве одной из причин развития СПКЯ и гиперандрогении называют также снижение активности овариальной P450-ароматазы, катализирующей превращение C-19 андрогенных

стероидов в эстрогены. Снижение активности последней обусловлено нарушением циркадного ритма выделения гонадолиберина либо регуляцией синтеза лютеинизирующего гормона по типу отрицательной обратной связи вследствие недостаточности эстрадиола. Получены данные о стимуляции синтеза андрогенов тека-клетками яичников при гиперинсулинемии. Повышение концентрации андрогенов может наблюдаться при снижении синтеза секстероидсвязывающих глобулинов печенью на фоне гиперинсулинемии и жировой дистрофии гепатоцитов. Гиперпродукция андрогенов гипертрофированной жировой тканью сопровождается ИР и способствует развитию гиперандрогении [1, 17, 23].

Недостаточность второй фазы менструального цикла является полиэтиологическим состоянием, характеризующимся ранней гибелью временного гормонального органа — желтого тела, что приводит к значительному снижению концентрации прогестерона. Развитие недостаточности лютеиновой фазы возможно вследствие неадекватной концентрации фолликулстимулирующего гормона и эстрадиола в фолликулярную фазу менструального цикла, отсутствия чувствительности к ним ткани яичников, неадекватной концентрации лютеинизирующего гормона гипофиза, несмотря на достаточный уровень эстрадиола в предовуляторную фазу, на фоне гиперандрогении или гиперпролактинемии. В литературных источниках имеются данные о более частом выявлении СПКЯ, недостаточности лютеиновой фазы цикла, гиперандрогении в популяции пациенток без наследственно обусловленных метаболических расстройств. Вероятно, это обусловлено преобладанием состояний, характеризующихся нарушением чувствительности тканей к эстрогенам (воспалительные заболевания органов малого таза), и экспрессии генов, ассоциированных с СПКЯ и ИР [16, 23].

Высокая значимость гиперандрогении как предиктора ЖКБ у пациенток, имеющих наследственные метаболические нарушения, вероятно, обусловлена тем, что наличие гиперандрогении можно рассматривать как показатель тяжести метаболических расстройств. У лиц безотягощенной наследственности риск, возможно, объясним сопутствующим поражением инсулиновых рецепторов и дальнейшим развитием ИР. В обоих случаях возможно также токсическое воздействие нефизиологической концентрации андрогенов на печень в виде развития стеатогепатита и холестаза [6, 10]. Случаи овариальной или смешанной гиперандрогении без сопутствующих нарушений углеводного и жирового обмена при неотягощенной по метаболическим расстройствам наследственности необходимо рассматривать отдельно. В рамках настоящей работы у таких пациенток наблюдалось развитие сопутствующей эндокринной патологии центрального генеза (гиперпролактинемия, гипотиреоз), им проводили коррекцию овариального цикла КОК, что в совокупности, вероятно, способствовало развитию ЖКБ.

Частое сочетание гипотиреоза и ЖКБ неоднократно отмечено в литературных источниках. Результаты зарубежных исследований демонстрируют формирование ЖКБ на фоне гипотиреоза независимо от адекватности заместительной терапии тироксином [7, 24]. Так, среди пациентов с впервые выявленной ЖКБ у 5,3% имеется субклинический гипотиреоз [24]. Частота выявления ЖКБ при клинически манифестирующем гипотиреозе, в том числе на фоне заместительной терапии, составляет 53%, несмотря на длительную терапию гормонами щитовидной железы [24]. Развитие гипотиреоза на фоне ожирения у пациентов с метаболическими расстройствами обусловлено влиянием избыточной концентрации лептина, что приводит к лептин-зависимой гиперпродук-

ции тиролиберина. Одновременно отмечается развитие периферической резистентности к тиреоидным гормонам вследствие снижения экспрессии тиреоидных рецепторов на адипоцитах, что прямо коррелирует с их размерами [4, 11, 19].

В целом влиянием гормонов щитовидной железы на интенсивность основного обмена объясняется формирование ожирения, гиперинсулинемии и атерогенной дислипидемии. В то же время печень является одним из важных органов-мишеней тиреоидных гормонов. Эффект взаимодействия ядерного рецептора и тиреоидных гормонов — влияние на транскрипцию генов, в результате чего изменяются содержание определенных белков и активность биохимических процессов в клетке в виде усиления эффектов катаболизма у взрослых и анаболизма у детей.

При гипотиреозе наблюдаются снижение белкосинтетической функции клетки и функциональной активности гепатоцитов в целом, а также снижение экскреции билирубина, что, вероятно, связано с подавлением активности УДФ-глюкоронилтрансферазы 1А-1. Вследствие уменьшения количества мембранных транспортеров и ферментов, включая  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -АТФазы, нарушаются транспорт аминокислот, глюкозы, инсулина в клетку и адекватный отток желчи из клетки. Ингибирование ферментов деградации липидов приводит к нарушению соотношения холестерина/фосфолипиды в мембранах, уменьшению их текучести, снижению экспрессии рецепторов к *липопротеидам низкой плотности* (ЛПНП) [13, 23, 25].

Снижение концентрации тиреоидных гормонов обуславливает репрессию активности  $7\alpha$ -гидроксилазы и соответственно уменьшение синтеза жирных кислот печенью, что в сочетании с гиперхолестеринемией приводит к значительному повышению литогенности отделяемой желчи. Изменение чувствительности тканей к адренергическим стимулам в результате

увеличения количества  $\beta$ -адренорецепторов и недостаточности прямого тиреотропного действия вызывает снижение сократительной способности желчного пузыря, гипотонию желчных протоков, гипертонус сфинктера Одди. Однако состояние последнего вызывает споры: описаны как гипер-, так и гипотонус сфинктера [25].

Таким образом, сочетание ЖКБ и гипотиреоза, вероятно, обусловлено нарушением метаболизма билирубина и липидов в гепатоцитах, внутриклеточным холестазом, повышением литогенности желчи, гипотонией желчного пузыря и желчных протоков в сочетании с нарушением их опорожнения. Учитывая длительность периода нуклеации, можно предположить, что уже субклинические расстройства функции щитовидной железы приводят к перечисленным нарушениям. Установлено, что гипотиреоз в 100% случаев соответствует наличию гиперинсулинемии и ИР, несмотря на проводимую заместительную гормональную терапию [24, 26, 27]. Однако в литературных источниках приведены данные, свидетельствующие о регрессии патологических изменений в печени и желчных путях на фоне заместительной гормональной терапии тироксином.

Гиперпролактинемия — группа гетерогенных состояний, представленных гипоталамо-гипофизарной дисфункцией, развивающейся в рамках первичного поражения указанных выше структур или сопутствующей другой патологии эндокринной системы (первичный гипотиреоз, СПКЯ, гиперандрогения и др.), либо физиологическим периодом лактации. Однозначных данных о патогенезе взаимосвязи указанных заболеваний в доступной литературе нет, при этом саму теорию физиологической гиперпролактинемии некоторые авторы признают ошибочной.

Одним из основных механизмов повышения уровня пролактина на фоне первичного гипотиреоза, вероятно, является повышение чув-

ствительности лактотрофов аденогипофиза к тиреотропин-релизинг-гормону ввиду схожести его структуры со структурой пролактолиберина (вазоинтестинальный пептид). Исследование воздействия пролактина на животных показало, что применение одного пролактина может привести к значительному увеличению массы тела при наличии определенного типа рецепторов к нему. Предполагают, что повышение уровня пролактина оказывает прямое стимулирующее действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Базальная гиперинсулинемия, более выраженная постпрандиальная гиперинсулинемия, центральная и периферическая ИР определяют снижение активности ферментов деградации липидов, не исключено также развитие функциональной гипербилирубинемии [13].

Данные об исследованиях влияния гиперпролактинемии непосредственно на печень в литературных источниках немногочисленны. Отмечена возможность развития холестаза у животных, имеются сведения о гепатопротективном влиянии пролактина как индуктора ангиогенеза, дифференцировки и регенерации гепатоцитов [28]. Выявлено повышение плотности рецепторов к пролактину в печени на фоне развития неалкогольной жировой болезни и цирроза [29]. Таким образом, влияние гиперпролактинемии на формирование ЖКБ, вероятно, обусловлено эскалацией метаболических расстройств и, возможно, явлениями холестаза.

Гиперхолестеринемия — гетерогенное и полиэтиологическое состояние. Повышение уровня холестерина может иметь экзо- и эндогенный характер. Гиперкалорийное питание не только способствует развитию гипертриглицеридемии и атерогенных дислипидемий, но и вызывает состояние ИР. Эндогенный характер гиперхолестеринемии может наблюдаться в рамках наследственных дефектов липопротеинлипазы, периферических апопротеинов липопр-

теинов плазмы крови (apoB100, apoC-II, apoE, apoE 2), дефектов рецепторов к ЛПНП в печени. Избыточная продукция липопротеидов на фоне ИР и гиперинсулинемии вызвана неконтролируемым липолизом в бурой жировой ткани, избыточным поступлением свободных жирных кислот в гепатоциты и усилением синтеза ЛПНП в них. Инсулинопосредованные нарушения регуляции активности липопротеинлипазы и нарушение синтеза транспортных липопротеидов в печени также способствуют развитию гиперлипидемии. Увеличение синтеза холестерина печенью приводит к повышению его концентрации в желчи и формированию ЖКБ или холестероза желчного пузыря, а также к прогрессированию ИР как на периферии, так и в системном масштабе.

При исследовании влияния эстрогенов и прогестеронов на печень выявлены признаки их прямого токсического действия на гепатоциты с развитием некроза (описаны случаи пелиоза), стеатоза (стеатогепатита) и холестаза в печени. Характерны также поражение сосудов с их расширением в первой зоне и развитие синдрома Бадда–Киари в рамках протромботических свойств эстрогенов. Описаны очаговые гиперплазии и опухолевые поражения печени [1, 6]. Дополнительное введение эстрогенов также способствует увеличению выработки биоактивных пептидов и цитокинов адипоцитами. Введение прогестеронов дает различные эндокринологические эффекты.

Отмечено, что прогестины могут связываться с любыми стероидными рецепторами, в частности с глюко- и минералокортикоидными, андрогенными и даже с эстрогенными. Установлено также сродство прогестинов к рецепторам ГАМК и глициновым рецепторам. Эффект взаимодействия прогестинов с рецепторами *in vivo* трудно предвидеть ввиду одновременного влияния эстрогенов на концентрацию рецепторов к прогестинам и раз-

личного, аго- и антагонистического, взаимодействия прогестеронов с соответствующими рецепторами. Антиэстрогенный эффект прогестинов обусловлен снижением экспрессии рецепторов к эстрогенам в тканях-мишенях, в некоторых из них в зависимости от фазы менструального цикла. Антиандрогенный эффект прогестинов — следствие снижения активности 5 $\alpha$ -редуктазы, что приводит к уменьшению выработки 5 $\alpha$ -дегидротестостерона и увеличению синтеза секстероидсвязывающего глобулина печени.

Повышение концентрации ЛПНП объясняется повышением активности липопротеинлипазы гепатоцитов и энтероцитов, в результате чего происходит более быстрое разрушение липопротеидов высокой плотности. Воздействие на обмен липидов связано с андрогенным эффектом некоторых прогестеронов (синтетические, производные тестостерона). Влияние прогестеронов на углеводный обмен обусловлено прямым воздействием на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и одновременным блокированием эффектов инсулина в мышечной ткани, что

вызывает периферическую ИР. Эстрогены изолированно оказывают антигиперхолестеринемическое и гепатопротективное действие благодаря уменьшению выраженности системного воспаления и оксидативного стресса. Однако имеются данные о репрессировании 7 $\alpha$ -гидроксилазы, участвующей в синтезе желчных кислот. Формирование ЖКБ при применении КОК и изолированных прогестинов, вероятно, может быть обусловлено развитием первичной и вторичной ИР, гиперинсулинемии, холестаза и повышением сатурации липидов желчи.

Физиологические периоды беременности и лактации сопровождаются развитием ИР в результате комплекса гормональных сдвигов в зависимости от срока гестации. Во время беременности активное потребление аминокислот плодом приводит к развитию недостаточности субстратов для гликолиза, что обеспечивает трансплацентарный перенос глюкозы. Далее в организме матери активизируется липолиз, что частично стимулируется гормонами плода [8, 13]. Повышенный уровень триглицеридов и свободных жирных кислот в крови матери

вызывает нарушение инсулинозависимого потребления глюкозы клетками и увеличение синтеза и отделения холестерина с желчью. Повышение концентрации гестагенов, особенно в последние месяцы гестации, дополнительно стимулирует гиперинсулинемию, что в сочетании гиперлипидемией обеспечивает необходимые условия для нуклеации, особенно у лиц с имевшимися ранее метаболическими нарушениями.

## Выводы

1. Формирование ЖКБ у молодых пациенток сопряжено с эскалацией метаболических расстройств на фоне присоединения состояний, сопровождающихся развитием ИР.

2. Высокий риск развития ЖКБ может наблюдаться у пациенток с отягощенным метаболическими расстройствами анамнезом при наложении второго состояния, сопровождающегося ИР, у пациенток с неотягощенным анамнезом на фоне суммирования эффектов от трех состояний, сопровождающихся ИР.

## Список литературы

1. Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Применение комбинированных оральных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 3–5.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет второго типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1032 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Инсулинорезистентность: ее роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и возможности коррекции // Лечащий врач. – 2005. – № 5 (электронная версия).
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. – 2010. – № 11 (электронная версия).
5. Бокова Т.А., Урсова Н.И. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. – 2011. – № 1. – С. 55–58.
6. Галимова С.И. Лекарственные поражения печени // Трансплантология. – 2011. – № 1. – С. 13–22.

7. Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И. Ожирение и гипотиреоз // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 2. – С. 54–58.
8. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Генетика сахарного диабета у детей и подростков: Пособие для врачей. – М., 2003. – С. 15–21, 50–72.
9. Иванова Е.В. Оптимизация ведения беременных с билиарным сладжем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2011.
10. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – М.: Издат. дом «М-Вест», 2002. – С. 193–205, 430–440, 461–479.
11. Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. – М.: МИА, 2000. – 585 с.
12. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения // Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – С. 7–118.
13. Фадеева М.И., Савельева Л.В. Вторичное ожирение // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 1. – С. 42–47.
14. Шибанова Е.И. Клинико-иммуно-

гические аспекты инсулинорезистентности во время беременности // АГ-инфо. – 2012. – № 4. – С. 20–27.

15. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания печени: Руководство: Пер. с англ. / Под ред. В.Т. Ивашкина, Е.А. Климовой, И.Г. Никитина, Е.Н. Широковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 25–46, 131–170.

16. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 36–39

17. Ярмолинская М.И., Савина В.А., Кветной И.М., Клещев М. А. Овариальная ароматаза P450 при синдроме поликистозных яичников // Мед. академ. журн. – 2012. – Том. 12, вып. 1. – С. 47–53.

18. Biddinger S.B., Haas J.T. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones // Nat. Med. – 2008. – Vol. 14. – P. 778–782.

19. Chang Y., Sung E., Ryu S. et al. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men // J. Korean. Med. Sci. – 2008. – Vol. 28. – P. 935–947.

20. Everhart J.E., Ruhl C.E. et al. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease // *Hepatology*. – 2000. – N31. – P. 299–303.
21. Huang S.M., Yao C.C., Pan H., Hsiao K.M., Yu J.K., Lai T.J., Huang S.D. et al. Pathophysiological significance of gallbladder volume changes in gallstone diseases // *Wld J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 34. – P. 4341–4347.
22. Vyakaranam S., Vanaparthy S. et al. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism // *Int. J. Health Sci. Res.* – 2014. – Vol.4, N 9. – P. 147–153.
23. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications // *Endocr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, N 6. – P. 981–1030.
24. Mazaheri et al. Insulin resistance in hypothyroid patients under levothyroxine therapy: a comparison between those with and without thyroid autoimmunity // *J. Diabet. Metab. Dis.* – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 103–110.
25. Hossein Ajdarkosh, Mohammad Reza Khansari, Masoud Reza Sohrabi et al. Thyroid Dysfunction and Choleduocholithiasis // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2013. – Vol. 7, N 5(3). – P. 141–145.
26. Johanna Laukkarinen, Juhani Sand, Isto Nordback. The Underlying Mechanisms: How Hypothyroidism Affects the Formation of Common Bile Duct Stones // Hindawi Publishing Corporation. 2012. Article ID 102825
27. Mazaheri et al. Insulin resistance in hypothyroid patients under Levothyroxine therapy: a comparison between those with and without thyroid autoimmunity // *J. Diab. Metab. Dis.* – 2014. – № 13. – 103.
28. Moreno-Carranza Bibiana, Maite Goya-Arce, Claudia Vega et al. Prolactin promotes normal liver growth, survival, and regeneration in rodents: effects on hepatic IL-6, suppressor of cytokine signaling-3, and angiogenesis // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2013. – Vol. 305, N7, R720-R726 DOI: 10.1152/ajpregu.00282.2013
29. Simon-Holtorf J.I., Mönig H., Klomp H.J., Reinecke-Lüthge A., Fölsch U.R., Kloehn S. Expression and distribution of prolactin receptor in normal, fibrotic, and cirrhotic human liver // *Exp. Clin. Endocr. Diabet.* – 2006. – Vol. 10, N 114. – P. 584–589.
30. Shulman G.L., Rothman D.L., Shulman R.G., Brindle K. NMR Studies of Glucose Disposal in Normal and Non-Insulin-Dependent Diabetic Humans [and Discussion] // *Philosophical Transactions A.* – 1990. – Vol. 333, N 1632. – P. 525–529.

WWW.M-VESTI.RU

# Лечение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Все ли вопросы решены?

Е.Ю. Еремина, С.И. Зверева, Д.Е. Рязанцева, Е.А. Рябова

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

---

**Еремина Елена Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Контактная информация: eeu61@mail.ru

---

**Цель сообщения.** Представить современные данные о распространенности, основных механизмах развития, классификации и особенностях клинической симптоматики *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

**Основные положения.** Проанализированы эффективность антисекреторной терапии различных вариантов заболевания и причины неэффективности лечения больных с этой патологией. Показана роль кинетических нарушений и особенностей состава рефлюктата, в частности присутствия в нем дуоденального содержимого, в недостаточной эффективности лечения пациентов с ГЭРБ. Обоснована необходимость добавления к антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы прокинетиков и препаратов урсодезоксихолевой кислоты для коррекции данных патогенетических механизмов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, лечение, причины неэффективности терапии, билиарный рефлюкс, кинетические расстройства органов эзофагогастро-дуоденальной системы.

## Gastroesophageal reflux disease treatment. Are all the issues solved?

E.Yu. Eremina, S.I. Zvereva, D.Ye. Ryazantseva, E.A. Ryabova

**The aim of review.** The article gives current data on the gastroesophageal reflux disease prevalence, major pathogenic mechanisms, classification and the clinical symptoms characteristics.

**Summary.** It investigates the antisecretory treatment for the disease variations and the causes of ineffective therapy. The article also shows the role of kinetic abnormality and the esophageal fluid structure including presence of duodenal juice in the ineffective treatment. The paper substantiates necessity to add promotility agents and the ursodeoxycholic acid drugs to the proton pump inhibitor antisecretory treatment in order to manage mentioned pathogenetic mechanisms.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, treatment, causes of ineffective treatment, bile reflux, kinetic disorder of the esophagogastroduodenal area.



**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)** — одно из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварительной системы в мире. В Европе и США ее диагностируют у 10–40% взрослого населения [12]. В России, по данным многоцентрового исследования МЭГРЕ [2, 4], изжога, являющаяся основным симптомом ГЭРБ, наблюдается у 47,5% населения, у 13,3% — с диагностически значимой для ГЭРБ частотой.

ГЭРБ характеризуется как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны, со спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки, что может приводить к повреждению дистального отдела пищевода и развитию эрозивно-язвенных, катаральных поражений и/или функциональных нарушений [9]. Основные факторы, способствующие развитию ГЭРБ, — повреждающее действие рефлюктата (кислого, щелочного, смешанного, содержащего компоненты дуоденального содержимого), снижение функции антирефлюксного барьера и клиренса пищевода, а также его гиперсенситивность.

В снижении клиренса и функции антирефлюксного барьера пище-

вода имеют значение такие факторы, как угнетение перистальтики и тонуса пищевода, снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере и увеличение числа эпизодов его спонтанного расслабления [10]. Развитию гастроэзофагеального рефлюкса способствует повышение внутрибрюшного давления, наблюдаемое при абдоминальном ожирении, метеоризме, запоре, дуоденостазе, переизбытке и беременности. Обсуждается патогенетическая роль в развитии ГЭРБ так называемого «кислотного кармана», который представляет собой слой кислоты, образующийся после еды на поверхности содержимого желудка в области гастроэзофагеального соединения [14].

Современная классификация ГЭРБ представлена в рекомендациях Монреальского консенсуса 2006 г. [28]. Диагностически значимыми для ГЭРБ критериями считают характерные симптомы (изжога, регургитация, некардиальные ретростернальные боли), изменения слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопического исследования, признаки рефлюкса содержимого желудка по данным инструментальных исследований при условии наличия типичных и/или атипичных симптомов ГЭРБ либо ее осложнений. В Монреальской классификации нашло отражение не только подразделение проявлений ГЭРБ на пищеводные и вне-

пищеводные, но и степень взаимосвязи ассоциированных состояний и ГЭРБ (рис. 1).

Наиболее часто наблюдающиеся внепищеводные проявления ГЭРБ — патологические состояния органов дыхания. Согласно результатам исследования, ранее проведенного нами [2] в рамках многоцентрового исследования МЭГРЕ [4], распространенность заболеваний дыхательных путей (хронический бронхит, бронхиальная астма, хронический ларингит, хронический фарингит, другие заболевания ЛОР-органов) была более высокой в группе респондентов, отнесенных к категории «пациенты с ГЭРБ» («ГЭРБ+»), чем в группе респондентов, не соответствовавших критериям ГЭРБ («ГЭРБ-»), причем по частоте выявления хронического бронхита и бронхиальной астмы различия имели статистически достоверный характер (рис. 2).

В проведенном исследовании также установлена более высокая, чем предполагали ранее, частота выявления сопутствующих симптомов *функциональной диспепсии* (ФД), обусловленных нарушением кинетических свойств верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), в группе пациентов с ГЭРБ по сравнению с пациентами, не соответствовавшими критериям ГЭРБ (рис. 3). Симптомы ФД (тяжесть в эпигастральной области после

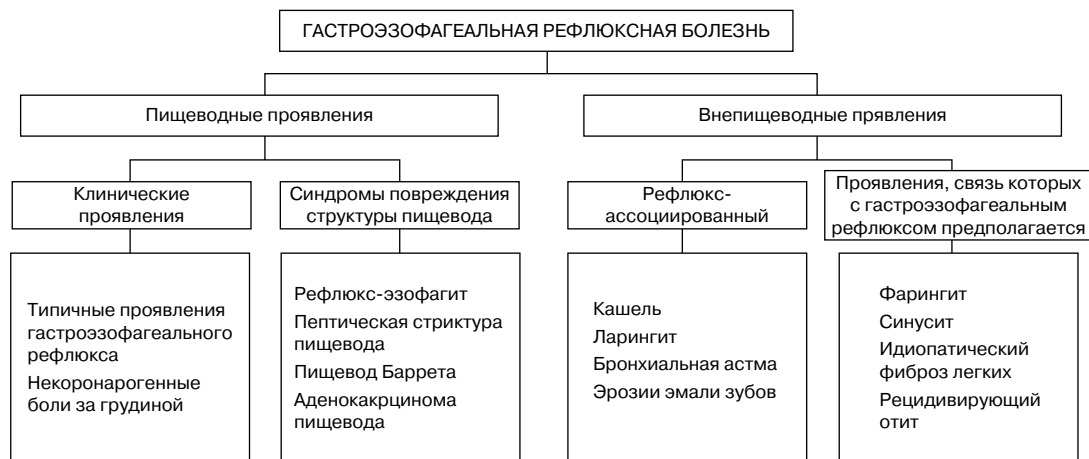


Рис. 1. Монреальская классификация ГЭРБ.

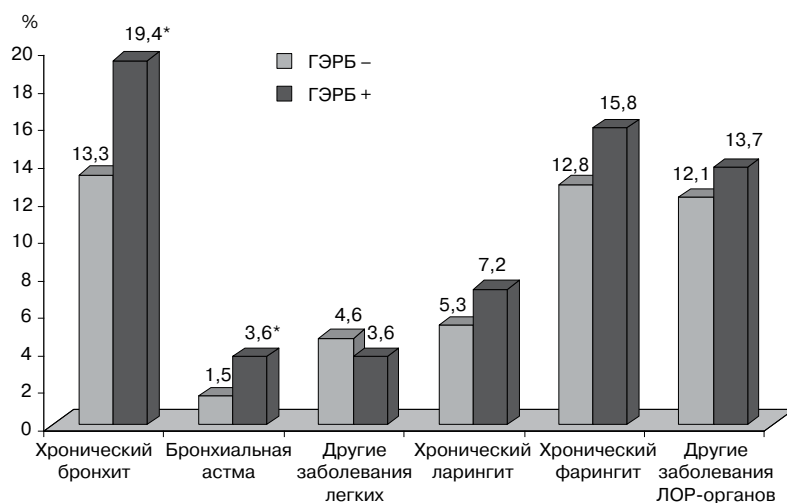


Рис. 2. Распространенность заболеваний дыхательных путей среди респондентов (результаты исследования МЭГРЕ по г. Саранску).  
\*  $p < 0,05$ .

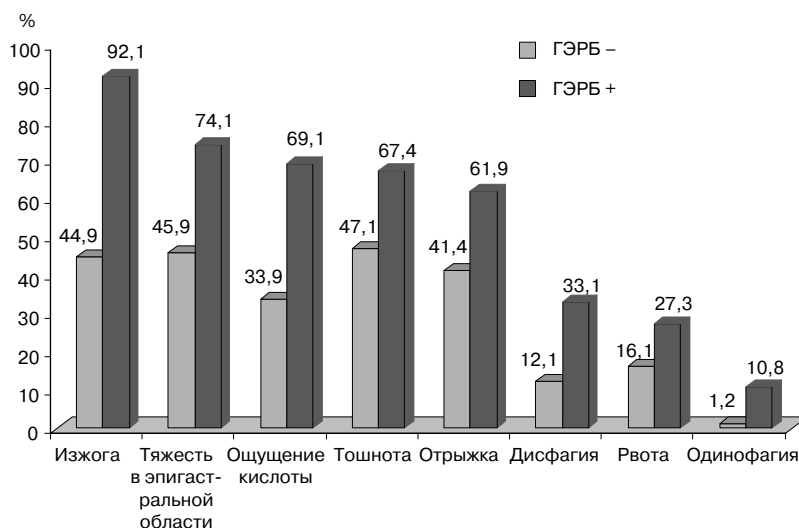


Рис. 3. Распространенность симптомов диспепсии у респондентов в зависимости от наличия (ГЭРБ +) или отсутствия (ГЭРБ -) опросных критериев ГЭРБ (результаты исследования МЭГРЕ по г. Саранску).  
\*  $p < 0,05$ .

еды, отрыжка и др.) наблюдались у 69% респондентов с симптоматикой ГЭРБ и у 42% респондентов, не соответствовавших полностью критериям ГЭРБ. Согласно результатам анкетирования, у 54% респондентов отмечались заболевания органов желчевыделительной системы, в том числе у 72% в группе «ГЭРБ+» и у 34% в группе «ГЭРБ-». Достоверно больше пациентов «ГЭРБ+» было среди больных, перенесших холецистэктомию.

На сегодняшний день не вызывает сомнения широкое распространение полиморбидности среди

пациентов различных категорий, в том числе среди пациентов с ГЭРБ. Следовательно, при выработке тактики медикаментозной терапии необходимо учитывать не только клинко-эндоскопические особенности заболевания, но и, что не менее важно, наличие сопутствующих патологических состояний. Особое значение придается высокой частоте сочетания ГЭРБ с функциональными заболеваниями органов пищеварительной системы — ФД, дисфункциями органов желчевыделительной системы, синдромом раздраженного кишеч-

ника и др. Эти патологические процессы могут протекать в организме больного одновременно или периодически сменять друг друга в разных сочетаниях. В качестве примера приведем историю болезни.

Больная Ч., 1984 года рождения. При первичном обращении в 2003 г. пациентка предъявляла жалобы на ежедневно возникающую изжогу в среднем до 5 раз в день, вздутие живота, тяжесть и чувство переполнения в эпигастральной области после еды, запор. По результатам исследования, включавшего эзофагогастро-дуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, суточное пищеводно-желудочное рН-мониторирование, хелик-тест и др., был установлен диагноз: эндоскопически негативная ГЭРБ; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; дисфункция органов желчевыделительной системы по типу гипомоторной дискинезии желчного пузыря и гипертонуса сфинктера Одди; синдром раздраженного кишечника (вариант с запором); нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. Проведено длительное этапное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), антацидами, прокинетики, урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), препаратами, нормализующими функцию кишечника и желчевыводящих путей, синбиотиками. В начальном периоде наблюдения у пациентки преобладали симптомы ГЭРБ, которые удалось купировать на фоне проводимой терапии лишь спустя 5 мес. После прекращения антисекреторной терапии изжога не возобновлялась. В последующем периоды ухудшения состояния проявлялись либо симптомами билиарной дисфункции, либо синдромом раздраженного кишечника.

В 2008 г. у пациентки наступила беременность, осложнившаяся ранним токсикозом. После стихания явлений токсикоза, начиная со II триместра, стала часто возникать изжога (временами наблюдалась постоянно), не купируемая

Пищевод			
Анализируемые параметры	Всего	Стоя	Лежа
Максимальное значение рН	9,4	9,4	8,6
Минимальное значение рН	1,1	1,1	2,4
Среднее значение рН (индекс агрессии)	6,5	6,4	6,6
Время с рН в диапазоне от 4,0 до 7,0	16:44:32	08:24:58	08:19:34
% времени с рН в диапазоне от 4,0 до 7,0	69,8	70,1	69,4
Время с рН <4,0	00:52:46	00:44:06	00:08:40
% времени с рН <4,0	3,7	6,1	1,2
Количество ГЭР	49	42	7
Количество эпизодов ГЭР длительностью >05:00	1	0	1
Наиболее длительный ГЭР	00:05:11	00:04:35	00:05:11
Пищеводный клиренс	00:00:20	00:00:21	00:00:16
Индекс рефлюкса	0,04	0,06	0,01
Рефлюкс-индекс	6,00	9,50	2,50
Время с рН >8,0	01:16:44	00:38:49	00:37:55
% времени с рН >8,0	5,3	5,4	5,3
Количество ЩР	24	19	5
Количество эпизодов ЩР длительностью >5,0	4	3	1
Наиболее длительный ЩР	00:29:03	00:14:29	00:29:03
Индекс соотношения пищевод/кардия	1,86	2,44	1,57
Индекс кислотности	0,62	—	—

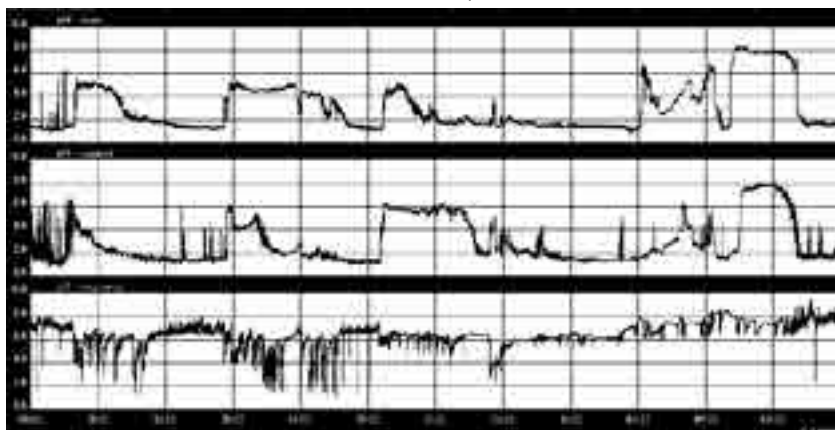
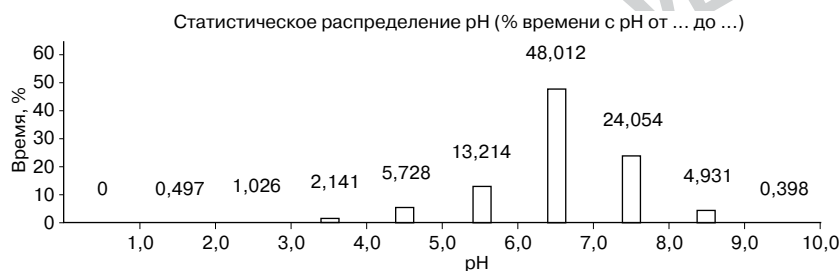


Рис. 4. Результаты pH-метрии пищевода больного Ю., 32 лет. ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс; ЩР — щелочной рефлюкс.

антацидами, а позднее — запор. Пациентке были назначены пантопразол по 40 мг/сут в сочетании с антацидом и лактулоза. На фоне

лечения интенсивность и частота возникновения изжоги уменьшились к 15-му дню, в связи с чем дозу пантопразола начали постепенно

уменьшать, а затем препарат отменили. Регулярный ежедневный стул был достигнут к 21-му дню лечения, но пациентка продолжала принимать лактулозу в поддерживающей дозе через день вплоть до родов и в раннем послеродовом периоде. Роды прошли благополучно, родился здоровый мальчик. После родов состояние пациентки удовлетворительное. Частота рецидивов симптомов имеющихся заболеваний значительно снизилась, выраженность и длительность их уменьшились. Медикаментозную терапию проводили в режиме «по требованию». Ежегодно проводимые обследования не выявили органических изменений в органах пищеварительной системы. Наблюдение за пациенткой продолжается.

На начальном этапе изучения ГЭРБ существовали две концепции ее медикаментозной терапии: «step up» и «step down». В последующем было установлено, что для заживления эрозий слизистой оболочки пищевода и купирования клинических симптомов необходимо поддержание внутрипищеводного рН более 4,0 в течение большей части суток. ГЭРБ была отнесена к кислотозависимым заболеваниям, и основными в ее лечении признаны антисекреторные средства, конкретно — ИПП [9]. При этом установление диагноза ГЭРБ на основании типичных симптомов (изжога и регургитация) признано достаточным основанием для проведения медикаментозной терапии [14, 17]. ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартной или удвоенной дозе используют при проведении основного курса лечения и в качестве поддерживающей терапии. Продолжительность основного курса лечения больных с ГЭРБ составляет не менее 4 нед, а при эрозивной форме — не менее 8 нед [9, 14]. При тяжелом рефлюкс-эзофагите (степени С и D по Лос-Анджелесской классификации 1994 г.) лечение проводят в течение не менее 12 нед [13]. Критерием эффективности лечения

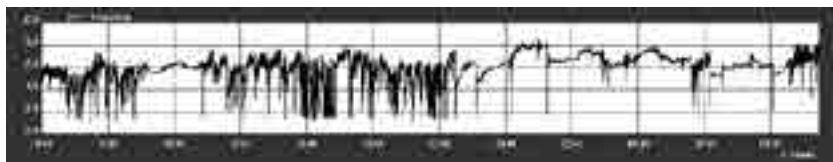


Рис. 5. pH-метрия пищевода: фрагмент с кислыми рефлюксами.

считают стойкое устранение симптомов заболевания и/или полное заживление эрозий.

Все ИПП продемонстрировали эффективность в лечении больных с ГЭРБ, поэтому выбор конкретного препарата из группы ИПП должен основываться на клинической важности небольших различий между ними [14]. В частности, пантопризол целесообразно назначать больным, одновременно принимающим несколько препаратов (особенно это касается таких препаратов, как клопидогрел и варфарин), а также пациентам с заболеваниями печени. Эзомепразол более эффективен при тяжелых эрозивно-язвенных поражениях пищевода, связанных с ГЭРБ. При необходимости достижения более быстрого антисекреторного эффекта препаратами выбора могут быть рабепразол или омепразол в сочетании с гидрокарбонатом натрия.

ИПП в стандартных (омепразол 20 мг/сут, лансопризол 30 мг/сут, пантопризол 40 мг/сут, рабепразол 20 мг/сут, эзомепразол 40 мг/сут) или удвоенных дозах чаще всего принимают в два приема — утром и вечером. Это обеспечивает более устойчивое антисекреторное действие в течение суток и, что особенно важно, в ночное время [18]. Для обеспечения максимального фармакодинамического эффекта все ИПП необходимо принимать за 30 мин до еды, поскольку они подавляют лишь активированные пищей протонные помпы, встроенные в мембрану секреторного канальца париетальной клетки [23].

Поддерживающая терапия может быть постоянной (ИПП в половинной дозе или блокатор  $H_2$ -рецепторов гистамина в полной или половинной дозе), периодической (ИПП в стандартных дозах

курсами по 2–4 нед) или терапией в режиме «по требованию» (краткосрочная терапия при возникновении симптомов ГЭРБ) [17].

При лечении некоторых больных с ГЭРБ (по разным данным, у 10–40%) антисекреторная монотерапия оказывается недостаточно эффективной [3, 7, 10, 11]. Рассматривают три основные группы причин неэффективности медикаментозной терапии ГЭРБ с помощью ИПП [10]:

- слабая приверженность больных назначенной медикаментозной терапии (несоблюдение сроков лечения, доз препарата, времени приема относительно еды) и невыполнение рекомендаций по модификации образа жизни;

- индивидуальные особенности пациента, в частности «быстрые метаболизаторы» ИПП, специфическая потеря чувствительности протонных помп к ИПП, первичная омепразоловая резистентность, «ночной кислотный прорыв», генетический полиморфизм ферментов системы цитохрома P450, осуществляющих метаболизм ИПП, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и «кислотного кармана», инфекция *Helicobacter pylori*, замедленное опорожнение желудка и др.;

- диагностические проблемы, связанные с недостаточным учетом сопутствующих заболеваний, требующих медикаментозной коррекции, синдромом «функционального перекреста», гиперсенситивным пищеводом, синдромом Золлингера–Эллисона, эозинфильным эзофагитом, функциональной изжогой, особенностями рефлюкса (слабокислотный, смешанный, щелочной, или желчный, нарушение клиренса рефлюктата).

Среди наиболее часто выявляемых причин неэффективности тера-

пии ИПП при лечении пациентов с ГЭРБ — недоучет роли высокой распространенности комбинированных нарушений моторно-эвакуаторной функции органов эзофагогастроудоденальной и желчевыделительной систем, а также присутствия в рефлюктате дуоденального содержимого [3]. Восполнить пробел в диагностике этих нарушений могут внутрипищеводная pH-импедансометрия, пищеводная манометрия и билиметрия, однако по ряду объективных и субъективных причин эти методики пока не получили широкого распространения в клинической практике.

Более доступной методикой является суточное мониторирование внутрипищеводного pH, проводимое одновременно с мониторированием pH в теле и кардиальном отделе желудка (рис. 4, 5). Критерием щелочного рефлюкса, предложенным С.А. Pellegrini (1978), служит регистрация эпизодов повышения pH в пищеводе (более 7,0) по данным суточной pH-метрии. В более поздних работах [8] таким критерием предложено считать значение внутрипищеводного pH более 8,0. При этом в отличие от кислых рефлюксов все щелочные рефлюксы считают патологическими независимо от их суммарной продолжительности за период исследования.

Характер пищеводного рефлюкса оказывает существенное влияние на клиническое течение ГЭРБ, тяжесть повреждения слизистой оболочки пищевода и эффективность лечения больных. Присутствие в рефлюктате компонентов желчи (щелочной или смешанный рефлюкс) ассоциируется с более часто выявляемыми и выраженными симптомами ФД, ощущением горечи во рту, персистенцией типичных и особенно атипичных симптомов ГЭРБ, в том числе на фоне антисекреторной терапии. Этот тип рефлюкса наиболее характерен для пациентов с сопутствующей патологией органов желчевыделительной системы, перенесших операцию на желуд-

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд	Тетасерод
Давление нижнего пищеводного сфинктера	+	0	++	0
Перистальтика пищевода	?	0	+	0
Гастроэзофагеальный рефлюкс	+	0	+	0
Эвакуация жидкой пищи из желудка	+	+	++	+/-
Эвакуация твердой пищи из желудка	+	+	++	+/-
Сократимость антрального отдела желудка	+	+	++	+/-
Опорожнение желчного пузыря	0	?	+	0
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	++	+
Увеличение тонкокишечного транзита натощак	+	?	?	+
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+	++
Толстокишечный транзит	0	0	+	++

Рис. 6. Действие прокинетики на моторику ЖКТ [Holtmann G et al., 2006].

ке и желчевыводящих путях. Часто симптомы ГЭРБ появляются впервые или же выраженность их увеличивается после холецистэктомии, что обусловлено постхолецистэктомической дисфункцией сфинктера Одди. В этом случае у пациентов наряду с изжогой отмечаются регургитация, горечь во рту, отрыжка воздухом и горьким, тошнота, тяжесть в эпигастральной области после еды и другие симптомы ФД. Клиническим ориентиром присутствия в рефлюктате желчи считается горечь во рту, рассматриваемая, с одной стороны, как симптом дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, с другой — как следствие нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и желчевыводительной системы [1, 5, 20].

Антисекреторная терапия ГЭРБ, предотвращая влияние кислоты на слизистую оболочку пищевода, не устраняет нарушения моторно-эвакуаторной функции органов эзофагогастроэзофагеальной и желчевыводительной систем, а также гиперсенситивность пищевода и повреждающее действие других компонентов рефлюкса, прежде всего желчных кислот (ЖК). Агрессивные свойства рефлюктата в значительной степени зависят от внутрипищеводного pH. Установлено, что при pH от 2,0 до 4,0 агрессивные свойства проявляют пепсин, лизолецитин и конъюгированные ЖК [21]. При этом кислота и ЖК оказывают синергичное влияние на раз-

витие эзофагита. При pH более 7,0 повреждающее действие оказывают трипсин и неконъюгированные ЖК [21]. Следует учитывать, что на фоне антисекреторной терапии возрастает пул именно неконъюгированных ЖК, которые легче проникают в слизистую оболочку пищевода и оказывают более выраженное повреждающее действие при нейтральном и слабощелочном pH [21].

Исходя из представленных данных, становится понятно, что щелочной или смешанный рефлюкс способствует более частому развитию эрозивного варианта ГЭРБ, пищевода Баррета и снижает эффективность монотерапии ИПП [19, 21, 29]. Считают, что не кислотный рефлюкс является причиной неэффективности терапии ИПП у 15–62% больных с ГЭРБ [16].

Недостаточная эффективность лечения пациентов с ГЭРБ с помощью только антисекреторных и кислотонейтрализующих препаратов может быть обусловлена многообразными расстройствами моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и органов желчевыводительной системы, свойственными пациентам, у которых отмечаются симптомы ГЭРБ и «функционального перекреста»: нарушение очищения (клиренса) пищевода от агрессивных составляющих рефлюктата, увеличение продолжительности его негативного влияния на пищевод, увеличение числа преходящих расслабле-

ний нижнего пищеводного сфинктера, нарушение опорожнения желудка, дуоденостаз и др. [26]. Установлено, что ИПП могут ослаблять моторику желудка и замедлять его опорожнение [25].

Анализ причин недостаточной эффективности лечения пациентов с ГЭРБ позволяет уже сегодня патогенетически обоснованно модифицировать его с помощью препаратов, оказывающих влияние, с одной стороны, на кинетические свойства органов эзофагогастроэзофагеальной и желчевыводительной систем, с другой — на компоненты рефлюктата. Возможность повышения эффективности лечения больных с ГЭРБ связана с применением комбинированной терапии, в частности с использованием прокинетики и УДХК наряду с ИПП [22].

В исследованиях, проведенных D.N. Amarapurkar (2004), G. Holtmann и соавт. (2006), продемонстрировано, что наиболее широкий профиль прокинетики эффектов отмечается у итоприда гидрохлорида (рис. 6), который обладает двойным механизмом действия — антидофаминергическим и антиацетилхолинэстеразным. Увеличивая содержание ацетилхолина в гладкой мускулатуре ЖКТ посредством блокады дофаминовых рецепторов в межмышечных сплетениях и ингибирования ацетилхолинэстеразы, он усиливает перистальтику верхних отделов ЖКТ, повышает давление нижне-

го пищеводного сфинктера, предупреждает возникновение эпизодов его спонтанного расслабления после еды, активизирует моторику желудка и ускоряет процесс его опорожнения [24]. В отличие от «старых» прокинетиков (метоклопрамид, домперидон), итоприд метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой, а не ферментной системой печеночного цитохрома P450. Это позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при одновременном приеме медикаментов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450, в том числе ИПП, макролидов, азольных противогрибковых препаратов и др. [15].

Итоприд гидрохлорид (итомед) действует быстрее «старых» прокинетиков, и его можно без опасений применять длительными курсами (1 мес и более), например при лечении пациентов с внепищеводной симптоматикой. Итоприд принимают внутрь до еды по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки. Он хорошо сочетается с другими препаратами, используемыми при лечении ГЭРБ: антисекреторными средствами, антацидами, алгинатами, УДХК, более того, в отличие от «старых» прокинетиков его прокинетическое действие не изменяется под влиянием антисекреторных средств. Наконец, немаловажным свойством итоприда является отсутствие побочных эффектов, характерных для «старых» прокинетиков. Установлено, что он практически не оказывает влияния на уровень сывороточного гастрина, не обладает сродством к 5HT<sub>4</sub>-рецепторам, не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, не изменяет средний уровень пролактина в крови и безопасен для кардиологических пациентов [24, 27]. Учитывая факт триггерного влияния рефлюксов на возникновение коронарного ангиоспазма и аритмий, назначение итоприда при сочетании ишемической болез-

ни сердца и ГЭРБ представляется патогенетически обоснованным.

Компоненты желчи оказывают многоплановое повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка и пищевода. Растворимые ЖК, контактируя с их слизистой оболочкой, приводят к нарушению межклеточных контактов, увеличению проницаемости клеточных мембран и их разрушению. Под влиянием ЖК уменьшается толщина защитного слоя слизи. Попадание ЖК и лизолецитина на слизистую оболочку желудка сопровождается усилением обратной диффузии ионов водорода, высвобождения гистамина и гастрина, развитием кишечной метаплазии. В работе F. Banki и соавт. (2005) продемонстрирована роль рефлюкса желчи в развитии пищевода Баррета.

Возможность коррекции негативного влияния компонентов желчи на слизистую оболочку пищевода связана с применением УДХК, которая дает комбинированный эффект при лечении пациентов с ГЭРБ со смешанным и щелочным (желчным) рефлюксами. УДХК (урсосан) вызывает токсичные ЖК, вытесняя их из общего пула ЖК, способствует выведению этих ЖК в кишечник, одновременно блокируя их всасывание в нем. Благодаря этому, с одной стороны, улучшаются литогенные свойства желчи, с другой — частично купируются желчный дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы, что позволяет избежать негативного влияния ЖК на слизистую оболочку желудка и пищевода, в связи с чем применение урсосана считают патогенетически обоснованным при лечении рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита.

Основанием для включения урсосана в основной курс лечения пациентов с ГЭРБ являются возникновение ощущения горечи во рту, наличие сопутствующей патологии органов желчевыделительной системы (вне стадии обострения) или указание на перенесенную холецистэктомию, а также наличие симптомов ГЭРБ в сочетании

с результатами дополнительных исследований (обнаружение дуоденогастрального рефлюкса при эндоскопическом исследовании и/или признаков смешанного либо щелочного рефлюкса при суточной пищеводной pH-метрии).

Урсосан рекомендуют применять в схемах лечения рефлюксиндуцированного гастрита у больных, перенесших операции на желудке и желчном пузыре, а также при ассоциированных с дуоденогастральным рефлюксом геликобактерном гастрите, ФД и сочетании ее с ГЭРБ. Для повышения эффективности лечения больных с ГЭРБ имеют значение и другие позитивные свойства урсосана: способность повышать образование и выделение желчи, давать антихолестатический эффект, улучшать физико-химические и бактерицидные свойства желчи, уменьшать выраженность дисхолии и, что особенно важно, ограничивать выделение желчи в межпищеварительный период.

Для лечения ГЭРБ, ассоциированной с желчным рефлюксом, урсосан применяют по 5–10 мг/кг в сутки в 1–2 приема. Однократный прием (обычно 1 или 2 капсулы) рекомендуют в вечернее время перед сном. Более высокие дозы целесообразно делить на 2–3 приема. И.В. Маев и соавт. [6] рекомендуют прием урсосана для лечения пациентов с ГЭРБ 2 раза в день — перед завтраком и обедом. Длительность применения УДХК при ГЭРБ в каждом конкретном случае определяют индивидуально — от 2 нед до 6 мес. Эффективность урсосана синергично повышается при комбинации его с прокинетиком итомедом и ИПП, например препаратом омепразолом.

## Заключение

Анализ многочисленной отечественной и зарубежной литературы, а также собственный многолетний опыт свидетельствуют о высокой эффективности стандар-

тизированной антисекреторной терапии при лечении большинства больных с ГЭРБ. В случае отсутствия эффекта от адекватно проводимой медикаментозной терапии и выполнения рекомендуемых больным с ГЭРБ немедикаментозных мероприятий в каждом конкретном случае необходимо детальное исследование для уточнения

причин. При клинически значимом нарушении моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной системы, не корригируемом ИПП, особенно при сочетании ГЭРБ с ФД и дисфункциями органов желчевыделительной системы, в комплексную терапию нужно включить прокинетики, прежде всего итоприда гидрохлорид (курс про-

должительностью не менее 1 мес). Наличие у больных дуоденогастрального/дуоденогастроэзофагеального рефлюкса обуславливает необходимость применения УДХК. Оптимальная эффективность терапии в подобных случаях может быть достигнута при сочетании ИПП с итопридом и УДХК.

## Список литературы

1. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 1–5.
2. Зверева С.И. Распространенность и особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Республике Мордовия (по данным исследования «МЭГРЕ») // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 9. – С. 9–14.
3. Кайбышева В.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 4. – С. 4–10.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)» // Тер. арх. – 2011. – № 1. – С. 45–50.
5. Лапина Т.Л., Буеверов А.О. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2013. – № 3. – С. 18–24.
6. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С. 1–5.
7. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 68–72.
8. Раппопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифанов М.М. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медпрактика, 2005. – 208 с.
9. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение) // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 5. – С. 113–118.

10. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерол. и гепатол. – 2013. – № 2. – С. 2–9.
11. Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor. Era the changing face gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 7–13.
12. Dent J., El-Serag H.B., Walander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. A systematic review // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 710–716.
13. Edwards J., Lind T., Lundell L.T., Das R. Systematic review standard and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis – a mixed treatment comparison of randomised controlled trials // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 30. – P. 547–556.
14. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exist at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121(4). – P. 775–783.
15. 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(8). – P. 832–840.
16. Karamanlis G., Vanuytsel T., Sifrim D. et al. Yield of 24-h esophageal pH and biletec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 53. – P. 2387–2393.
17. Katz P. O. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
18. Katz P. O., Ginsberg G.G., Hoyle P.E. et al. Relationship between intragastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe erosive oesophagitis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 617–628.
19. Kunsch S., Neesse A., Schroder W. et al. Prospective evaluation of duodenogastric reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy // Digestion. – 2012. – Vol. 86. – P. 315–322.
20. Mabrut J.U., Colland J.M., Baulieux J. Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux // J. Chir. (Paris). – 2006. – Vol. 143(6). – P. 355–365.
21. Nehra D. Composition of the refluxate in Barrett esophagus. Vol. 1. – Paris: John Libbey Eurotext, 2003. – P. 18–21.
22. Richter J.E. Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis // Curr. Treat. Options. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 7. – P. 53–58.
23. Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al. The gastric H, K-ATPase as a drug target: past, present, and future // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41(Suppl. 2). – S. 226–242.
24. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 33(1). – P. 99–105.
25. Scarpignato C., Pelosini I., Contini S. What is the effect of acid suppression with proton pump inhibitors on esophageal and gastric motility? In: *Giuli R. et al., eds.* – Paris: John Libbey Eurotext, 2006. – P. 262–271.
26. Sifrim D., Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96(9). – P. 2529–2532.
27. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders // Curr. Opin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 8(6). – P. 690–696.
28. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101(8). – P. 1900–1920.
29. Xu X.R., Li Z.S., Zou D.W. et al. Role of duodenogastric reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms // Can. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20. – P. 91–94.

# Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности

И.В. Маев<sup>1</sup>, Т.С. Оганесян<sup>1</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>1,2</sup>, С.В. Черемушкин<sup>1,2</sup>, Т.В. Баркова<sup>2</sup>, Н.А. Кривобородова<sup>2</sup>, Н.В. Черемушкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

<sup>2</sup>Отделение гастроэнтерологии и паллиативной терапии НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги».

---

**Маев Игорь Вениаминович** — проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

---

**Цель исследования.** Оценить эффективность комбинированной терапии при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с применением препаратов спазмолитического действия и пищевых волокон (псиллиум, инулин), а также бутирата с таргетной доставкой в толстую кишку.

**Материал и методы.** В интервенционное проспективное исследование были включены 117 больных с СРК, соответствовавших критериям этого диагноза согласно Римскому консенсусу III пересмотра. Средний возраст пациентов 37,35±3,0 года. Исследование состояло из 3 исследовательских точек и двух этапов лечения—скрининг, 4–6 и 8–10 нед после включения. Всем пациентам был рекомендован прием одного из спазмолитиков в регламентируемых инструкцией дозах (пинаверий или гиосцин, или альверин, или тримебутин; допускалась смена препарата в течение исследования) и Мукофалька в индивидуально подобранной дозе в зависимости от исходной частоты дефекаций в течение 4–6 нед. В случае сохранения боли и чувства дискомфорта в животе, всем пациентам, начиная со второго визита, дополнительно к получаемой терапии назначали Закофальк в стандартном режиме—по 1 таблетке (250 мг бутирата и 250 мг инулина) 4 раза в день до еды. Проводили анализ ИТТ (*Intention-to-treat population*) и РР (*Per protocol population*).

**Результаты.** Ко второму визиту, через 4–6 нед от начала лечения, 77% пациентов отметили уменьшение выраженности или купирование боли. Среди больных с болью персистирующего характера при частичном эффекте или его отсутствии в случае дополнительного назначения Закофалька в течение 4 нед положительная динамика (купирование или уменьшение выраженности абдоминальной боли) зарегистрирована у 94,7% ( $p=0,05$  ИТТ;  $p=0,48$  РР).

**Выводы.** Применение пищевых волокон и спазмолитика позволило добиться купирования боли у 29% больных с СРК, а дополнительное введение в схему лечения комбинированного препарата, в состав которого входят бутират и инулин,—более чем у 60% пациентов, у которых получен недостаточный ответ на терапию спазмолитиками и пищевыми волокнами (псиллиумом).

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, боль, спазмолитик, пищевые волокна, псиллиум, инулин, бутират, комбинированная терапия.



## Combined therapy of irritable bowel syndrome: control of motility, intestinal transit and visceral hypersensitivity

I.V. Mayev, T.S. Oganessian, Yu.A. Kucheryavy, S.V. Cheremushkin,  
T.V. Barkova, N.A. Krivoborodova, N.V. Cheremushkina

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of combined therapy of *irritable bowel syndrome* (IBS) with application of spasmolytic agents and alimentary fibers (psyllium, inulin), as well as butyrate with targeted delivery to the large intestine.

**Material and methods.** Original interventional prospective trial included overall 117 patients with IBS, who conformed the Rome III consensus criteria. Mean age of patients was  $37,35 \pm 3,0$  years. The study had 3 investigation points and two treatment stages, i.e.: screening, 4–6 and 8–10 weeks after inclusion. Intake of one of spasmolytics in doses determined by the instruction leaflet (either pinaverium, hyoscine, alverine or trimebutine, with permitted change of drug during the study) combined to Mucofalk in individually adjusted dose in relation to baseline frequency of stool for 4–6 wks was recommended all patients. All patients with sustained pain and abdominal discomfort, at the second visit were prescribed to receive Zakofalk in standard mode of 1 tablet (250 mg of butyrate and 250 mg of inulin) qid prior to meals. ITT (*Intention-to-treat population*) and PP (*Per protocol population*) analysis was applied.

**Results.** At the second visit, in 4–6 wks after treatment onset, decrease or complete relief of pain was achieved in 77% of patients. In patients with persistent pain with incomplete or absence of response additional prescription of Zakofalk resulted in improvement (relief or decrease of abdominal pain) in 94,7% of cases ( $p=0,05$  ITT;  $p=0,48$  PP) within 4 weeks.

**Conclusions.** Application of alimentary fibers and antispasmodic provides relief of pain in 29% of patients with IBS, and additional treatment by combined drug containing butyrate and inulin allowed to achieve pain relief in over 60% of IBS patients with poor response to spasmolytics and alimentary fibers (psyllium).

**Key words:** irritable bowel syndrome, pain, spasmolytic, alimentary fibers, psyllium, inulin, butyrate, combined treatment.

### Введение

Функциональные заболевания кишечника в последние два десятилетия стали доминирующей патологией желудочно-кишечного тракта. Наиболее важное место среди них занял синдром раздраженного кишечника (СРК), симптомы которого регистрируют у 10–20% взрослого населения экономически развитых стран [3, 15]. Диагноз СРК базируется на соответствии проявлений заболевания клиническим диагностическим критериям (Римский консенсус III пересмотра, 2006 г.) и отсутствии симптомов тревоги (так называемые «красные флаги»). Важным в диагностике СРК является установление типа заболевания с учетом преобладающей формы нарушения функции кишечника и формы стула по Бристольской шкале, поскольку типирование СРК позволяет дифференцированно подойти к выбору

лекарственных средств и их дозировок [3]. Неполное соответствие критериям, наличие симптомов тревоги, отсутствие эффекта от проводимой стандартной терапии СРК является основанием для применения методов лабораторной и инструментальной диагностики с целью исключения колоректального рака, целиакии, лактазной и панкреатической недостаточности, диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, микроскопического и эозинфильного колита и других органических заболеваний органов пищеварения, способных протекать под «маской» СРК [3, 9, 12].

Лечение больных с СРК до сих пор остается трудной задачей, что объясняется многофакторностью и недостаточной изученностью патофизиологии СРК, отсутствием универсальных биологических и морфологических маркеров заболевания, а также вероятной

неоднородностью нозологической формы синдрома [3]. По мнению ведущего мирового эксперта в области СРК профессора D.A. Drossman, ранее (в 1998 г.) однозначно высказавшегося о биопсихосоциальной сути этого заболевания [8], СРК сегодня—это «совокупность кишечных симптомов с гетерогенными определяющими факторами» [15], под этим подразумевает не только полиэтиологичность синдрома, но и его потенциально неоднородную внутреннюю нозологическую структуру.

В связи со сложной патофизиологией и неоднородной патоморфологией СРК в большинстве случаев необходимо проведение комбинированной терапии, позволяющей взять под контроль нарушения моторики кишечника, транзита и кишечной функции, микробиоты, висцеральной гиперчувствительности и субклиническое воспаление слизистой оболочки.

Таблица 1. Примерный алгоритм ведения больных с СРК с использованием лекарственных средств, зарегистрированных в РФ\*, адаптированный для врачей общей практики [3]

СРК с преобладанием диареи
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Модификация образа жизни</li> <li>✓ Спазмолитик пролонгированного действия в стандартных дозах, курс 4–12 нед и более</li> <li>✓ Мукофальк по 2–3 пакетика в сутки, курс 8–12 нед и более</li> <li>✓ Закофальк по 3–4 таблетки в сутки, курс 4–8 нед, поддерживающая терапия 1–2 таблетки в сутки длительно</li> <li>✓ При недостаточной эффективности—трициклические антидепрессанты</li> </ul>
СРК с преобладанием запора
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Модификация образа жизни</li> <li>✓ Спазмолитик в стандартных дозах, курс 8–12 нед и более</li> <li>✓ Мукофальк по 2 пакетика 3 раза в сутки, курс 2–4 нед с последующим снижением дозы до минимально эффективной на длительное время</li> <li>✓ При недостаточной эффективности—полиэтиленгликоль по 1–2 пакетика в сутки, курс 4–8 нед с постепенным переходом на поддерживающую терапию Мукофальком</li> <li>✓ Стимулирующие слабительные и ректальные свечи с глицерином только по требованию</li> <li>✓ При недостаточной эффективности—селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</li> </ul>
СРК смешанный
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Модификация образа жизни</li> <li>✓ Спазмолитик в стандартных дозах, курс 8–12 нед и более</li> <li>✓ Регуляция стула пищевыми волокнами (псиллиум) в зависимости от преобладающего симптома</li> </ul>

\* Пробиотики не включены в схемы лечения, так как рандомизированные клинические исследования для подтверждения эффективности зарегистрированных в РФ пробиотиков при СРК не проводили.

К сожалению, эффективной универсальной схемы терапии СРК, подходящей всем больным, пока нет. Согласно рекомендациям Римского консенсуса III пересмотра, лекарственную терапию необходимо назначать с учетом типа СРК [1], но уже в этом консенсусе четко прослеживалась рекомендация проводить комбинированную терапию, включающую препараты для купирования абдоминальной боли и средства, нормализующие функции кишечника. Однако до сих пор никаких тактических алгоритмов ведения больных с СРК с доказанной эффективностью не опубликовано, за исключением алгоритма ведения больных с абдоминальной болью, в котором определенное место отведено и врачебной тактике при лечении больных с СРК [2].

Нами разработан и внедрен в рутинную практику эмпирический алгоритм ведения пациентов с СРК, основанный на научных данных, собственном многолетнем опыте, данных о доступности лекарственных средств в Российской Федерации (табл. 1) [3]. Мы не выделяли в качестве препарата выбора конкретный спазмолитик с про-

лонгированным действием в связи с наличием данных Кохрейновского систематического обзора метаанализов (за 12 лет, опубликован в 2011 г.), посвященного оценке эффективности разных спазмолитиков и плацебо [14]. Согласно заключению авторов этой работы, доказательства эффективности спазмолитиков с пролонгированным действием при лечении СРК существуют, а наиболее эффективными лекарственными агентами для купирования боли (из доступных на территории РФ) следует признать пинаверий и тримебутин [14]. Кроме того, в отдельных метаанализах доказаны преимущества альверина цитрата и пинаверия, особенно в комбинации с симетиконом [13], а также гиосцина [10]. Это позволило нам рассматривать все 4 доступных на фармацевтическом рынке в РФ препарата в качестве эффективных для устранения боли у пациентов с СРК.

Результаты некоторых рандомизированных исследований и метаанализов [6, 7, 10] свидетельствуют об эффективности псиллиума при СРК (улучшение выделительной функции кишечника и общего

самочувствия), что позволяет именно эти пищевые волокна рассматривать в качестве средства первой линии при лечении пациентов с СРК в комбинации с препаратом спазмолитического действия. Уникальность псиллиума заключается в том, что при использовании в низких дозах он дает закрепляющий эффект, а в высоких—ослабляющий, что в сочетании с пребиотическим и сорбирующими свойствами позволяет не только увеличить частоту дефекаций, но и корректировать дисбиоз [3].

В последнее время появляется все больше данных [4, 5] о применении бутирата в лечении СРК с целью снижения висцеральной гиперчувствительности и уменьшения выраженности боли и дискомфорта. На территории РФ зарегистрирован препарат «Закофальк», содержащий 250 мг бутирата с таргетной доставкой в толстую кишку путем использования специальной технологии замедленного высвобождения (мультиматриксная основа), а также 250 мг инулина—водорастворимого пищевого волокна, подвергающегося бактериальному гидролизу толстокишечной

микрофлорой с высвобождением дополнительного количества бутирата [3]. Исходно Закофальк рассматривали как препарат второй линии ввиду недостаточного опыта применения и скудости данных, полученных в клинических исследованиях, и, как правило, назначали при недостаточной эффективности стандартной терапии спазмолитиками и псиллиумом. Однако, апробировав препарат на небольшой выборке пациентов, мы получили дополнительный эффект—уменьшение выраженности боли, редукции диареи и метеоризма у больных с СРК с преобладанием диареи [3], что и позволило включить его в разработанный нами алгоритм, представленный в табл. 1.

Опубликованные не так давно результаты исследования, проведенного с целью оценки эффективности бутирата в контроле абдоминальной боли у больных с СРК независимо от его типа [5], а также выход Европейского патента «Применение бутирата как лекарственного средства для снижения висцеральной гиперчувствительности» [1] позволяют нам предположить, что применение комбинации бутирата и инулина логично использовать уже на старте лечения больных с СРК, не дожидаясь ответа на первичное назначение спазмолитика пролонгированного действия и псиллиума. С целью получения доказательств правильности этой концепции и было ини-

цировано данное интервенционное исследование.

### Материал и методы исследования

Проведено интервенционное проспективное исследование с участием пациентов, обратившихся за помощью в ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (директор клиники—проф. М.Р. Калинин), удовлетворяющих Римским критериям диагноза СРК [1].

#### Критерии включения в исследование

- Наличие критериев диагноза СРК согласно Римскому консенсусу III пересмотра (Рим-III).
- Фиброколоноскопия, проведенная в сроки не более 1 года от начала терапии.

В исследование включали пациентов, соответствующих всем критериям включения.

#### Критерии невключения в исследование

- Наличие симптомов тревоги («красных флагов», Рим-III).
- Необходимость приема психотропных средств в период лечения.
- Наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии.
- Состояние после резекции желудка или гастрэктомии.
- Другие причины хронической диареи (глютеновая энтеропатия, лактазная недостаточность, воспа-

лительные заболевания кишечника и др.).

- Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая и/или почечная недостаточность, сахарный диабет и др.).

- Опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе.

#### Критерии исключения из исследования

- Прием нерекомендованных и неразрешенных препаратов (психотропные средства, анальгетики, антибактериальные препараты, месалазин, комбинация спазмолитиков, прокинетики).

- Отсутствие посещения врача в рекомендованные сроки или произвольная отмена назначенной терапии.

- Возникновение значимых нежелательных явлений, обуславливающих необходимость отмены терапии врачом.

В исследование не включали/исключали пациентов, имеющих любой из приведенных выше критериев невключения/исключения.

Простой дизайн исследования включал 3 визита (рис. 1). Во время первого визита оценивали соответствие критериям включения и невключения. Далее всем пациентам рекомендовали прием одного из спазмолитиков в регламентированных инструкцией дозах (пинаве-

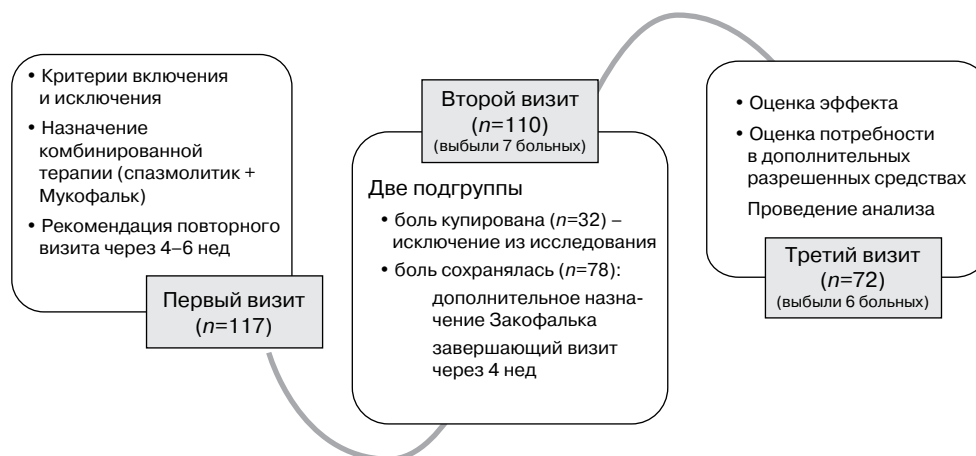


Рис. 1. Дизайн интервенционного исследования.

рий 200 мг/сут, гиосцин 60 мг/сут, альверин 120 мг/сут, тримебутин 600 мг/сут; в течение исследования допускалась смена препарата) и Мукофалька в индивидуально подобранной дозе в течение 4–6 нед. Дозу выбирал непосредственно пациент после стандартной рекомендации врача: 1–3 пакетика Мукофалька рекомендовали пациентам с СРК с преобладанием диареи, 4–6 пакетиков—при СРК с запором.

Допустимым считали дополнительный прием пациентами лекарственных средств, которые могли оказать влияние на основные изучаемые клинические проявления заболевания (боль, метеоризм, диарея, запор), если их использовали в дозах, регламентируемых инструкциями по применению этих препаратов:

- антидиарейные средства (диосмектит, лоперамид)
- стимулирующие слабительные и ректальные свечи с глицерином или бисакодиллом (по требованию).

Далее рекомендовали второй визит через 4–6 недель, во время которого оценивали эффект лечения. Всем пациентам, у которых сохранялись боль и дискомфорт в животе, начиная со второго визита, дополнительно к спазмолитику и Мукофальку, рекомендовали Закофальк в стандартном режиме—по 1 таблетке, содержащей 250 мг бутирата и 250 мг инулина, 4 раза в день до еды. В ходе третьего визита, через 8–10 нед от начала терапии, проводили оценку результатов лечения бутиратом. За время наблюдения из исследования по разным причинам были исключены 13 больных (7 по результатам второго визита, 6—третьего). После второго визита сформировалась подгруппа пациентов, у которых сохранялась боль ( $n=72$ ). Больные с СРК, у которых боль была купирована к моменту второго визита (минимум 7 последовательных дней без боли), исключали из последующего анализа (всего 32 пациента).

Проведен анализ ИТТ (*Intention-to-treat population*—«популяция

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от типа СРК

Тип СРК	Число больных, абс. (%)
Синдром раздраженного кишечника с диареей	37 (31,6)
Синдром раздраженного кишечника с запором	29 (24,7)
Синдром раздраженного кишечника смешанный	51 (43,6)

Таблица 3. Эффективность комбинированной терапии спазмолитиком и Мукофальком у больных с СРК через 4–6 нед лечения

Симптом / анализ динамики	Динамика в период между первым и вторым визитами (4–6 нед); $n\pm\%$		
	купирование	улучшение	нет эффекта
Боль ( $n=110$ , исходно 117)	32	53	25
ИТТ, %	27	45	21
РР, %	29	48	23
Метеоризм ( $n=110$ , исходно 117)	10	65	35
ИТТ, %	9	56	30
РР, %	9	59	32
Нарушения стула ( $n=110$ , исходно 117)	86	20	4
ИТТ, %	74	17	3
РР, %	78	18	4

в соответствии с назначенным вмешательством», т.е. среди всех включенных) и РР (*Per protocol population*—«популяция в соответствии с протоколом», т.е. среди всех завершивших исследование без нарушений). Динамику симптомов оценивали по упрощенной схеме: купирование симптома, улучшение, нет улучшения.

### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно дизайну исследования, после реализации критериев включения и невключения в исследование были включены 117 больных с СРК, в том числе 39 мужчин (33,3%) и 78 женщин (66,7%), средний возраст которых составил  $37,35\pm 3,0$  года. Данные о распределении больных в зависимости от типа СРК представлены в табл. 2. Длительность анамнеза у пациентов с СРК смешанным была 38,0 (диапазон 19,9–98,2), СРК с диареей—29,0 (20,5–73,3),

СРК с запором—60,0 (28,1–133,2) мес.

Исходя из данных о распределении больных в зависимости от типа СРК, статистически достоверных различий между подгруппами не установлено, что свидетельствует о сопоставимой представленности пациентов с СРК разных типов в исследовании.

Ко второму визиту (4–6 нед от начала терапии) из исследования выбыли 7 пациентов (4 не явились, 3 произвольно изменили схему приема лекарственных препаратов, использовав не предусмотренные дизайном подходы). Оценку эффективности лечения проводили на основании динамики выраженности трех симптомов: абдоминальной боли, метеоризма, нарушения выделительной функции кишечника (табл. 3).

Исходя из данных, представленных табл. 3, можно сделать заключение, что наилучшие результаты лечения отмечены в сегменте нормализации стула (общего улучшения к группе «нет эффек-

Таблица 4. Динамика выраженности плохо контролируемой абдоминальной боли у больных с СРК на фоне комбинированной терапии спазмолитиком, Мукофальком и Закофальком (третий визит)

Симптом / анализ динамики	Динамика в период между вторым и третьим визитами (8–10 нед); n±%		
	купирование	улучшение	нет эффекта
Боль (n=72, исходно 78)	45	23	4
ИТТ, %	57,7	29,5	5,3
РР, %	62,5	31,9	5,6

та»,  $p=0,05$  ИТТ;  $p=0,035$  РР), наименее худшие—контроля метеоризма ( $p=0,05$  ИТТ;  $p=0,05$  РР).

Положительная динамика выделительной функции кишечника установлена у 96%, выраженности метеоризма—у 68%. Уменьшение выраженности или купирование боли отметили 77% пациентов, что в целом может быть расценено как неплохой результат комбинированной терапии.

Согласно дизайну исследования, 32 пациента, у которых удалось купировать боль, были исключены из дальнейшего наблюдения. Больным, у которых наблюдалось персистирование боли с частичным эффектом или его отсутствием, дополнительно назначали Закофальк в течение 4 нед. После третьего визита из исследования выбыли еще 6 пациентов (из-за неявки на прием к врачу). Результаты комбинированной терапии с Закофальком представлены в табл. 4.

Включение Закофалька в схему лечения больных с СРК, у которых отмечался слабовыраженный ответ на терапию спазмолитиками и псиллиумом с персистированием абдоминальной боли, привело к значительному улучшению их состояния. Исходя из данных, представленных табл. 4, отсутствие эффекта от лечения наблюдалось только в 5,3 и 5,6% случаев для ИТТ и РР соответственно, в остальных же отмечено купирование или уменьшение выраженности абдоминальной боли. Статистический анализ показал, что включение Закофалька в схему комбинированной терапии СРК способствует

достойному купированию абдоминальной боли у больных, у которых лечение спазмолитиком и псиллиумом не дало эффекта ( $p=0,05$  ИТТ;  $p=0,048$  РР).

Почему у больных с СРК, у которых эффект купирования боли был частичным или отсутствовал, отмечено значительное улучшение при добавлении Закофалька в схему комбинированной терапии? С одной стороны, доказано прямое противовоспалительное действие основного компонента Закофалька—бутирата. Под влиянием последнего уменьшается секреция ряда провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкины (ИЛ)—ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, а также снижается кишечная экспрессия TLR-4, который является важным компонентом врожденного иммунитета и при избыточной продукции обуславливает провоспалительный эффект. Бутират также стимулирует

высвобождение из моноцитов ИЛ-10, оказывающего противовоспалительное действие [11]. С учетом накопленных научных данных относительно имеющегося у больных с СРК субклинического воспаления слизистой оболочки толстой кишки назначение Закофалька при этом заболевании представляется перспективным. Как уже было отмечено ранее, эффективность бутирата достоверно продемонстрирована в контролируемых исследованиях, причем не только в отношении купирования боли, но и в плане нормализации стула [5].

С другой стороны, бутират не только оказывает противовоспалительное действие, но и снижает висцеральную гиперчувствительность толстой кишки [17], возможно, вследствие модуляции активности 5-гидрокситриптамина (серотина) [4]. В контролируемом перекрестном исследовании S.A. Vanhoutvin и соавт. [16] доказали эффективность ректального введения бутирата: у здоровых добровольцев были выявлены снижение висцеральной гиперчувствительности, повышение порога болевой чувствительности и уменьшение дискомфорта в животе, которые оценивали посредством проведения баллонно-дилатационного теста до и после курса терапии препаратом. При этом авторы отметили, что описанные эффекты бутирата имели дозоза-



Рис. 2. Динамика полного купирования боли у больных с СРК (число больных, РР).

висимый характер: чем выше была доза масляной кислоты, тем более значительным было снижение висцеральной чувствительности.

### Заключение

Безусловно, лечение больных с СРК различных типов остается сложной задачей для интерниста. В каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к выбору фармакотерапии, поскольку он определяется типом СРК, доступностью апробированного лекарственного средства на внутреннем рынке, наличием показаний к его использованию и возможностью длительного применения, высокой безопасностью

и эффективностью согласно результатам доказательных исследований. В то же время не вызывает сомнений тот факт, что монотерапия не способна обеспечить стойкий лечебный эффект у большинства больных с СРК. В связи с этим мы предлагаем для практического использования эмпирический алгоритм действий, основанный на рациональном выборе базисного лекарственного средства и дополнительных препаратов при курации больных с различными типами СРК, что позволяет обеспечить лучший исход лечения и повысить качество жизни таких пациентов.

Согласно полученным нами данным, применение пищевых волокон и спазмолитика позволяет

добиться купирования боли у 29% больных, а дополнительное введение комбинированного препарата, в состав которого входят бутират и инулин, в схему лечения больных с СРК—более чем у 60% пациентов, у которых отмечен недостаточный ответ на терапию спазмолитиками и пищевыми волокнами (псиллиумом; рис. 2). Ввиду отсутствия сравнительных исследований можно полагать, что оптимальных результатов лечения больных с СРК можно достичь в случае назначения Закофалька в сочетании со спазмолитиками на старте лечения. Для подтверждения этого необходимо провести специально спланированные исследования.

### Список литературы

1. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. — М.: Форте принт, 2014.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Кучерявый Ю.А. и соавт. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2014. — № 3. — С. 104–106.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздражённого кишечника: Метод. рекомендации для врачей. — М., 2013.
4. Немцов В.И. Синдром раздражённой кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. — 2015. — № 6. — С. 60.
5. Banasiewicz T., Krokowicz Ł., Stojcev Z., Kaczmarek B.F., Kaczmarek E., Maik J. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // Colorectal. Dis. — 2013. — Vol. 15, N2. — P. 204–209.
6. Bijkerk C.J., Muris J.W., Knotterus J.A., Hoes A.W., de Wit N.J. Systematic review: the role of different types of fibre in

the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19, N3. — P. 245–251.

7. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knotterus J.A., Hoes A.W. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial // Br. Med. J. — 2009. — Vol. 339. — b3154.

8. Drossman D. Presidential Address: Gastrointestinal illness and the Biopsychosocial model // Psychosomatic. Med. — 1998. — Vol. 60. — P. 258–267.

9. Drossman D. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.

10. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M., Fonn-Orenstein A.E., Schiller L., Quigley E.M., Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // Br. Med. J. — 2008. — Vol. 337. — a2313.

11. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 104–119.

12. Irritable bowel syndrome: a global perspective. World Gastroenterology Organization. Global Guideline, 2009.

13. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis // Rev. Gastroenterol. Mex. — 2012. — Vol. 77, N2. — P. 82–90.

14. Ruepert T., Quartero A., de Wit N. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst Rev. — 2011. — N8. — CD003460.

15. Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organization symposium // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107, N11. — P. 1602–1609.

16. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Kilkens T.O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. — 2009. — Vol. 21, N9. — P. 952–976.

17. Załęski A., Banaszkiewicz A., Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome // Prz. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 8, N6. — P. 350–353.

# Школа клинициста

## Клиническая задача № 1

Женщина 37 лет с подросткового возраста отмечала сухость кожи, повышенную ломкость волос и ногтей, неустойчивый менструальный цикл. Наблюдалась у дерматолога, косметолога, гинеколога. Рекомендованное специалистами лечение давало нестойкий эффект. 2 года назад по совету врача прошла комплексное исследование витаминного и минерального обмена, которое выявило снижение содержания витаминов А, Е, К, РР, группы В, кальция, фосфора, железа и ряда микроэлементов. Заместительная терапия оказалась малоэффективной. Полгода назад появились рецидивирующие везикулезные высыпания на коже плеч, спины, бедер, которые первоначально трактовались как простой герпес (рис. 1 на 1-й стороне обложки). Дерматологом рекомендована консультация гастроэнтеролога.

### Вопрос 1

Для какого заболевания внутренних органов характерны подобные высыпания? Как называется это поражение кожи?

- А) узелковый периартериит;
- Б) неспецифический язвенный колит;

- В) болезнь Крона;
- Г) целиакия;
- Д) лейшманиоз.

Ответ.

Г.

Герпетический дерматит.

Гастроэнтерологом заподозрена целиакия, рекомендовано исследование антител к глиадину, тканевой трансаминазе, трансаминазе и эндоскопическое исследование с биопсией постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки (рис. 2 на 1-й стороне обложки).

### Вопрос 2

Какова чувствительность и специфичность определения антител к эндомизию для диагностики целиакии?

- А) 50%;
- Б) 70%;
- В) 80%;
- Г) 90%;

Д) 100%.

Ответ

Г.

### Вопрос 3

Какие изменения слизистой оболочки тонкой кишки видны в биоптате?

Ответ

Уплотнение и уменьшение количества ворсинок кишечного эпителия, гипертрофия крипт, увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов.

### Вопрос 4

Что из ниже перечисленного позволяет с высокой степенью достоверности исключить целиакию?

- А) избыточная масса тела;
- Б) запоры;
- В) пожилой возраст;
- Г) отсутствие «гастроэнтерологических» жалоб при употреблении глютен-содержащих продуктов;
- Д) ничего из перечисленного.

Ответ

Д.

## Клиническая задача № 2

Женщина 48 лет 17 лет страдает жёлчнокаменной болезнью (ЖКБ). Заболевание манифестировало приступом жёлчной колики, развившимся через 1,5 мес после родов. Приступ купирован консервативными методами лечения. В последующие годы за медицинской помощью не обращалась. Регулярно проводила недельные курсы голодания, в течение которых худеет на 5–7 кг. С 18 лет курит по 10–12 сигарет в день. Ежедневно выпивает 200–300 г сухого вина.

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

### Вопрос 1

Действие каких факторов могло 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 органов брюшной полости выявлено резкое утолщение стенок желчного пузыря. Определялись множественные конкременты, количество и размеры которых четко оценить не удалось.

Для уточнения диагноза выполнена магнитно-резонансная томография (см. рисунок).



### Вопрос 2

Какие изменения жёлчного пузыря видны на томограммах?

### Ответ

На фоне сниженной почти до нуля интенсивности сигнала от жёлчи визуализируются 7 камней диаметром до 1 см. Стенки жёлчного пузыря резко утолщены и уплотнены.

### Вопрос 3

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

### Ответ

Под термином «фарфоровый» жёлчный пузырь понимается кальцификация стенок жёлчного пузыря, обычно сопутствующая ЖКБ. При холецистэктомии данный патологический феномен встречается в 0,4–0,9% случаев.

«Фарфоровый» жёлчный пузырь представляет собой предраковое состояние. Ассоциация с раком жёлчного пузыря составляет 12–60%.

### Вопрос 4

Какова оптимальная лечебная тактика в данной ситуации?

### Ответ

Холецистэктомия.

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