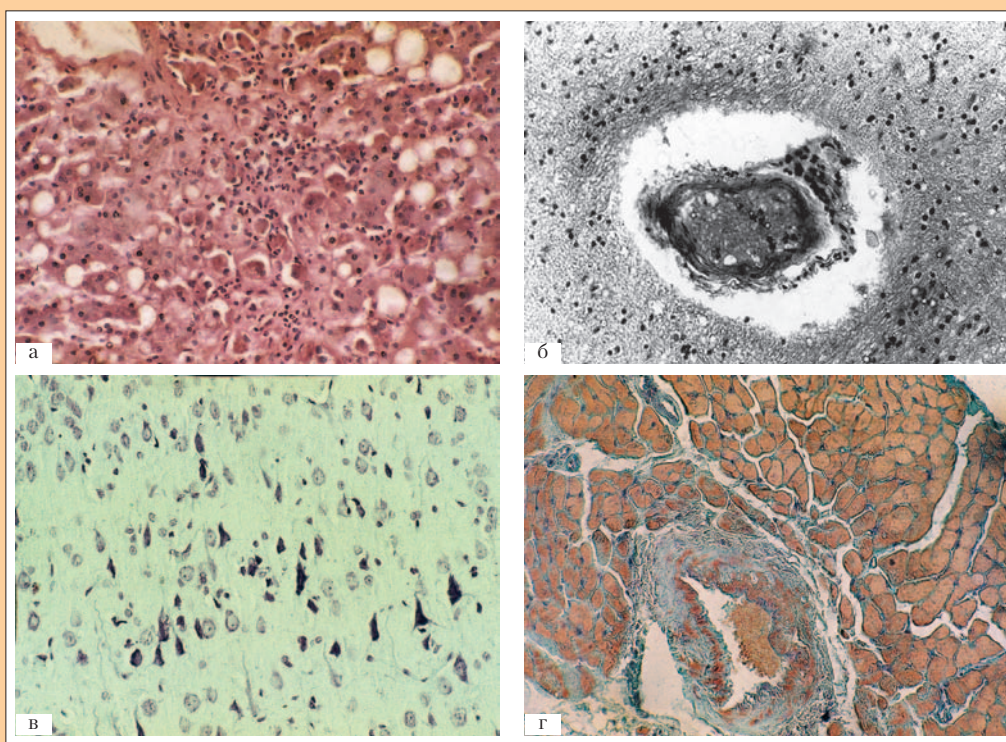


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Морфологические изменения в органах при алкоголизме. Пояснения на С. 7–17
Morphological changes in organs in patients suffering from alcoholism. See pp. 7–17

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



Удобный прием 1 раз в день
независимо от времени
и приема пищи*



Низкий риск
лекарственного взаимодействия¹



30 таблеток в упаковке
по доступной цене¹

**№1 РАБЕПРАЗОЛ
В РОССИИ** ²



Пер. №ЛП-002666 от 30.05.2018

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. По данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в натуральном выражении, в сегменте розничных продаж на территории РФ за период 1 квартал 2018 года.

Для внимания медицинских работников. Для конференций. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru

ISSN: 1382-4376 (Print)

Учредитель:
Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» (www.gastro.ru)

Издатель: ООО «Гастро»
127282, Москва, а/я 84

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

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

Материалы журнала
распространяются по лицензии
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivs 3.0
Unported

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное общество по изучению микробиома человека (НОИМ; <https://mcrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последилового образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Павлов Чавдар Савов — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Калинин Андрей Викторович — д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского, Москва, Россия

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Халиф Игорь Львович — д.м.н., профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих», Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ISSN: 1382-4376 (Print)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association (www.gastro.ru)

Publisher: «Gastro» LLC
127282, Moscow, PO box 84

Frequency: Bi-monthly

Circulation: 3000 copies

Subscription index: 73538

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

E-mail: editorial@gastro-j.ru

The Journal is included
into the Higher Attestation
Commission (HAC) of
the Ministry of Education
and Science of the Russian
Federation list of leading per-
reviewed scientific journals and
periodicals recommended for
publishing the basic research
results of doctor theses

Content is distributed under
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivs 3.0
Unported License

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for Human Microbiome Study (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editor-in-chief

Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editor-in-chief

Chavdar S. Pavlov — MD, PhD, professor, department of internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Sergey A. Bulgakov — MD, PhD, leading researcher, Institute of Fundamental and Applied Biomedical Research, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — MD, PhD, professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Andrey V. Kalinin — MD, PhD, professor, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.V. Vladimirov, Moscow, Russia

Giovanni Casazza — PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

Alexey V. Kononov — MD, PhD, professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Mayevskaya — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — MD, PhD, rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — MD, PhD, professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexey V. Okhlobystin — MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Valery P. Puzyrev — MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — MD, PhD, professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenkova — MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — MD, PhD, professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Igor L. Khalif — MD, PhD, professor, Head of the Inflammatory Bowel Disease Department, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Petr V. Tzar'kov — MD, PhD, Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Содержание

Обзоры

<i>В.С. Пауков, Т.М. Воронина, Ю.А. Кириллов, Е.М. Мальшева</i> Структурно-функциональные основы алкогольной болезни	7
<i>Г.В. Волинец, А.И. Хавкин, Т.А. Скворцова, В.В. Маткаш</i> Аутоиммунный гепатит у детей: современное состояние проблемы	18
<i>Д.В. Гарбузенко</i> Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени	35

Оригинальные исследования

<i>О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин</i> Эффективность алгинат-антацидного препарата при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	46
<i>Е.Д. Федоров, Е.В. Иванова, С.Е. Раузина, Д.Е. Селезнев, А.В. Будыкина</i> Дифференциальный диагноз опухолевых заболеваний тощей и подвздошной кишки на основе данных видеокапсульной эндоскопии с использованием математического анализа	59
<i>С.С. Кардашева, И.М. Картавенко, Н.Б. Максимова, Е.Ю. Юрьева, И.Р. Попова, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин</i> Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND»	67
<i>М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, В.Д. Луньков, С.П. Крыжановский, И.Ю. Пирогова, Ч.С. Павлов, М.С. Жаркова, А.Г. Бениашивили, М.А. Морозова</i> Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «MAXAR»)	77
<i>О.В. Хлынова, Е.А. Степина</i> Особенности состояния сосудистого эндотелия у лиц с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника	98

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени	105
<i>Ю.О. Шульпекова, Д.А. Шептулин, Н.В. Шульпекова</i> Принципы рационального питания при запоре	117

Клинические наблюдения

<i>К.Р. Дудина, О.О. Знойко</i> Затяжная HBsAg-емия у пациента с острым гепатитом В	126
--	-----

Contents

Reviews

<i>Vyacheslav S. Paukov, Tatyana M. Voronina, Yuri A. Kirillov, Evgenia M. Malysheva</i> Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease	7
<i>Galina V. Volynets, Anatoly I. Khavkin, Tamara A. Skvortsova, Vasilisa V. Matkash</i> Autoimmune Hepatitis in Children: The Current State of the Problem	18
<i>Dmitry V. Garbuzenko</i> Prospects of Antiangiogenic Therapy for Portal Hypertension in Liver Cirrhosis	35

Original articles

<i>Olga A. Storonova, Alexander S. Trukhmanov, Vladimir T. Ivashkin</i> Efficacy of Alginate-Antacid Medication in the Treatment of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease	46
<i>Evgeny D. Fedorov, Ekaterina V. Ivanova, Svetlana E. Rauzina, Denis E. Seleznev, Anna V. Budykina</i> Differential Diagnosis of Jejunum and Ileum Tumours Based on Video Capsule Endoscopy Data Using Mathematical Analysis	59
<i>Svetlana S. Kardasheva, Ilona M. Kartavenko, Natalia B. Maksimova, Elena Yu. Yurieva, Irina R. Popova, Chavdar S. Pavlov, Vladimir T. Ivashkin</i> Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the “TREND” Observational Study	67
<i>Marina V. Mayevskaya, Vladimir T. Ivashkin, Valery D. Lunkov, Sergey P. Kryzhanovskiy, Irina Yu. Pirogova, Chavdar S. Pavlov, Maria S. Zharkova, Allan G. Beniashvili, Margarita A. Morozova</i> Antioxidants in the Treatment of Chronic Diffuse Liver Diseases (the Results of the “MAXAR” Observational Program)	77
<i>Olga V. Khlynova, Ekaterina A. Stepina</i> Specific Features of Vascular Endothelium in Patients with Severe Forms of Inflammatory Bowel Diseases	98

National college of gastroenterologists, hepatologists

<i>Marina V. Mayevskaya, Vladimir T. Ivashkin</i> Liver and Nutrition. An Optimal Diet for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease	105
<i>Yuliya O. Shulpekova, Dmitry A. Sheptulin, Nadezhda V. Shulpekova</i> Principles of Rational Nutrition for Managing Constipation	117

Clinical cases

<i>Kristina R. Dudina, Olga O. Znoyko</i> Protracted HBsAg-aemia in a Patient with Acute Hepatitis B	126
---	-----



Структурно-функциональные основы алкогольной болезни

В.С. Пауков¹, Т.М. Воронина¹, Ю.А. Кириллов², Е.М. Малышева¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, г. Москва, Российская Федерация

² ПАО «ГКБ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Российская Федерация

Цель: предложить новый взгляд на хроническую алкогольную интоксикацию, основанный на изучении развивающейся при этом тяжелой полиорганной патологии, которая является причиной смерти больных пьянством и алкоголизмом.

Основные положения. На основании анализа результатов вскрытий 1115 трупов людей, при жизни злоупотреблявших алкоголем, и 800 экспериментов на крысах предлагается концепция алкогольной болезни как заболевания, при котором хроническая интоксикация этанолом приводит к развитию органических изменений органов и систем — от минимальных повреждений микроциркуляторного русла до полиорганной патологии с характерной для алкоголизма симптоматикой. Патогенез АБ складывается из трех стадий: 1-я — эпизодических алкогольных интоксикаций; 2-я — пьянства; 3-я — алкоголизма. При этом если в первых двух стадиях сохраняется возможность обратного развития морфологических изменений, то в стадии алкоголизма они необратимы.

Заключение. Заболевания, в основе которых лежат описанные морфологические изменения органов, могут и должны лечить главным образом терапевты, в то время как психиатры и наркологи воздействуют на психику злоупотребляющих алкоголем.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, стадии патогенеза, морфологические изменения, пьянство

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А., Малышева Е.М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17>

Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease

Vyacheslav S. Paukov¹, Tatyana M. Voronina¹, Yuri A. Kirillov², Evgenia M. Malysheva¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, Moscow, Russian Federation

² Department of Pathological Anatomy, Moscow City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

Aim. To suggest a new perspective on chronic alcohol intoxication by means of investigating the associated severe multiple organ pathology, which frequently becomes the cause of lethal outcome in patients suffering from drunkenness and alcoholism.

Key points. The empirical basis of the study consisted in the analysis of autopsy results obtained from 1,115 corpses of persons having abused alcohol during their lifetime. In addition, 800 experiments on rats were carried out. As a result, a concept of alcoholic disease (AD) is proposed. AD is defined as a condition, in which chronic ethanol intoxication leads to the development of morphological changes in organs and systems: from minimal injuries of the microcirculatory pathway to a multiple organ pathology showing signs of alcoholism. AD pathogenesis is demonstrated to undergo 3 major stages, from (1) episodic alcohol intoxication, through (2) drunkenness and to (3) alcoholism. It is noted that, while the morphological changes are considered to be reversible during the first two stages, they become irreversible at the stage of alcoholism.

Conclusion. It is concluded that the forms of the disease that involve the described morphological changes in organs and systems should be primarily treated by physicians, not by psychiatrists and narcology practitioners who are only capable of dealing with the psychological aspect of the problem.

Keywords: alcoholic disease, alcoholic disease pathogenesis stages, alcoholic disease morphological changes, reversible alcoholic disease stage, drunkenness

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Paukov V.S., Voronina T.M., Kirillov Yu.A., Malysheva E.M. Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17>

Злоупотребление алкоголем составляет одну из наиболее важных медицинских и социальных проблем современного общества. В России пьянство и алкоголизм приобретают характер национального бедствия. Исследования московских генетиков показали, что у части жителей города произошли изменения на генетическом уровне, в результате чего у них появилась суперактивная алкогольдегидрогеназа (АлДГ) и в 2 раза снизилась активность ацетальдегиддегидрогеназы (АцДГ) [1–3]. Это приводит к увеличению употребления алкоголя при каждом эксцессе и накоплению в организме ацетальдегида, который, соединяясь в крови с катехоламинами, образует морфиноподобные вещества, участвующие в механизме развития алкогольной зависимости [4]. Нет оснований полагать, что в целом по стране ситуация лучше, чем в Москве. По данным А.В. Немцова [2], в России количество страдающих алкоголизмом составляет около 5 % населения, т.е. около 7,5 млн человек. Потери от алкоголя составляют 426 тыс. человек в год, злоупотребление алкоголем достигает официально 14,5 л крепких напитков в год на душу населения [5]. При этом не поддается учету потребление алкогольных суррогатов.

Однако злоупотребление алкоголем привлекает внимание врачей только тогда, когда у больных развивается алкоголизм, характеризующийся физической и психической зависимостью от алкоголя и выраженными психопатологическими расстройствами. При этом не учитывается, что за яркими проявлениями алкоголизма скрываются долгие годы злоупотребления алкоголем, не сопровождающегося выраженной психической симптоматикой — так называемое «бытовое пьянство». Поэтому борьба с этим недугом всегда была направлена на выявление и лечение именно алкоголизма.

Тем не менее, несмотря на усилия психиатров и наркологов всего мира, вывести проблему из тупика не удастся. Излечение от алкоголизма, по мнению многих психиатров, происходит лишь в 3–5 % случаев. Однако это «излечение», в принципе, не решает и проблем общества в целом, так как страдающие алкоголизмом составляют лишь 10 % злоупотребляющих алкоголем, а 90 % людей, подверженных хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), являются не алкоголиками, а пьяницами

[6, 7]. При этом психиатры считают алкоголизм проблемой психики и не придают существенного значения морфологическим и физиологическим изменениям в организме, которые могут способствовать психическим отклонениям. Однако именно морфологические изменения делают страдающих алкоголизмом тяжелобольными людьми и приводят их к смерти.

Вместе с тем человек не рождается алкоголиком, а становится им, проходя длинный период ХАИ, в течение которого накапливаются морфологические и физиологические изменения в органах и системах организма, и только когда эти изменения истощают его приспособительные возможности, появляется клиника алкоголизма, в том числе и психопатологическая симптоматика. Поэтому понятие алкогольной болезни (АБ) не может ограничиваться лишь алкоголизмом, но должно объединять общим патогенезом все формы ХАИ в динамике ее развития. Понимание этого привело нас к необходимости разработки новых представлений об АБ как о страдании, имеющем значительно более длительный и разнообразный патогенез, нежели алкоголизм [8, 9]. С этих позиций АБ — это заболевание, при котором длительная повторяющаяся интоксикация этанолом приводит к возникновению морфологических изменений в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой.

Вместе с тем следует учитывать, что этанол — нормальный метаболит организма, он участвует в обмене липопротеидов и фосфолипидов, повышая уровень липопротеидов высокой и очень высокой плотности, регулирует обмен холестерина, а также синтез клеточных и внутриклеточных мембран. Для метаболизма алкоголя в печени существует ферментная система, которая в норме метаболизирует эндогенный алкоголь до уксусной кислоты и воды. Однако для физиологического метаболизма алкоголя важны два основных фактора: активность ферментной системы печени, которая зависит от генетических особенностей человека, и так называемый базальный метаболизм печени, т.е. способность печени метаболизировать опре-

деленное, сугубо индивидуальное количество алкоголя (этанола). При превышении возможности базального метаболизма печени в кровь поступают метаболиты алкоголя, прежде всего ацетальдегид, которые оказывают повреждающее действие на различные структуры организма, в первую очередь на сосуды микроциркуляторного русла, а также на клетки всех органов и мембраны внутриклеточных структур [10, 11]. При злоупотреблении алкоголем базальный метаболизм печени оказывается превышенным и в кровь поступает ацетальдегид, вызывающий изменения в органах и тканях и определяющий развитие АБ.

Наша концепция АБ основана на анализе результатов вскрытий 1115 трупов людей, при жизни злоупотреблявших алкоголем, и 800 экспериментов на крысах, а также на данных литературы. При этом все умершие были разделены на 2 группы — группу пьяниц, при жизни не лечившихся от ХАИ, и группу умерших, страдавших при жизни алкоголизмом с отчетливой психопатологической симптоматикой и неоднократно лечившихся в психиатрических больницах.

Согласно нашей концепции, патогенез АБ складывается из 3 стадий: 1-я — стадия повторных острых алкогольных интоксикаций; 2-я — стадия пьянства, характеризующаяся ХАИ без формирования зависимости от алкоголя; 3-я — стадия алкоголизма, т.е. ХАИ с формированием зависимости

от алкоголя и осложнений алкоголизма в виде алкогольного абстинентного синдрома, алкогольных психозов, артериальной гипертензии, острых нарушений мозгового кровообращения и др. (рис. 1).

1-я стадия АБ характеризуется эпизодическим употреблением спиртных напитков в относительно умеренных дозах, незначительно превышающих базальный метаболизм печени. Эксперименты показывают, что даже при однократной острой алкогольной интоксикации в сосудах микроциркуляторного русла возникают стазы и сладжи эритроцитов, отек интимы и усиление пиноцитоза в эндотелии капилляров (рис. 2а). Во внутренних органах развивается венозное полнокровие. Такие изменения приводят к нарушению гистогематического барьера, что облегчает доступ этанола к клеткам и тканям. В связи с тем что этанол является мембранным ядом, он проникает через плазмолемму клеток, вызывая флюидизацию мембран, дозависимо ингибируя мембранно-связанные ферменты. Это также способствует повреждению внутриклеточных структур. Нарушаются механизмы мембранного транспорта в клетки продуктов метаболизма, в том числе энергетических субстратов и кислорода. Возникающая гипоксия сама оказывает повреждающее действие на ткани, особенно на мембраны ультраструктур клеток, в первую очередь митохондрий. В сердце частичной деструкции подвергаются митохондрии кардиомиоцитов, в них

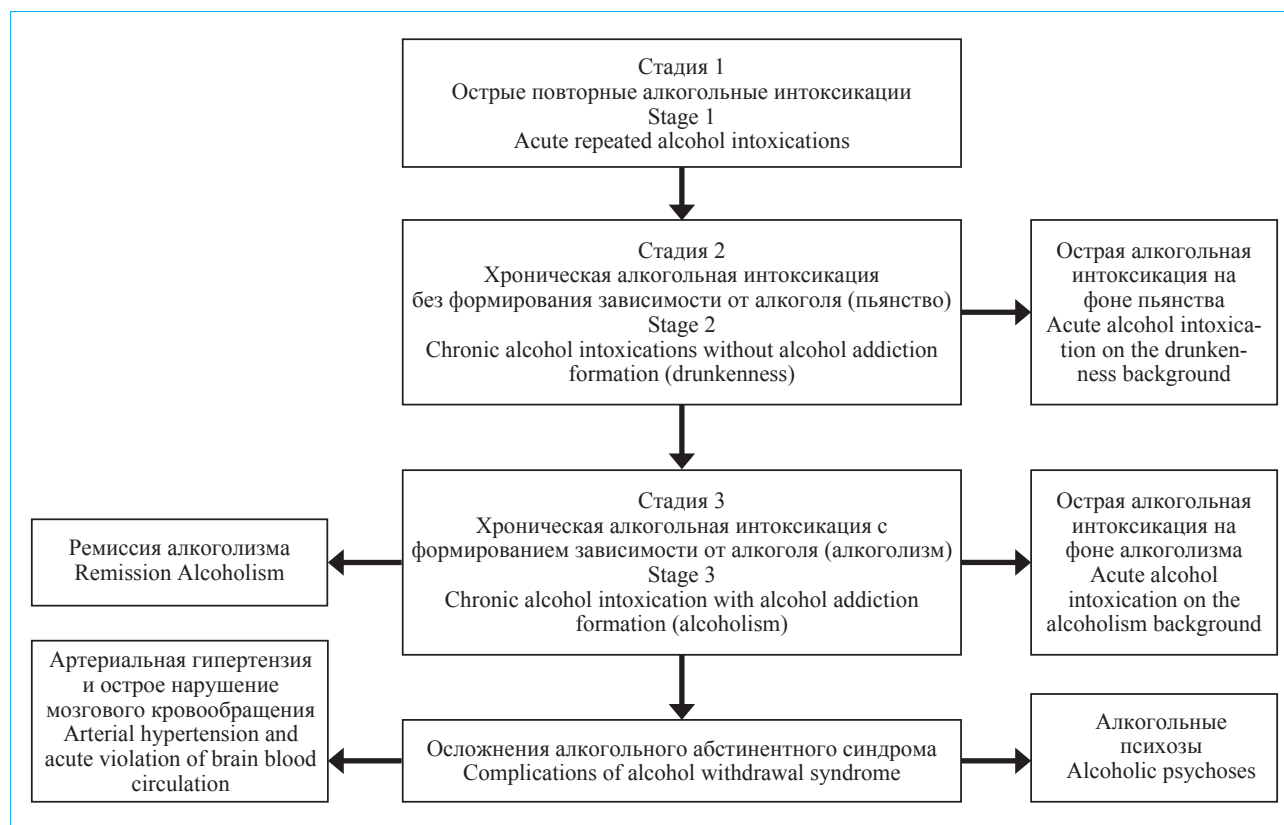


Рис. 1. Схема патогенеза алкогольной болезни

Fig. 1. A scheme of alcoholic disease pathogenesis

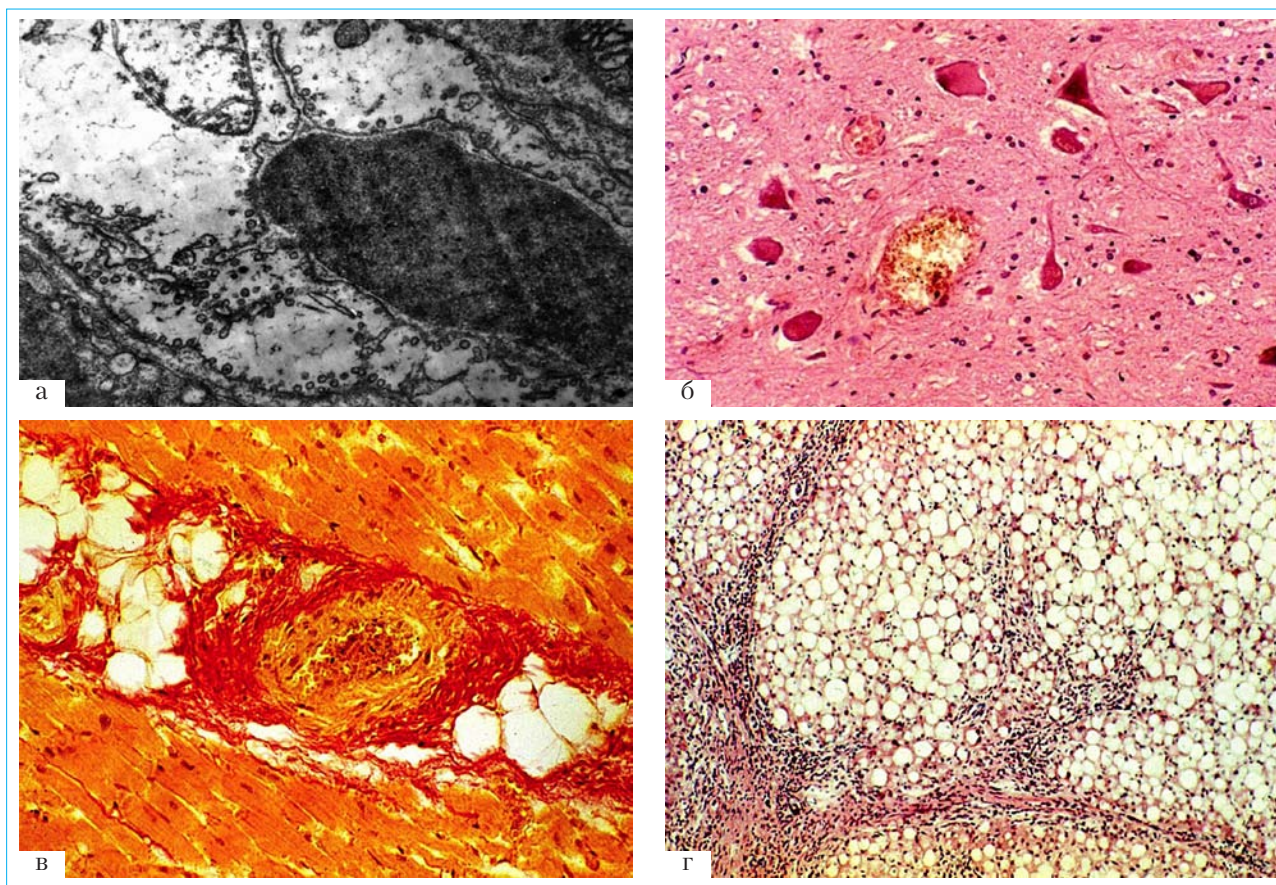


Рис. 2. Морфологические изменения в органах в стадиях острых алкогольных интоксикаций и в стадии пьянства: а — стаз крови и усиление пиноцитоза в эндотелии капилляров. Электронная микроскопия, $\times 15\,000$; б — дистрофия нейронов головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 350$; в — периваскулярный фиброз в миокарде. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, $\times 100$; г — жировой гепатоз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Morphological changes in organs during the stages of acute alcohol intoxications and drunkenness: (a) — blood stasis and pinocytosis enhancement in capillary endothelium. Electron microscopy, $\times 15\,000$; (б) — dystrophy of brain neurons. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 350$; (в) — perivascular fibrosis in the myocardium. Staining with picrofuchsin according to Van Gieson, $\times 100$; (г) — fatty hepatosis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

снижается активность митохондриальных ферментов (СДГ и НАДН). При больших дозах алкоголя это может вести к энергетическому дефициту и снижению функции сердца, что характерно для отравления этанолом.

Специфическое опьяняющее действие алкоголя обусловлено его токсическим воздействием на центральную нервную систему. В головном мозге возникает набухание астроцитов, входящих в состав гематоэнцефалического барьера. Астроциты переводят основную массу этанола в спинномозговой канал, пропуская алкоголь к нейронам мозга лишь в относительно незначительном количестве. Кроме того, в микроциркуляторных сосудах мозга возникают стазы и сладжи эритроцитов, что способствует появлению умеренной ишемии мозговой ткани. Поэтому в его нейронах возникают обратимые дистрофические изменения в виде светлых набухших

нейроцитов, но сохраняется их удельная плотность в ткани мозга (рис. 26).

В печени при однократном приеме спиртных напитков окисление спирта связано с активностью НАД-зависимых АлДГ и АцДГ, которые последовательно переводят этанол в ацетальдегид, а затем в ацетат и воду. В этих реакциях расходуется НАД⁺, а в клетках накапливается НАД⁺. Н. Поэтому в печени наряду с умеренным венозным полнокровием может возникать зернистая и жировая дистрофия гепатоцитов, но этанол под влиянием возрастающей активности АлДГ и АцДГ, а также микросомальной этанол-окисляющей системы (МЭОС) окисляется полностью, на что указывает отсутствие в крови ацетальдегида и трансаминаз. Все морфологические изменения быстро обратимы и подвергаются реституции. Длительность этой стадии весьма

индивидуальна. Вместе с тем она имеет значение в патогенезе АБ как обязательный этап, предшествующий пьянству.

2-я стадия алкогольной болезни — пьянство, т.е. длительное и частое употребление спиртных напитков с постепенным нарастанием влечения к алкоголю, но без появления зависимости от него и других признаков алкоголизма. При пьянстве развиваются выраженные и прогрессирующие изменения во всех системах организма, но особенно в печени, сердце, легких, головном мозге и почках. Длительность этой стадии зависит в основном от уровня базального метаболизма печени.

Пьянство связано с прогрессированием нарушений функций нейромедиаторных систем: выброс норадреналина при каждом опьянении приводит к компенсаторному усилению его синтеза. При этом возникает необходимость разрушения избытка норадреналина, что достигается потреблением алкоголя. Так формируется злоупотребление спиртными напитками [4, 11]. Постепенно, обычно в течение нескольких лет, влечение к алкоголю становится все более сильным, доза выпитого при каждом алкогольном эксцессе увеличивается. Однако человек может контролировать количество выпитых спиртных напитков, он знает «свою норму». При достаточной активности АлДГ, АцДГ и МЭОС печени после алкогольного эксцесса часто отсутствуют признаки интоксикации, хотя внимание и работоспособность несколько снижаются. Постепенно появляется соматическая патология, обусловленная ХАИ. Развиваются хронический эзофагит, гастрит, диспептические расстройства. Нарастает толерантность к алкоголю, количество выпитых спиртных напитков увеличивается, ослабевает контроль за своим поведением, снижается критика. Постепенно падают возможности компенсации возникших повреждений, в том числе в головном мозге, появляется неяркая клиническая симптоматика и малозаметные отклонения психики.

Между тем постоянно повторяющиеся алкогольные эксцессы приводят к стойким нарушениям сосудистого русла и мембран клеток. Под влиянием этанола меняется электрический заряд мембран эритроцитов и электромагнитный фон плазмы крови [12]. Возникающие при этом стазы и сладжи эритроцитов способствуют замедлению скорости кровотока, повышению концентрации этанола в сосудах, острому повреждению эндотелия и появлению очагов фибриноидного некроза сосудистых стенок, что также замедляет кровоток. При этом усиливается гипоксия и повышается проницаемость стенок сосудов. Нарастают флюидизация мембранных структур, повышается их проницаемость и разрушаются рецепторы цитомембран, усугубляются нарушения функции ионных каналов. Постепенно острые изменения трансформируются в хронические. В клеточных мембранах нарастает содержание холестерина и снижается концентрация фосфолипидов, меняется структура фосфолипидного

слоя, увеличивается холестеринно-фосфолипидный индекс, в результате чего повышается ригидность цитомембран. Одновременно с нарушением осмотического давления плазмы крови у 82–96 % людей, злоупотребляющих алкоголем, увеличивается средний корпускулярный объем эритроцитов, нарастает ригидность их мембран, что затрудняет прохождение эритроцитов через капилляры, нарушает их функции и способствует прогрессированию хронической гипоксии. Кроме того, в участках фибриноидного некроза стенок микрососудов развивается артериолосклероз, нарастают суживание эндотелия, деструкция базальной мембраны, сосудистая проницаемость. По мере увеличения продолжительности пьянства в сосудах начинают преобладать атрофические процессы, развивается периваскулярный фиброз (рис. 2в). При повторяющихся алкогольных эксцессах формируется распространенная микро- и макроангиопатия. Этому способствует повышение концентрации пролина, участвующего в синтезе коллагена. Нарастают артериосклероз, периваскулярный и мелкоочаговый кардиосклероз, что характерно для алкогольной кардиомиопатии (АКМП). Из-за склерозирования артериального русла падает тонус внутриорганных артерий и, соответственно, артериальное давление (АД) в них, что приводит к снижению количества крови, поступающей в микроциркуляторное русло. В результате постепенно снижается количество капилляров и венул, прогрессируют хроническая гипоксия и связанные с этим нарушения метаболизма, нарастание дистрофических изменений в органах, а также усиление склеротических процессов, в том числе в печени и в миокарде.

При систематическом поступлении этанола в печень в достаточно больших количествах в процесс его окисления включается каталазная система и МЭОС, что также способствует образованию ацетальдегида. В то же время из-за снижения в печени внутриклеточного НАД⁺ увеличивается образование ацетальдегида и замедляются многие окислительно-восстановительные реакции, нарастает гипоксия гепатоцитов, замедляется синтез глюкозы из аминокислот, лактата и липидов, а также снижается интенсивность перехода глюкозы в глюкозо-6-фосфат, эффективность гликолиза и цикла Кребса. Увеличивается синтез триглицеридов, которые распадаются на глицерин и жирные кислоты. Этому способствует и увеличение в клетках печени ацетил-КоА, который трансформируется в кетонные тела, и возникает алкогольный кетоацидоз [11]. В результате этих процессов у большинства больных развивается жировая гепатоз (стеатоз), который со временем может трансформироваться в алкогольный гепатит, что происходит примерно у 1/5 части больных, страдающих пьянством (рис. 2г). Вместе с тем может иметь место алкогольный фиброз печени без явлений гепатита. Стимулом для этого служат ацетальдегид, липидальдегид и TGF- β -1-цитокин, синтезируемый

звездчатыми эндотелиоцитами в ответ на длительное поступление этанола. При этом пролиферируют клетки Ито, которые трансформируются в миофибробласты. Нарастающий фиброз перисинусоидальных пространств способствует прогрессированию гипоксии и фиброза печени. Таким образом, замыкается еще один порочный круг.

В динамике этих, в основном метаболических, изменений нарушаются многие функции печени: окисление триглицеридов, обмен аминокислот, антиоксидантов, синтез факторов кроветворения и свертывания крови, исходных компонентов для синтеза сурфактанта. Снижаются белково-синтетическая и углеводно-синтетическая функции печени. При продолжающемся пьянстве в печени происходят более грубые изменения гепатоцитов, сопровождающиеся выходом в кровь гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), что наблюдается у 20–70 % пьяниц. Их печень увеличена в размерах, в ней наблюдается жировой гепатоз, а примерно у 7 % умерших выявляется алкогольный монолобулярный цирроз печени.

Патологические процессы в печени значительно меняют метаболизм других органов, способствуют развитию в них органических изменений и замедлению ресинтетических реакций. Так, уже при пьянстве формируются прямые и обратные патологические связи между мозгом, сердцем и печенью. В головном мозге и сердце повышается активность лактатдегидрогеназы и снижается активность митохондриальных ферментов. Повторяющиеся алкогольные эксцессы способствуют нарастанию повреждений гематоэнцефалического барьера и его проницаемости. Алкоголь поступает в астроциты, которые разрушаются и возникает блок на уровне астроцит–нейрон. Клетки нервной ткани испытывают кислородное и субстратное голодание, атрофируются или гибнут. В коре мозга и в подкорковых ядрах, регулирующих различные функции организма, в том числе дыхание и кровообращение, снижается удельная плотность нервных клеток, увеличивается количество темных и темных сморщенных нейронов, а также клеток-теней, т.е. погибающих и погибших нейроцитов [13]. Хронические сосудистые нарушения в сочетании с гиповитаминозом, особенно В₁ и В₆, способствуют развитию хронической алкогольной энцефалопатии. Она характеризуется умеренным фиброзом мягких мозговых оболочек, микроангиопатией, стазом эритроцитов в капиллярах и периваскулярным отеком, атрофическими процессами в ткани мозга. Причем уровень гипоксии поддерживается нарастающей АМКП.

Вследствие мембранотоксического действия этанола в миокарде нарастает гетерогенность: функция части мышечных волокон снижается из-за гибели митохондрий и падения образования энергии, они атрофируются; соответственно, другая часть миофибрилл гипертрофируется. Ацетальдегид расплавляет Z-диски саркомеров, на месте которых

разрастается соединительная ткань и прогрессирует диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Из-за расхождения мембран вставочных дисков нарушается распространение возбуждения по миокарду. В кардиомиоцитах выражена жировая дистрофия, одновременно развивается ожирение сердца, масса которого составляет 430–450 г. Наряду с умеренным атеросклерозом выявляется артериосклероз венечных артерий и их ветвей, а также приваскулярный фиброз. Из-за падения сократительной способности миокарда усиливается гипоксия печени, головного мозга и других органов, снижаются их функции. В этих условиях алкогольный эксцесс может привести к быстрому истощению энергетических возможностей сердца и смерти от острой сердечной недостаточности.

До 7–10 % содержащегося в крови этанола выводится легкими, что провоцирует хронический обструктивный бронхит, который почти не поддается терапии. Под влиянием алкоголя гибнет мерцательный эпителий бронхов, в 2 раза чаще, чем у мало пьющих людей, развивается бактериальная пневмония. Существенную роль в патологии легких играют указанные выше повреждения микроциркуляторного русла, в том числе склероз микрососудов и появление зон заустевания капилляров (феномен по-reflow). Под влиянием алкоголя альвеолоциты II типа начинают синтезировать дефектный сурфактант. Кроме того, по мере прогрессирования ХАИ в печени нарушается синтез фосфолипидов и триглицеридов — веществ, участвующих в синтезе сурфактанта в альвеолоцитах II типа. Падает его поверхностная активность, что ведет к появлению множественных рассеянных ателектазов и развитию перифокальной эмфиземы. Дефектный сурфактант утрачивает и свои бактерицидные свойства. Снижаются также двигательная активность макрофагов и способность легких очищаться от бактерий. Эти повреждения, в сочетании с падением иммунологической реактивности больных, способствуют возникновению очагово-сливной бронхопневмонии. Может иметь место и крупозная пневмония. При этом пневмония при ХАИ отличается тяжестью течения, обширностью процесса, склонностью к абсцедированию, неэффективностью антибактериальной терапии и носит рецидивирующий характер. По мере прогрессирования АБ у больных снижается диффузионная функция аэрогематического барьера, уменьшается жизненная емкость легких, чему способствует и нарушение деятельности сердца, приводящее к застою крови в малом круге кровообращения. Нарастает гипоксия, которая оказывает отрицательное влияние на процессы метаболизма во всем организме и стимулирует прогрессирование склеротических изменений в органах и тканях.

При АБ закономерно возникают изменения в ЖКТ в виде атрофических изменений слизистой оболочки полости рта, хронического атрофического гастрита, нередко язвенной болезни желудка,

а также катарального энтероколита. Нарушается регуляция местного иммунитета. Нарастает патология эндокринной системы. Особенно страдает поджелудочная железа, поэтому у 75–90 % больных в динамике АБ развивается хронический индуративный панкреатит, который нередко обостряется после алкогольных эксцессов. Этанол оказывает влияние на надпочечники, причем если при пьянстве отмечается гипертрофия их коры, иногда с развитием псевдокушингоидного алкогольного синдрома, то по мере прогрессирования АБ, особенно при алкоголизме, отмечается атрофия ткани надпочечников [14]. Поражение почек при АБ наблюдается довольно часто. Под влиянием действия ацетальдегида, содержащегося в первичной моче, возникают дистрофия и некроз эпителия канальцев. Кроме того, при ХАИ увеличивается выведение с мочой кальция, фосфатов, магния и др., что способствует развитию почечной каменной болезни. Особенно часто при АБ находят пиелонефрит, который связывают со снижением иммунитета в результате ХАИ. Нередко у больных пьянством появляется нефротический синдром, иногда гломерулонефрит.

Злоупотребление алкоголем снижает иммунологическую реактивность. Уже в стадии пьянства появляется и прогрессирует иммунодефицит. Снижением иммунологической защиты у людей, длительно злоупотребляющих спиртными напитками, объясняется тяжелое и рецидивирующее течение различных инфекционных заболеваний, особенно пневмонии. У 20–30 % больных развивается полиневропатия из-за демиелинизации периферических нервов в результате снижения детоксицирующей роли печени при ХАИ.

Таким образом, при пьянстве развивается полисистемная и прогрессирующая патология. Вместе с тем, базальный метаболизм печени у пьяниц в целом еще достаточно высок, при прекращении употребления алкоголя или употреблении его в пределах базального метаболизма печени изменения в органах и системах обратимы или хорошо компенсированы. На этом этапе человек сохраняет трудоспособность, даже при длительном пьянстве у больных почти не изменяется интеллект. При наличии влечения к алкоголю у пьяниц нет психической и физической зависимости от этанола, и это основное отличие пьянства от алкоголизма. Тем не менее по мере истощения возможностей компенсации изменений органов и систем, у пьяниц нарастает психопатологическая симптоматика и развивается алкоголизм.

3-я стадия — стадия алкоголизма и его осложнений. Клинически алкоголизм включает также 3 стадии: неврастеническую, абстинентную и энцефалопатическую; каждая последующая тяжелее, чем предыдущая. Это объясняется развитием необратимых морфологических изменений в органах и системах больных и истощением их компенсаторных возможностей. Однако ведущее

значение в этом по-прежнему принадлежит печени и снижению уровня ее базального метаболизма, что связано прежде всего с падением активности ферментов, а затем и с недостаточным содержанием в печени НАД⁺. Это повышает концентрацию ацетальдегида в гепатоцитах и способствует его стабильной диффузии в общий кровоток [11]. Постоянное поддержание в крови ацетальдегида в высокой концентрации принципиально меняет течение АБ.

В связи с тем что при каждом алкогольном эксцессе в крови значительно увеличивается уровень катехоламинов, резко повышается образование опиоидов, начинает развиваться психическая и физическая зависимость от алкоголя [4, 10]. Повреждая мембраны синаптических структур мозга, ацетальдегид способствует повышению толерантности ЦНС к этанолу, что вынуждает больных постоянно увеличивать дозу спиртных напитков, а это усиливает нагрузку на печень, усугубляет имеющиеся в ней изменения, прогрессивно снижает уровень ее базального метаболизма и увеличивает поступление ацетальдегида в кровь. Кроме того, длительное токсическое влияние этанола и ацетальдегида на синтетические процессы в печени сопровождается образованием специфического белка — алкогольного гиалина, или телец Мэллори (рис. 3а). Алкогольный гиалин появляется также и в головном мозге, и в миокарде. Вероятно, он имеет свойства аутоантигена, что и вызывает Т-клеточный иммунный ответ, усиливающий повреждение печени. При этом нарастает активность Т-супрессоров, что сопровождается избыточной секрецией В-клетками IgA, IgG и IgM. Вдоль синусоидов печени откладывается IgA. Это способствует персистенции хронического алкогольного гепатита и нарастанию продукции провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, усиливающих тяжесть его течения. Вместе с тем при алкоголизме прогрессирует иммунодефицит, чему способствует увеличение под влиянием этанола содержания в крови АКТГ, глюкокортикоидов и гормонов коры надпочечников, угнетающих формирование иммунного ответа за счет подавления Т-системы иммунитета. Этот порочный круг способствует прогрессированию алкоголизма и его переходу в 3-ю (энцефалопатическую) клиническую стадию.

Кроме того, при повышении концентрации ацетальдегида в крови образуются аномальные белки, например, десиалотрансферрин и модифицированный гемоглобин. Они вызывают тяжелые изменения клеток, в том числе нейронов головного мозга и кардиомиоцитов, что способствует прогрессированию энцефалопатии и АКМП. Нарушается обмен железа и появляется гемосидероз печени. При повторяющихся алкогольных эксцессах прогрессирующие изменения печени заканчиваются развитием ее цирроза. Однако и в случае прекращения употребления спиртных напитков цирроз печени

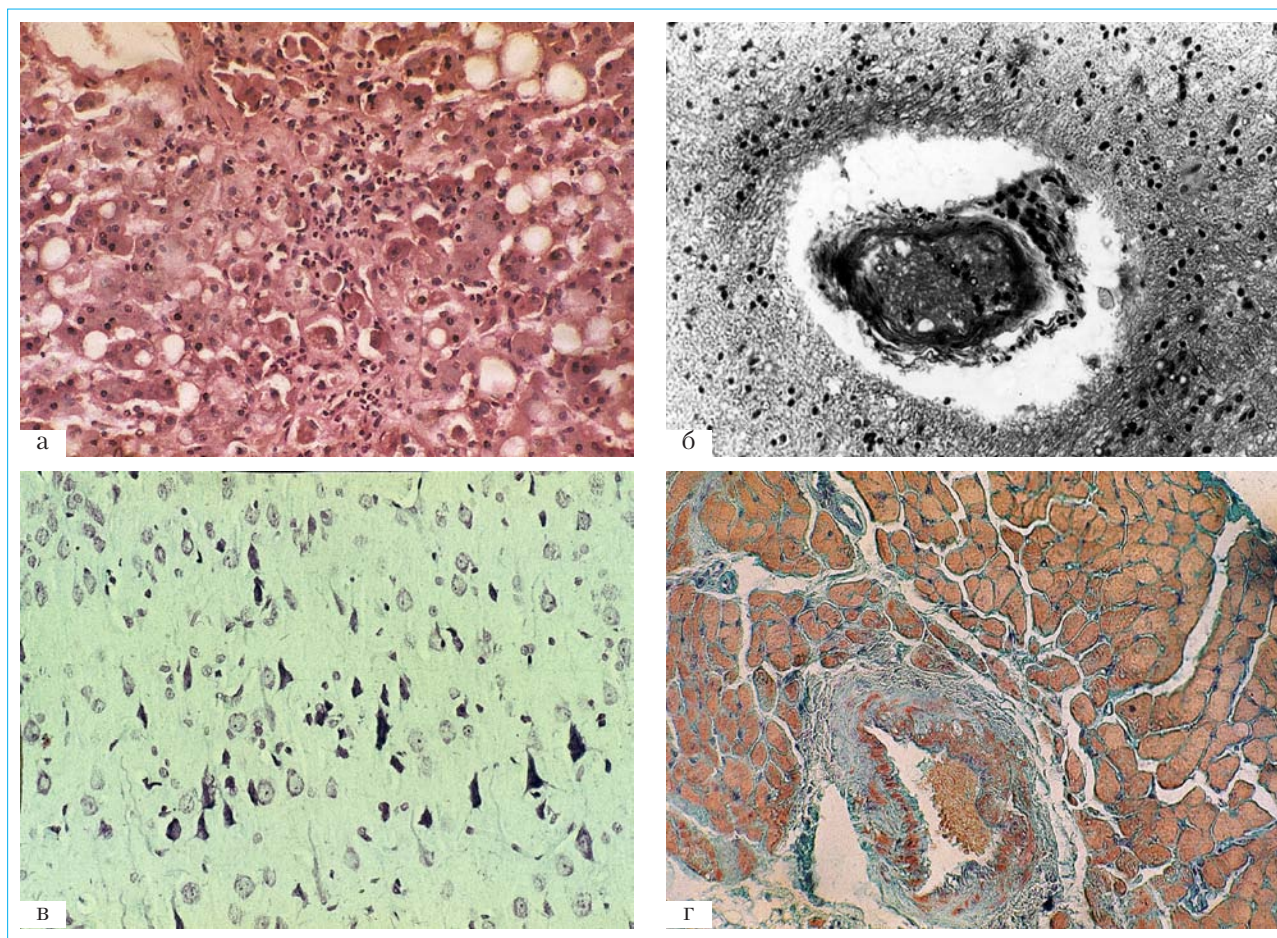


Рис. 3. Морфологические изменения в органах при алкоголизме: а — тельца Мэллори в печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — стаз крови и фибриноидный некроз стенок сосуда головного мозга, периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; в — множественные темные сморщенные нейроны, клетки-тени, набухание и лизис нервных клеток. Окраска по Ниссля, $\times 150$; г — алкогольная кардиомиопатия. Склероз интрамуральной артерии, периваскулярный склероз, склеротические изменения стромы. Окраска азокармином по Гейденгайну, $\times 100$

Fig. 3. Morphological changes in organs during alcoholism: (a) — Mallory bodies in the liver. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$; (б) — blood stasis and fibrinoid necrosis of the cerebral vessel walls, perivascular edema. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 150$; (в) — multiple dark wrinkled neurons, cell-shadows, swelling and lysis of neurons. Staining according to Nissl, $\times 150$; (г) — alcoholic cardiomyopathy. Sclerosis of the intramural artery, perivascular sclerosis, sclerotic changes of the stroma. Staining with azocarmine according to Heidenhain; $\times 100$

обычно прогрессирует, что связано с образованием алкогольного гиалина и иммунного воспаления.

Также нарастают склеротические изменения микроциркуляторного русла. По мере истощения регенераторных возможностей уменьшается количество капилляров, падает их тонус, увеличивается артериосклероз, замедляются линейная и объемная скорости кровотока. Эти изменения в некоторых случаях являются предпосылкой для развития в перивентрикулярных зонах гипоталамуса диапедезных кровоизлияний, характерных для алкогольной энцефалопатии Гайе — Вернике [13]. В условиях нарушенного кровотока постоянное воздействие на стенку сосудов этанола и ацетальдегида ведет к постепенному разрушению гемато-

энцефалического барьера и проникновению алкоголя и его метаболитов в головной мозг (рис. 3б). При этом ацетальдегид, взаимодействуя с альбуминами крови, способен образовывать токсический белок, разрушающий глиальные клетки. Нарастают также изменения нейронов в виде их острого набухания, потери вещества Ниссля, сморщивания и лизиса нервных клеток, снижения их количества (рис. 3в). Прогрессирует и хроническая энцефалопатия, усиливается склероз мягкой мозговой оболочки, что иногда может затруднять циркуляцию ликвора. Сочетание этих процессов нередко приводит к умеренной атрофии ткани мозга. Такие изменения, вероятно, влияют на развитие абстинентного синдрома и алкогольных психозов.

В миокарде прогрессирует АКМП [15]. Нарастают атерioskлероз и артериосклероз, падает тонус сосудов микроциркуляторного русла (рис. 3г). При этом у большинства больных атерioskлероз коронарных артерий выражен относительно умеренно. Усиливаются атрофия мышечных волокон и склеротические процессы в миокарде, продолжает падать активность окислительно-восстановительных ферментов. Высвобождающиеся из нервных терминалей под воздействием ацетальдегида катехоламины приводят к появлению контрактур мышечных волокон. Из-за алкогольной нейропатии центрального генеза ухудшается регулирующая функция сердца и его проводящей системы, что усугубляет нарушения проводимости и ритма сердечных сокращений. Снижение сократительной активности сердца способствует нарастанию гипоксии, прогрессированию атрофических и склеротических процессов, особенно в печени и головном мозге. В результате снижаются процессы перекисного окисления липидов, так как печень является депо антиоксидантов. Продолжается падение синтеза глюкозы из лактата, что угнетает энергетический обмен в органах и особенно в ткани ЦНС.

В развитии бронхолегочной патологии при алкоголизме существенную роль играет угнетение клеточного и гуморального иммунитета. Больные, как правило, страдают хроническим катарально-гнойным бронхитом, а в паренхиме легких нарастают тяжелые изменения сосудов микроциркуляции. Расширяются зоны запустевания капилляров, увеличивается число измененных пневмоцитов II типа, снижается количество альвеолярных макрофагов, их подвижность и фагоцитарная активность. В результате у больных все чаще возникают множественные ателектазы, на фоне которых в 1-й и 2-й стадиях алкоголизма развивается очагово-сливная бронхопневмония, а в 3-ю стадию — крупозная пневмония, которая нередко осложняется карнификацией легких, менингитом, перикардитом и полипозно-язвенным эндокардитом. Из-за выраженного иммунодефицита, снижения бактерицидной активности сурфактанта, угнетения альвеолярных макрофагов и лейкоцитов воспалительные заболевания легких протекают тяжело и нередко осложняются образованием абсцессов. Абсцедирующая пневмония — характерный признак алкоголизма. Хронические рецидивирующие заболевания легких сопровождаются развитием эмфиземы и пневмосклероза. На этом фоне снижение сократительной функции сердца способствует застою крови в сосудах легких, что усиливает склеротические процессы, сопровождающиеся развитием гипертонии малого круга кровообращения.

В результате постоянного токсического воздействия этанола, и особенно ацетальдегида, в крови больных развиваются выраженные изменения. Они отражают в первую очередь прогрессирующую патологию печени и нарушение ее функций, в том числе регуляцию кроветворения. Это

приводит к различным отклонениям в белковом, липидном, углеводном составе крови, появлению в ней ферментов и других веществ, не встречающихся в нормальных условиях. Этанол и ацетальдегид способствуют образованию в крови аномальных белков, нарушают процессы обмена железа и витаминов, что стимулирует нарастание анемии и гипоксии. Эти явления усугубляются из-за нарушения свойств цитомембран, что вызывает патологические изменения клеток крови, в первую очередь эритроцитов.

Нарастает и патология эндокринной системы, в том числе склерозирование протоков и стромы поджелудочной железы, атрофия ее паренхимы, на фоне чего сохраняется продуктивное воспаление. С индуриативным панкреатитом связано нарушение гликогенеза, поэтому при алкоголизме нарастает дефицит глюкозы, запасы которой в печени минимальны. Изменения в гипоталамо-гипофизарно-гормональной системе становятся причиной атрофии яичек и яичников. В надпочечниках развивается периваскулярный склероз и атрофические изменения в коре, особенно в пучковой зоне [14].

Таким образом, на стадии алкоголизма изменения в органах практически необратимы, компенсаторные возможности организма, хотя и зависят от индивидуальных особенностей больного, тем не менее их срыв практически неизбежен в силу постоянного поступления алкоголя при относительно низких возможностях глубоко и необратимо пораженных внутренних органов. По существу, клиническая энцефалопатическая стадия алкоголизма, характеризующаяся отчетливым снижением одномоментного потребления алкоголя, является отражением падения компенсаторных возможностей организма.

Этим, вероятно, в определенной степени можно объяснить и развитие абстинентного синдрома у больных алкоголизмом как реакции на стрессовую ситуацию. Прекращение поступления в организм этанола сопровождается выбросом в кровь катехоламинов, появлением других механизмов стресса, в результате чего в ткани головного мозга возникают периваскулярный отек, диапедезные кровоизлияния, выраженные острые изменения нейронов в виде их набухания и хроматолиза [13]. Эти морфологические изменения коррелируют с клиникой алкогольного делирия, в терминальной стадии которого у больных могут развиваться кома или сопор.

Выводы

1. Алкогольная болезнь представляет собой хроническую алкогольную интоксикацию, патогенез которой складывается из трех стадий, каждая из которых сопровождается развитием морфологических изменений органов и тканей: 1 — стадии повторных острых алкогольных интоксикаций; 2 — стадии пьянства; 3 — стадии алкоголизма и его осложнений.

2. Развитие и динамика АБ зависят от уровня базального метаболизма печени, который определяется генетическими особенностями и носит индивидуальный характер.

3. При пьянстве практически во всех органах и тканях, прежде всего в сосудах микроциркуляторного русла, печени, сердце, ЦНС и легких, развиваются выраженные и прогрессирующие морфологические изменения, которые либо обратимы, либо хорошо компенсированы.

4. Алкоголизм характеризуется тяжелыми и необратимыми морфологическими и функциональными изменениями всех систем организма на фоне

исчерпания его компенсаторных возможностей, оказывающими влияние на развитие абстинентного синдрома и психопатологических реакций.

5. Пьянство является излечимой стадией АБ при употреблении алкоголя в пределах базального метаболизма печени, в то время как алкоголизм — неизлечимая стадия заболевания, требующая лишь паллиативной терапии.

6. Перенос усилий по профилактике и лечению АБ на стадию пьянства открывает перспективы в борьбе с ХАИ, что имеет исключительное значение в медицинском и социально-общественном плане.

Литература / References

1. Демин А.А. Оценка роли средовых и генетических факторов в развитии зависимости от психоактивных веществ у молодых мужчин в психогигиенических исследованиях: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2012. 21 с. [Demin A.A. Assessment of the role of environmental and genetic factors in the development of addiction to psychoactive substances in young men in psychohygienic studies: Published summary of PhD thesis. Moscow, 2012. 21 p. (In Rus.)].
2. Немцов А.В. Алкоголизм в России: история вопроса, современные тенденции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;1 (Прил. Алкоголизм): 3–7 [Nemtsov A.V. Alcoholism in Russia: the history of the issue, modern trends. Korsakov journal of neurology and psychiatry. 2007;1 (Suppl. "Alcoholism"):3–7 (In Rus.)].
3. Огурцов П.П., Пауков В.С., Иткес А.В. и др. Роль вирусов гепатита и генетической предрасположенности в патогенезе хронической алкогольной интоксикации. В кн. «Тез. 2-го съезда Международн. Союза ассоциаций патологоанат.» М., 1999. С. 219 [Ogurtsov P.P., Paukov V.S., Itkes A.V., et al. The role of hepatitis viruses and genetic predisposition in the pathogenesis of chronic alcohol intoxication. In "Abstracts of 2nd Congress of the International union of pathoanatomist associations". Moscow, 1999. P. 219 (In Rus.)].
4. Анохина И.П., Вертинская А.Г., Векшина Н.Л. и др. Наследственный алкоголизм: некоторые нейрохимические и генетические механизмы. Вестн. РАМН. 1999;6:43–7 [Anokhina I.P., Vertinskaya A.G., Vekshina N.L., et al. Hereditary alcoholism: some neurochemical and genetic mechanisms. Vestnik RAMS. 1999;6:43–7 (In Rus.)].
5. Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология. 2007;12:29–36 [Nemtsov A.V., Terekhin A.T. Scale and diagnostic composition of alcoholic deaths in Russia. Narcology. 2007;12:29–36 (In Rus.)].
6. Лисицын Ю.П., Сидоров П.И. Алкоголизм: медико-социальные аспекты. М.: Медицина, 1990. 528 с. [Lisitsyn Yu.P., Sidorov P.I. Alcoholism: medico-social aspects. Moscow: Medicine, 1990. 528 p. (In Rus.)].
7. Lingford-Hughes A.R., Davies S.J.C., Williams T.M., et al. Addiction. Brit Med Bull. 2003;65:209–22.
8. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. Тер арх. 2001;2:65–7 [Paukov V.S., Belyaeva N.Yu., Voronin T.M. Alcoholism and alcoholic disease. Ther Arch. 2001;2:65–7 (In Rus.)].
9. Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. Арх пат. 2004;4:3–9 [Paukov V.S., Erokhin Yu.A. Pathological anatomy of drunkenness and alcoholism. Arch Pat. 2004;4:3–9 (In Rus.)].
10. Нужный В.П. ВИНТИ. Новости науки и техники. Сер. Медицина. Вып. Алкогольная болезнь. 1998;6:1–8 [Nuznyi V.P. VINITI. News of science and technology. Ser. Medicine. Issue. Alcoholic disease. 1998;6:1–8 (In Rus.)].
11. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Моисеев В.С. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя. Клинич фармакология и терапия. 2007;1:1–5 [Tarasova O.I., Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V., Moiseev V.S. Modern laboratory markers of alcohol use. Clinical pharmacology and therapy. 2007;1:1–5 (In Rus.)].
12. Turner C., Anderson P. Alcohol and cardiovascular disease — what is the relationship. J addiction. 1990;85(7):851–3.
13. Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Изменения головного мозга в доклинической стадии алкогольной болезни и при алкоголизме. Наркология. 2004;5:32–6 [Paukov V.S., Erokhin Yu.A. Changes in the brain in the preclinical stage of alcoholic disease and alcoholism. Narcology. 2004;5:32–6 (In Rus.)].
14. Алябьев Ф.В., Климачевский А.А. Зависимость морфофункционального состояния надпочечников от длительности воздействия и концентрации этанола в крови в динамике алкогольной интоксикации при интрагастральном введении этанола. Морфология. 2008;133(3):16–7 [Alyabyev F.V., Klimachevsky A.A. Dependence of the morphofunctional state of the adrenals on the duration of exposure and the concentration of ethanol in the blood in the dynamics of alcohol intoxication with intragastric administration of ethanol. Morphology. 2008;133(3):16–7 (In Rus.)].
15. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть. М., 2000. С. 79–83 [Kaktursky L.V. Sudden cardiac death. Moscow, 2000. P. 79–83 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Пауков Вячеслав Семенович* — доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: paukov@mma.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Воронина Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Кириллов Юрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, консультант ПАО «ГКБ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы». Контактная информация: youri_kirillov@mail.ru; 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7.

Мальшева Евгения Михайловна — ассистент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: pat.40@inbox.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Information about the authors

Vyacheslav S. Paukov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honorary Head of the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: paukov@mma.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.

Tatyana M. Voronina — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Yuri A. Kirillov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Consultant of the Department of Pathological Anatomy, Moscow City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation. Contact information: youri_kirillov@mail.ru; 129301, Moscow, Kasatkina str., 7.

Evgenia M. Malysheva — Research Assistant, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pat.40@inbox.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.

Поступила: 04.07.2018

Received: 04.07.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Аутоиммунный гепатит у детей: современное состояние проблемы

Г.В. Волинец, А.И. Хавкин, Т.А. Скворцова, В.В. Маткаш

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ВГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
г. Москва, Российская Федерация

Цель обзора: обобщить итоги исследований аутоиммунного гепатита (АИГ) у детей, подходы к его диагностике и терапии на современном этапе.

Основные положения. В соответствии с результатами серологических исследований у детей выделяют два типа АИГ: АИГ 1-го типа при выявлении аутоантител к гладкой мускулатуре (ASMA) и/или антинуклеарных аутоантител (ANA) и АИГ 2-го типа — при выявлении аутоантител к микросомам печени и почек (anti-LKM-1) и/или аутоантител к цитозольному антигену печени (anti-LC-1). Паренхиматозное воспаление печени хорошо отвечает на стандартную иммуносупрессивную терапию преднизолоном и азатиоприном. Рецидивы заболевания отмечаются примерно у 40 % пациентов во время лечения. Целесообразно лечить детей в течение, по крайней мере, 2–3 лет, прежде чем предпринимать попытки отмены лечения, которые следует учитывать только в том случае, если уровни трансаминаз и IgG были нормальными и отрицательным или низкими (1:20 методом иммунофлюоресценции) были титры аутоантител в течение, по меньшей мере, года. Перед попыткой отмены терапии следует повторить биопсию печени и гистологическое исследование, чтобы исключить остаточные воспалительные изменения. Небольшому количеству пациентов, которые не отвечают на стандартное лечение, и тем, у которых регистрируются частые рецидивы заболевания, целесообразно предлагать альтернативное иммуносупрессивное лечение, эффективность которого все еще неоднозначна и малоизучена (в том числе в порядке приоритета микофенолата мофетил, ингибиторы кальциневрина, ритуксимаб, ингибитор фактора некроза опухоли альфа). В случаях рефрактерности к терапии и прогрессировании заболевания до цирроза печени и его декомпенсации показана трансплантация печени. АИГ может рецидивировать после трансплантации печени.

De novo АИГ развивается после трансплантации печени по поводу неаутоиммунных болезней, характеризуется также присутствием аутоантител (ANA, ASMA и типичным или нетипичным анти-LKM-1) и гистологической картиной, схожей с таковой при АИГ. *De novo* АИГ после трансплантации печени хорошо отвечает на классическую иммуносупрессивную терапию АИГ, но не на стандартную антиретровирусную терапию.

В статье рассматриваются вопросы клинических проявлений, диагностики, подходов к лечению и длительному наблюдению детей с АИГ, в том числе сформулированные основной группой членов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN).

Заключение. Аутоиммунный гепатит (АИГ) у детей имеет прогрессирующее течение с исходом в цирроз печени. Представленный обзор обобщает подходы к диагностике и подбору терапии аутоиммунного гепатита у детей.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, аутоантитела к гладкой мускулатуре, антинуклеарные аутоантитела, аутоантитела к микросомам печени и почек, аутоантитела к цитозольному антигену печени, иммуносупрессивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Волинец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Маткаш В.В. Аутоиммунный гепатит у детей: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):18–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-18-34>

Autoimmune Hepatitis in Children: The Current State of the Problem

Galina V. Volynets, Anatoly I. Khavkin, Tamara A. Skvortsova, Vasilisa V. Matkash

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russian Federation

Aim. To generalize the results of existing research studies carried out to investigate autoimmune hepatitis (AIH) in children, and the contemporary approaches to the diagnosis and therapy of the disease.

Key points. According to the results of serological studies, two types of AIH can be distinguished in children. AIH of type 1 is diagnosed, when anti-smooth muscle autoantibodies (ASMA) and/or antinuclear autoantibodies (ANA) have been detected. AIH of type 2 AIH is diagnosed, when liver kidney microsomal autoantibodies (anti-LKM-1) and/or anti-liver cytosolic autoantibodies (anti-LC-1) have been detected. Liver parenchymal inflammation responds well to a standard immunosuppressive therapy with prednisolone and azathioprine. Disease relapses are observed in about 40% of patients during treatment. It is expedient to treat children at least for 2–3 years before attempting to cancel the treatment, which decision should be considered only when the levels of transaminases have remained normal and IgG has been negative, or autoantibody titers have been low (1:20 using immunofluorescence method) for at least a year. Before attempting to cancel the therapy, liver biopsy and histological study should be repeated in order to exclude the possibility of residual inflammatory changes. For a small number of patients, who do not respond to standard treatment and those who suffer from frequent disease relapses, it is advisable to offer an alternative immunosuppressive treatment, the effectiveness of which is still ambiguous and poorly understood (including, in order of priority, mycophenolate mofetil, calcineurin inhibitors, rituximab, Inhibitor of tumor necrosis factor- α). In cases of refractoriness to therapy and the disease progression to liver cirrhosis and its decompensation, liver transplantation is justified. It is shown that AIH might relapse after liver transplantation.

De novo AIH develops after liver transplantation as a result of non-autoimmune diseases; it is characterized by the presence of autoantibodies (ANA, ASMA and typical or atypical anti-LKM-1), and histologically characterized by a pattern similar to that of AIH. *De novo* AIH after liver transplantation responds well to a classical immunosuppressive therapy, but not to a standard antiretroviral therapy.

In the review, we discuss issues associated with the clinical manifestations and diagnosis of AIH in children. Approaches to the treatment and long-term observation of such children are reviewed, including, i.e., those formulated by the main group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) members.

Conclusion. Autoimmune hepatitis (AIH) in children has a progressive course with the outcome to liver cirrhosis. The presented review has summarized approaches to the diagnosis and selection of AIH therapy in children.

Keywords: children, autoimmune hepatitis, anti-smooth muscle autoantibodies, antinuclear autoantibodies, liver kidney microsomal autoantibodies, anti-liver cytosolic autoantibodies, immunosuppressive therapy

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I., Skvortsova T.A., Matkash V.V. Autoimmune Hepatitis in Children: The Current State of the Problem. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):18–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-18-34>

Эпидемиология аутоиммунного гепатита

До настоящего времени аутоиммунные заболевания печени в возрастной группе от 0 до 18 лет считаются редкими, но диагностироваться они стали значительно чаще, что объясняется и улучшением качества диагностики этих заболеваний, и реальным увеличением заболеваемости и/или снижением заболеваемости вирусными гепатитами вследствие повсеместной вакцинации против гепатита В и эффективностью лечения гепатита С [1–17].

У детей и подростков имеются 3 заболевания печени, которые, вероятно, возникают в результате аутоиммунной атаки: «аутоиммунный гепатит» (АИГ), «аутоиммунный склерозирующий холангит» (АСХ), и «*de novo* АИГ» после трансплантации печени. Эти состояния могут не иметь яркой клинической картины или протекать с клиническими проявлениями острого гепатита. Они обычно отвечают на иммуносупрессивную терапию, которая должна быть назначена как можно быстрее после установления диагноза, чтобы предупредить прогрессирование заболевания.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — аутоиммунное заболевание печени, которое впервые было описано в 1950-х годах [18–20]. Для него характерно прогрессирующее воспаление ткани печени, при

отсутствии лечения заканчивающееся циррозом печени (ЦП) и печеночной недостаточностью. Чаще встречается у женщин.

Распространенность АИГ у детей неизвестна. Показано, что в Канаде ежегодная заболеваемость АИГ составляет 0,23 на 100 000 детей [21]. По данным детского гепатологического центра Королевского колледжа (King's College Hospital), заболеваемость АИГ детей за период между 1990–2000 годами увеличилась в 6 раз [22], а исследование, проведенное в Дании, показывает двукратное увеличение за тот же период заболеваемости АИГ взрослых [23]. Объясняется этот факт либо улучшением осведомленности врачей об этом заболевании и улучшением диагностики, либо реальным увеличением частоты аутоиммунных заболеваний печени.

По серологическому профилю у детей различают два типа АИГ: АИГ тип 1 (АИГ-1), и АИГ 2-й тип (АИГ-2). Три четверти пациентов с любым типом АИГ — это женщины.

АИГ-1 встречается во все возрастные периоды, но имеются два пика подъема заболеваемости: один — у подростков, а другой — в возрасте около 40 лет. У детей АИГ-1 составляет не менее двух третей случаев и обычно манифестирует в подростковом возрасте.

АИГ-2 является редким заболеванием, встречается в более раннем, в том числе в младенческом возрасте, поражает главным образом детей и молодых людей, хотя встречается и у пожилых людей.

Клиническо-лабораторные проявления аутоиммунного гепатита у детей

В дебюте обоих типов АИГ в сыворотке крови обычно повышается уровень IgG, хотя у 15 % пациентов с АИГ-1 и у 25 % пациентов с АИГ-2 уровень IgG находится в пределах референсных значений, особенно при остром дебюте заболевания [24, 25].

У большинства взрослых пациентов с АИГ-1 течение заболевания хроническое с такими неспецифическими симптомами, как быстрая утомляемость, тошнота, боли в животе и артралгия [26], а у детей и подростков АИГ имеет более агрессивное течение.

До недавнего времени клинические проявления АИГ у детей в основном описывались у пациентов европейского происхождения [24, 27–33], причем это заболевание редко встречалось у людей из других этнических групп. Однако, исходя из недавних исследований, это утверждение оказалось неверным [33–43].

Обращает на себя внимание, что у детей с исходно нормальным уровнем IgG во время лечения уровень IgG снижается. Примерно у 40 % пациентов с АИГ-2 отмечен частичный дефицит уровня IgA в сыворотке крови [24, 44].

В наиболее крупных, преимущественно европейских, исследованиях показано, что манифестация АИГ имеет следующие клинические проявления [21, 24, 30, 42, 45, 46]:

У 40–50 % пациентов с АИГ-1 или АИГ-2 зарегистрировано острое начало заболевания, напоминающее вирусный гепатит, который сопровождается такими неспецифическими симптомами, как недомогание, тошнота/рвота, анорексия, суставные и абдоминальные боли с последующей желтухой, темной мочой и обесцвеченным калом.

У 3 % пациентов с АИГ-1 и 25 % пациентов с АИГ-2 в течение от 2 недель до 2 месяцев от дебюта заболевания развивается острая печеночная недостаточность с печеночной энцефалопатией II–IV степени — фульминантное течение АИГ в дебюте.

У 40 % пациентов с АИГ-1 и у 25 % пациентов с АИГ-2 начало заболевания постепенное, которое в течение от 6 месяцев до нескольких лет до установления диагноза сопровождается такими неспецифическими симптомами, как прогрессирующее недомогание, головная боль, рецидивирующая желтуха, аменорея, анорексия, суставные и абдоминальные боли, диарея, потеря веса.

В ~10 % случаев при обоих типах АИГ заболевание дебютирует с таких осложнений цирроза печени и портальной гипертензии, как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода/желудка, геморрагический диатез, спленомегалия —

без предшествующего анамнеза заболевания печени и/или желтухи.

Случайное обнаружение повышения aminotransferаз без каких-либо симптомов или признаков заболевания печени (реальная частота встречаемости такой манифестации АИГ неизвестна, хотя регистрируется она редко).

Таким образом, в настоящее время известно, что манифестация АИГ у детей не является клинически стабильно проявляющимся процессом и болезнь необходимо исключать у всех пациентов, имеющих длительно сохраняющиеся симптомы поражения печени. Нередки эпизоды острого гепатита, чередующиеся спонтанным клиническим и биохимическим улучшением с рецидивом, которые часто приводят к опасной задержке в диагностике и лечении. Следовательно, АИГ следует всегда подозревать, когда исключены известные причины острого гепатита.

Не менее трети пациентов с АИГ имеют цирроз на момент установления диагноза независимо от особенностей манифестации заболевания [24, 25], что прежде всего указывает на его длительное течение. У пациентов с АИГ с острым началом заболевания при морфологическом исследовании биоптатов ткани печени обнаруживается выраженный фиброз или цирроз.

Тяжесть заболевания аналогична при обоих типах АИГ. Тем не менее АИГ-2 имеет более высокую тенденцию к развитию острой печеночной недостаточности и является более рефрактерным к терапии [24, 34, 41].

При обоих типах АИГ в 40 % случаев отмечается отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям, и приблизительно у 20 % пациентов либо при установлении диагноза, либо в период дальнейшего наблюдения (главным образом, при АИГ-2) регистрируются такие иммунопатологические заболевания, как аутоиммунный тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), гемолитическая анемия, витилиго, целиакия, инсулинозависимый диабет, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, гломерулонефрит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, мастоцитоз, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона [24, 48]. Таких пациентов следует активно наблюдать в плане необходимости возможного оперативного лечения [49]. В этом контексте особенно важны такие заболевания, как тиреоидит с гипотиреозом, который встречается у 8–23 % пациентов [24, 47], целиакия, которая диагностируется у 5–10 % пациентов [48, 50–52], и ВЗК, о которых сообщается у 18 % больных [30]. Отмечено, что пациенты с АИГ и целиакией достигают безрецидивной продолжительной ремиссии значительно чаще, чем пациенты с АИГ без целиакии, что свидетельствует о возможном длительном адьювантном эффекте безглютеновой диеты [53].

АИГ-2, чувствительный к иммуносупрессивной терапии, может быть частью аутоиммунного по-

лигландулярного синдрома (АПС) — аутосомно-рецессивного генетически детерминированного заболевания. АПС характеризуется триадой: хроническим мукокутальным кандидозом, гипопаратиреозом и болезнью Аддисона, при которых в 20–30 % случаев присутствует АИГ-2 [54–56]. Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания, вероятно, являются результатом дисфункции иммунной системы. Так, идентифицированы множественные дефекты одного гена, которые ассоциировались с редкими заболеваниями, сопровождающимися иммунодефицитом или аутоиммунным процессом, включая АИГ [57–59].

Как упоминалось выше, АИГ все чаще диагностируется у европейских детей и подростков, вероятно, потому что диагноз аутоиммунного заболевания печени пропускался из-за выявления вирусных гепатитов В и С. Исследования в группах от 5 до 181 (в среднем 34) пациентов, проводившиеся в Индии [35, 42], Малайзии [39], Пакистане [38], Бахрейне [37], Иране [36], Египте [34], Ямайке [43], Мексике [41], — указывают на клинические проявления и ответ на иммуносупрессивную терапию, сходный с таковым у европейских пациентов, но в целом более худший ответ на лечение и исход заболевания, вероятно, был связан с поздней диагностикой и задержкой направления пациентов в специализированные центры.

Диагностика аутоиммунного гепатита у детей

Типичный, но не патогномоничный гистологический признак АИГ — интерфейсный гепатит [60], который характеризуется плотным воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток, проникающих через пограничную пластинку, вторгаясь в окружающую паренхиму. Гепатоциты, окруженные воспалительными клетками, отекают и подвергаются пикнотическому некрозу. Хотя на границе и внутри дольки и характерно обилие плазматических клеток, присутствие их в небольшом количестве не исключает АИГ.

При остром начале АИГ или при рецидиве гистологическая картина соответствует панлобулярному гепатиту с мостовидным некрозом. Другие неспецифические характеристики, предложенные как более значимый гистологический признак АИГ, чем интерфейсный гепатит или плазматический инфильтрат [61], могут указывать на диагноз АИГ — это эмпериполез (активное проникновение одной клетки в другую, более крупную, без повреждения последней) и гепатоцитарные розетки [62]. Однако эти признаки присутствуют не у всех больных. При сравнении результатов гистологического исследования ткани печени детей с АИГ с результатами гистологического исследования пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени, включая вирусный гепатит, было установлено, что портальный лимфо-плазматический инфильтрат, розеткообразование и эмпериполез наблюдалось лишь у 56 % пациентов с АИГ. В частности, эмпериполез и розеткообразо-

вание были в значительной степени ассоциированы с АИГ [63]. Важным диагностическим маркером АИГ при дифференцировании его от других форм гепатита является наличие гиалиновых включений в клетках Купфера. Гиалиновые включения обнаруживаются именно при АИГ независимо от его типа, коррелируя с >2-кратным увеличением уровня IgG, определяемого с помощью иммуногистохимического анализа [64].

Результаты гистологического исследования ткани печени также позволяют оценить степень фиброза и помогают выявить перекрестный синдром и диагностировать возможные сопутствующие заболевания печени, в том числе такие, как неалкогольная жировая болезнь печени [65]. Хотя воспалительные изменения в желчных протоках присутствуют у небольшой части пациентов с классическим АИГ, но когда они выражены, то предполагается «Overlap-синдром» со склерозирующим холангитом в его составе [30].

У пациентов с острой печеночной недостаточностью (ОПН), в отличие от пациентов со скрытым течением заболевания, отмечены гистологические изменения преимущественно в центрлобулярной области [66], которые часто сопровождаются массивным некрозом и мультилобулярным коллапсом, не отличимым от других форм АИГ [67]. Показано, что у детей с ОПН гистологическое исследование не позволяет дифференцировать печеночную недостаточность вследствие АИГ от печеночной недостаточности другой этиологии [45]. При наличии коагулопатии биопсия печени должна выполняться трансъюгулярным путем, который так же, как и другие виды биопсии, имеет определенные риски при ее выполнении. Если трансъюгулярная биопсия недоступна технически, отсутствие гистологического заключения не должно препятствовать скорейшему началу иммуносупрессивной терапии. Но биопсия должна выполняться, как только позволят показатели коагуляции.

Ключевыми в диагностике АИГ являются положительные аутоантитела [68–71], которые, надо отметить, могут присутствовать и при других заболеваниях печени, не диагностируемых изолированно. К ним относятся антинуклеарные аутоантитела (ANA), аутоантитела к гладкой мускулатуре (ASMA), аутоантитела к микросомам печени и почек (anti-LKM-1) и аутоантитела к цитозольному антигену печени 1-го типа (LC-1), а также антимитохондриальные аутоантитела (AMA), являющиеся серологическим признаком первичного билиарного холангита, наличие которых свидетельствует против диагноза АИГ [68–71], хотя сообщалось о редких случаях AMA-положительного АИГ, в том числе у детей [72–75]. Длительное наблюдение за AMA-позитивными пациентами свидетельствует о том, что через 30 лет после дебюта заболевания у них развивается АИГ, который биохимически и гистологически имеет особенности первичного билиарного холангита [72].

В настоящее время известно, что у детей, как уже упоминалось выше, в соответствии с наличием тех или иных аутоантител выделяют два типа АИГ: АИГ-1 при выявлении ASMA и/или ANA, и АИГ-2 при выявлении anti-LKM-1 и/или anti-LC-1. Иногда может быть одновременно наличие двух аутоантител [71, 76].

У взрослых положительными считаются титры аутоантител 1:40, тогда как у детей для ANA и ASMA положительными считаются титры от 1:20 или 1:10 для anti-LKM-1 [71].

И у взрослых, и у детей аутоантитела могут присутствовать в низком титре или даже быть отрицательными и при остром или fulминантном течении заболевания. Для более четкого определения аутоантител в сомнительных случаях используются клетки HEp2, которые имеют визуализированные ядра. Но они не рекомендованы для скрининга АИГ из-за высокой частоты положительного ответа у здоровых людей [71, 77, 78] и при наличии инфекции, особенно у детей [79]. Поэтому стандартным методом выявления ANA остается иммунофлуоресценция.

Иммунофлуоресцентное окрашивание ASMA обнаруживается в артериальных стенках сосудов почек, печени и желудка. В почках ASMA может иметь 3 типа: V (сосуды), G (гломерулы), и T (канальцы) [71]. V-тип встречается и при аутоиммунном воспалительном заболевании печени, а также при аутоиммунных заболеваниях, не поражающих печень, и при вирусных инфекциях, но типы VG и VGT являются показателями АИГ. Тип VGT соответствует «актину F» или микрофиламенту, наблюдаемому с использованием в качестве субстрата культивированных фибробластов. Молекулярная мишень реактивной способности микрофиламента остается малоизученной. Хотя реактивность антиактина сильно ассоциируется с АИГ, приблизительно 20 % пациентов АИГ-1 не имеют антиактиновых (ANA) антител [71].

Anti-LKM-1 характеризуются яркой окраской цитоплазмы гепатоцитов и части РЗ почечных канальцев. Anti-LKM-1 можно спутать с AMA, так как оба аутоантитела окрашивают и печень, и почку, хотя AMA, в отличие от anti-LKM-1, также окрашивает париетальные клетки желудка. Идентифицировать молекулярную мишень anti-LKM-1, цитохрома P450D6 и AMA для разрешения сомнительных случаев можно с помощью иммуноферментного анализа [71].

Anti-LC-1, дополнительный маркер для АИГ-2, может присутствовать самостоятельно, но часто встречается в сочетании с anti-LKM-1 [80] и определен может быть с помощью иммуноферментного анализа [71].

Другие аутоантитела, реже определяемые, но имеющие диагностическое значение, — это аутоантитела к растворимому антигену печени (anti-SLA) и антинейтрофильные аутоантитела (pANCA). Anti-SLA — это высокоспецифичные аутоантитела

для диагностики АИГ [81, 82]. Они позволяют выделить пациентов с прогностически более неблагоприятным течением заболевания [83]. В отличие от стандартной диагностики, аутоантитела anti-SLA не обнаруживаются методом иммунофлуоресценции. Они определяются с помощью молекулярных методов исследования [84].

При АИГ-1 часто обнаруживаются pANCA, как и при первичном склерозирующем холангите или ВЗК, но они не являются типичными. Сообщается, что они реагируют с компонентами периферической ядерной мембраны нейтрофилов и поэтому также называются периферическими антиядерными нейтрофильными аутоантителами. В отличие от АИГ-1, периферические антиядерные нейтрофильные аутоантитела фактически отсутствуют при АИГ-2 [71].

Чувствительной к иммуносупрессивной терапии является серонегативная форма АИГ, что было зарегистрировано в педиатрических ретроспективных исследованиях, связанных с развитием апластической анемии [36, 38, 85]. При этом, однако, не проводилось исследование на аутоантитела в соответствии с рекомендациями Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (International Autoimmune Hepatitis Group — IAHG). Истинная распространенность серонегативной формы АИГ для всех перечисленных выше аутоантител может быть установлена только при строгом проспективном исследовании.

Таким образом, диагностика АИГ основывается на сочетании клинических, биохимических, иммунологических и гистологических данных, а также на исключении других известных причин заболеваний печени, которые могут протекать со сходными серологическими и гистологическими особенностями, характерными и для АИГ (например, гепатиты В, С, Е, болезнь Вильсона, неалкогольный стеатогепатит, лекарственно индуцированное поражение печени). Для уточнения диагноза и оценки тяжести поражения печени показана биопсия печени [86, 87].

Единый диагностический тест для АИГ отсутствует. IAHG разработала балльную диагностическую систему для сравнительных и исследовательских целей, включающую в себя несколько положительных и отрицательных ответов, по сумме которых определяется значение, указывающее на вероятный или определенный АИГ [68, 70]. Существует упрощенная система скрининга АИГ, которая лучше подходит для клинического применения [69]. Однако балльная диагностическая система не подходит для диагностики АИГ у детей, в частности, в контексте fulминантной (острой) печеночной недостаточности (ОПН) [53, 88]. Кроме того, диагностически значимые титры аутоантител у детей часто имеют более низкие значения, чем у взрослых [71]. Кроме того, балльная диагностическая система IAHG не позволяет дифференцировать АИГ и аутоиммунный склерозирующий холангит (ACX) [30, 89], который диагностируется только после проведения холангио-

графии. Тем не менее усовершенствованная балльная система может применяться для диагностики АИГ у детей (табл. 1) [90].

Трансплантация печени у детей с аутоиммунным гепатитом

Трансплантация печени (ТП) является вариантом лечения пациентов с АИГ, у которых тяжелая ОПН не реагирует на лечение стероидами. 5-летняя выживаемость после ТП при АИГ составляет от 80 до 90 % [91]. Результаты ТП при АИГ хорошие, но болезнь может рецидивировать в аллотрансплантате, несмотря на иммуносупрессию [92–96]. Среднее время от ТП до рецидива составляет 5 лет [87, 97], но может произойти уже через 35 дней после операции [98]. Частота рецидива АИГ варьирует от 38 до 83 % [27, 99, 100] и зависит от критериев, используемых для диагностики, иммунодепрессантов, продолжительности наблюдения и результатов гистологического исследования ткани печени. Диагноз рецидивирующего АИГ основан на появлении клинических симптомов гепатита, повышении уровня транс-

аминаз и IgG, аутоантител, а также ответа на лечение преднизолоном и азатиоприном [88, 101], т.е. тех критериев, которые включены в систему, разработанную IAHG [68–70], и используются для диагностики АИГ в нативной печени, хотя они и не прошли систематическую проверку на диагностику рецидивирующего после ТП АИГ.

Причины, которые, как сообщается, связаны с рецидивом АИГ после ТП: антигены гистосовместимости HLA-DR3 либо HLA-DR4 [102, 103]; прекращение приема кортикостероидов после ТП [104–106], тяжесть некротоспалительной активности в нативной печени во время ТП [98, 107]. Интересно, что рецидивирующий АИГ, как сообщается, развивается реже у пациентов, трансплантированных по поводу фульминантного течения АИГ с ОПН по сравнению с пациентами с хронической формой течения заболевания [108].

De novo аутоиммунный гепатит после трансплантации печени у детей

Выделяется *de novo* АИГ, который развивается после трансплантации печени у пациентов, транс-

Таблица 1. Предлагаемые критерии оценки для диагностики аутоиммунного гепатита у детей
Table 1. Evaluation criteria proposed for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children

Критерии	Показатели	Баллы
ANA и/или ASMA*	≥1:20	1
	≥1:80	2
Anti-LKM-1*	≥1:10	1
	≥1:80	2
Anti-LC-1	Положительно	2
Anti-SLA	Положительно	2
pANCA	Положительно	1
IgG	Больше верхней границы нормы	1
	Больше 2 верхних границ нормы	2
Данные гистологического исследования биоптата печени	Не исключают АИГ	1
	Типичные для АИГ	2
Вирусные гепатиты (А, В, Е, EBV), НАЖБП, болезнь Вильсона, ЛИПП	Отсутствуют	2
Внепеченочные аутоиммунные заболевания	Есть	1
Случаи аутоиммунных заболеваний в семье	Есть	1
	Изменения билиарных протоков отсутствуют	2
Холангиография	Обнаруживаются патологические изменения желчных протоков	–2
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ		
Количество баллов: ≥7 — вероятный АИГ; ≥8 — определенный АИГ.		

Примечание:

* — аутоантитела, определяемые с помощью непрямой иммунофлуоресценции на субстрате грызунов.

АИГ — аутоиммунный гепатит; ANA — антиядерные антитела; anti-LC — антипеченочный цитозоль типа 1; anti-LKM-1 — аутоантитела к микросомам печени и почек типа 1; anti-SLA — антирастворимый антиген печени; pANCA — периферические антиядерные нейтрофильные антитела; ASMA — аутоантитела к гладкой мускулатуре; EBV — вирус Эпштейна — Барр; IgG — иммуноглобулин G; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЛИПП — лекарственно индуцированное поражение печени.

плантированных по поводу различных заболеваний печени, кроме аутоиммунных. Хотя образование неспецифических аутоантител обнаруживается со временем после трансплантации печени, затрагивая >70 % реципиентов [95, 109], распространенность *de novo* АИГ у детей колеблется от 2 до 6 % [92, 93, 110–114]. Эти патологические изменения, возникающие у ~4 % детей, трансплантированных по поводу различных неаутоиммунных заболеваний печени, впервые были описаны в King's College Hospital (London, UK). [113]. У пациентов развивалась форма дисфункции трансплантата с особенностями, характерными для классического АИГ, а именно: высокий уровень трансаминаз, гипергаммаглобулинемия, положительные титры аутоантител ANA, ASMA, типичные и атипичные (т.е. окрашивание только почечных канальцев) anti-LKM-1 и гистологические особенности, характерные для хронического гепатита с портальным/перипортальным воспалением и центрлобулярными некрозами. Другие причины дисфункции трансплантата после трансплантации печени, такие как отторжение, инфекция и тромбоз печеночной артерии, были исключены. Пациенты с *de novo* АИГ не реагировали на традиционное антиретровирусное лечение, но отвечали на классическое лечение АИГ. Никто из детей не подвергался трансплантации по поводу аутоиммунных заболеваний печени, и все имели терапевтические антиреактивные уровни концентрации ингибитора кальциневрина сыворотки во время диагностики *de novo* АИГ. После этого было еще несколько сообщений о возникновении *de novo* АИГ после трансплантации печени как у детей, так и у взрослых. *De novo* АИГ был описан также как осложнение у доноров печеночной трансплантации [115]. В самом крупном исследовании у детей, опубликованном на сегодняшний день, описывается 41 (5,2 %) пациент из 788 с трансплантацией печени, выполненной в одном центре, у которых развился *de novo* АИГ. Отторжение трансплантата и стероидная зависимость были определены как факторы риска для развития этого осложнения [114]. У взрослых было высказано предположение о том, что предсказать развитие этого состояния может гистологическая картина, характеризующаяся центрлобулярным воспалением с некротическим воспалением и плазмноклеточной инфильтрацией [116]. У детей наиболее распространенной гистологической особенностью *de novo* АИГ был лобулярный гепатит, часто без некротического воспаления или плазмноклеточных инфильтратов [117].

Лечение аутоиммунного гепатита у детей

С самых ранних сообщений о АИГ у детей установление лекарственно индуцированной ремиссии проводилось по более строгим критериям, чем у взрослых, у которых в течение длительного времени уровни трансаминаз, в два раза превышающие верхнюю границу нормы, считались

признаком хорошего ответа на лечение. В детском возрасте ремиссия достигается у 60–90 % пациентов в зависимости от тяжести заболевания при его манифестации, быстроты и степени ответа на лечение, и определялась как полное клиническое выздоровление с уровнем трансаминаз, находящихся в пределах референсных значений [61, 63, 64, 68, 87]. В последние годы к определению ремиссии были добавлены еще три критерия: нормализация уровня IgG, отрицательные или очень низкие титры аутоантител и гистологическое разрешение воспаления в ткани печени [69]. Гистологический ответ, однако, отстает от ответа биохимического [118–120], а клиничко-биохимически-иммунологическая ремиссия не всегда отражает гистологическое разрешение процесса, хотя у 95 % пациентов имеется выраженное гистологическое улучшение в среднем после 4 лет эффективного лечения [119].

Поскольку биопсию печени нельзя повторять часто, в клинической практике ремиссия считается полной, если определяются нормальные уровни трансаминаз и IgG, отрицательные показатели ANA и ASMA или они определяются в низких титрах (<1:20), а anti-LKM-1 и anti-LC-1 составляют <1:10 или отрицательные [59].

АИГ необходимо подозревать у всех детей с признаками заболевания печени после исключения их инфекционной и метаболической этиологии. АИГ прекрасно реагирует на иммуносупрессивную терапию, и лечение нужно начинать незамедлительно для предупреждения прогрессирования заболевания.

Цель лечения — уменьшить или устранить воспалительный процесс в печени, достигнуть ремиссии, нивелировать клинические проявления заболевания и увеличить ожидаемую продолжительность жизни [69, 121, 122].

Несмотря на то что цирроз присутствует у 44–80 % детей на момент установления диагноза [60, 68, 120], смертность вследствие АИГ в детском/подростковом возрасте достаточно низкая, и большинство детей остаются клинически стабильными и хорошо переносят длительное лечение. Однако исследование 30 детей с аутоиммунными болезнями печени (АИГ, первичный склерозирующий холангит — ПСХ и аутоиммунный склерозирующий холангит — АСХ) сообщает о снижении показателей качества жизни у пациентов по сравнению со здоровыми людьми. Хуже были результаты обследования у лиц с осложнением хронических заболеваний печени, в частности с асцитом [123]. Показано, что 73 % из 30 исследованных пациентов имели прогрессирование болезни печени.

За исключением фульминантного течения заболевания с энцефалопатией, АИГ хорошо реагирует на иммуносупрессивную терапию независимо от степени нарушения функций печени, при этом зарегистрирована частота ремиссии до 90 % [73, 87, 89].

Начальная терапия АИГ заключается в назначении иммуносупрессивной терапии. Прежде всего это

преднизолон 2 мг/кг/сут (до 60 мг/сут), доза которого постепенно снижается в течение 4–8 недель с еженедельным снижением дозы параллельно снижению уровня трансаминаз до поддерживающей дозы, составляющей 2,5–5 мг/сут [3, 11, 86, 87 124].

У большинства пациентов 80%-ное снижение уровня аминотрансфераз достигается в первые 2 месяца лечения, но их полная нормализация может занять несколько месяцев [3, 67]. В течение первых 6–8 недель лечения еженедельно следует проверять функциональное состояние печени, чтобы иметь возможность частой коррекции дозы, избегая серьезных побочных эффектов стероидов.

Время добавления к лечению азатиоприна в качестве препарата, позволяющего снизить дозу стероидов, зависит от стандартов, используемых в конкретных центрах. В некоторых случаях азатиоприн добавляется только при наличии серьезных побочных эффектов стероидной терапии или, если уровни сывороточных трансаминаз прекращают снижаться на фоне монотерапии стероидами, в начальной дозе 0,5 мг/кг/сутки. При отсутствии признаков токсичности доза азатиоприна увеличивается максимум до 2,0–2,5 мг/кг/сутки до достижения биохимической ремиссии.

Независимо от протоколов и стандартов, лечение 85 % пациентов в конечном итоге требует добавления азатиоприна. В некоторых гепатологических центрах используется комбинация стероидов и азатиоприна с самого начала лечения [62], но при таком подходе рекомендуется соблюдать осторожность, потому что азатиоприн может быть гепатотоксичным, особенно у пациентов с циррозом печени и выраженной желтухой [86]. В других центрах азатиоприн добавляется к стероидам через несколько недель (обычно через 2 недели) в дозе от 0,5 до 2 мг/кг/сутки.

Ретроспективный анализ эффективности терапии АИГ показал, что у пациентов, получавших комбинацию азатиоприна и преднизолона сразу после установления диагноза, более часто встречались побочные эффекты (93 %) и более высокой была частота рецидивов (67 %) [125], чем у детей, получавших терапию стероидами с последующим добавлением азатиоприна (как указано выше): частота рецидивов 33–36 %, побочные эффекты — 18–38 % [24, 30].

В качестве предиктора метаболизма и токсичности лекарственного средства до начала терапии азатиоприном предложено измерение уровня активности тиопурина метилтрансферазы (ТРМТ) [67], хотя, по крайней мере у взрослых пациентов, предсказать токсичность азатиоприна при АИГ могут не генотип или активность ТРМТ, а выраженный фиброз [126]. Сообщалось, что определение уровня метаболитов азатиоприна 6-тиогуанина (6-TGN) и 6-метилмеркаптопурина при ВЗК помогает выявить токсичность, а достигнутый уровень 6-TGN позволяет подобрать дозу лекарств, которая считается терапевтической [127],

однако его идеальный терапевтический уровень для АИГ не установлен. Показано, что 87 % из 66 детей с АИГ сохраняли устойчивую биохимическую ремиссию (нормальные уровни трансаминаз) при уровне 6-TGN, находящемся в диапазоне от 50 до 250 pmol, при дозе азатиоприна от 1,2 до 1,6 мг/кг/сутки [128]. Более того, в том же исследовании показано, что у пациентов с АИГ-1 ремиссия может сохраняться при монотерапии малой дозой азатиоприна [128].

Рецидив характеризуется увеличением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови после достижения ремиссии. Частота рецидивов во время лечения встречается примерно у 40 % пациентов и требует временного увеличения дозы стероидов. Важным моментом рецидива является отсутствие комплаенса, которое часто наблюдается у подростков [39, 129]. В случаях более агрессивного течения заболевания риск рецидива выше, если стероиды назначаются по альтернативным схемам, которые используются для того, чтобы избежать негативного влияния терапии на рост ребенка. Однако небольшие суточные дозы стероидов более эффективны в поддержании ремиссии и минимизируют необходимость применения их высоких доз при проведении пульс-терапии во время рецидивов с последующими более серьезными побочными эффектами и в итоге не влияют на рост пациента [130].

Для лечения рефрактерных к терапии пациентов, то есть тех, которые не переносят или не реагируют на стандартную иммуносупрессию и которых часто называют «трудно поддающимися лечению», для индукции ремиссии в дебюте заболевания и попытки уменьшить побочные эффекты стероидов предложены альтернативные методы лечения АИГ. Привлекательным препаратом для индукции и поддержания ремиссии при АИГ является будесонид — препарат с меньшим количеством побочных эффектов, чем преднизолон, >90 % пероральной дозы которого метаболизируется в печени, представляя собой идеальное средство для лечения печени, более приемлемое для пациентов [131]. Недостатком препарата является то, что он не может использоваться при наличии цирроза печени, который обнаруживается по меньшей мере у трети пациентов с АИГ.

В исследовании, включающем 160 взрослых и 46 детей, проведен сравнительный анализ эффективности терапии комбинации будесонида в дозе 3 мг 3 раза в день и азатиоприна с комбинацией преднизона в дозе 40 мг один раз в день с последующим снижением дозы в соответствии с протоколом, и азатиоприна [132]. Ремиссия регистрировалась при нормальном уровне трансаминаз и отсутствии побочных эффектов стероидных препаратов. Через 6 месяцев лечения при анализе всей группы пациентов (и взрослые, и дети) ремиссия была достигнута у 60 % пациентов из группы будесонида, и только у 39 % пациентов из группы преднизона, что указывает на то, что комбинация

будесонид + азатиоприн эффективнее, чем комбинация преднизон + азатиоприн. Однако результаты лечения у детей были более разочаровывающими: через 6 месяцев лечения в группе пациентов, получавших будесонид + азатиоприн, ремиссия регистрировалась в 16 %, а у пациентов, получавших преднизон + азатиоприн — в 15 %; через 12 месяцев лечения ремиссия была соответственно в 50 и в 42 % случаев [133].

Учитывая, что частота получения ремиссии при использовании альтернативных методов лечения с использованием будесонида была скромнее, чем при использовании стандартного лечения, то с целью индукции ремиссии АИГ у детей будесонид следует применять с осторожностью [27]. Поэтому существует необходимость более детального исследования эффективности будесонида при индукции ремиссии АИГ у детей.

Индукция ремиссии была получена при лечении детей, использующих только циклоспорин-А в течение 6 месяцев с последующим добавлением к терапии преднизона и азатиоприна. Через 1 месяц циклоспорин отменялся [134, 135]. Циклоспорин применялся в начальной дозе 4 мг/кг/сутки в 3 приема. При необходимости в течение 3 месяцев доза увеличивалась каждые 2–3 дня до достижения концентрации его в цельной крови 250 ± 50 ng/ml. Если в первые месяцы лечения был получен клинический и биохимический ответ, доза циклоспорино снижалась до достижения концентрации 250 ± 50 ng/ml в течение следующих 3 месяцев, прежде чем его отменить. Этот протокол успешно использовался у небольшого количества детей с АИГ в University Hospital Centre (Zagreb, Croatia) [136]. Независимо от того, имеет ли этот способ индукции ремиссии какое-либо преимущество перед стандартным лечением, его еще предстоит оценить в контролируемых исследованиях.

Эпизодически для индукции ремиссии у взрослых с АИГ использовался более мощный, чем циклоспорин, иммунодепрессант с аналогичной токсичностью этого класса препаратов, ингибитор кальциневрина такролимус. Использование такролимуса при АИГ у детей показано в лишь одном исследовании, где препарат назначался для лечения 17 детей с недавно диагностированным АИГ с добавлением преднизолона и/или азатиоприна или без него и 3 детям, которые не получали традиционную терапию. Целевые уровни такролимуса были относительно низкими ($2,5\text{--}5$ ng/ml) и аналогичными используемым при лечении пациентов после успешной трансплантации печени. Хотя исследование показывает, что монотерапия такролимусом в большинстве случаев недостаточна для достижения полной ремиссии, ингибитор кальциневрина, как сообщается, позволяет уменьшить дозу преднизолона и азатиоприна, нивелируя их побочные эффекты. На фоне лечения такролимусом у 10 пациентов отмечались головные боли и/или рецидивирующие боли в животе, которые не

требовали прекращения лечения, но при этом два пациента лечение прекратили: один из-за развития ВЗК, а другой — вследствие ухудшения функции печени, что потребовало ее трансплантации [137].

Перспективным препаратом для лечения рефрактерных к лечению пациентов представляется иммунодепрессант микофенолата мофетил (ММФ). При лечении АИГ у детей, у которых стандартная иммуносупрессия не вызывала стойкую ремиссию или у которых имела место непереносимость азатиоприна, ММФ успешно назначался в дозе 20 мг/кг 2 раза в день вместе с преднизолоном [138].

Недавний метаанализ, в том числе данные нескольких небольших исследований, посвященный лечению второй линией терапии у детей, невосприимчивых к стандартной терапии, показывает, что самый высокий показатель положительного ответа на лечение через 6 месяцев и самый высокий уровень побочных эффектов имеют ингибиторы кальциневрина; вторым по эффективности препаратом с низким профилем побочных эффектов был ММФ, что поддерживает идею о том, что ММФ должен быть препаратом выбора второй линии терапии у детей, рефрактерных к стандартному лечению АИГ [139]. При постоянном отсутствии ответа на терапию или если наблюдается непереносимость ММФ (головная боль, диарея, тошнота, головокружение, выпадение волос и нейтропения), следует учитывать возможность использования ингибиторов кальциневрина.

Сообщается об эффективном лечении рефрактерного к терапии АИГ, в том числе у детей, инфликсимаба (моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа — ФНО- α) [118, 121]. Однако необходимо тщательно оценить возможность использования инфликсимаба, учитывая потенциальные серьезные инфекционные осложнения при его использовании, а также гепатотоксичность [122]. Кроме того, имеются сообщения о ФНО- α -индуцированном АИГ у взрослых и детей, получающих этот препарат по поводу ВЗК [122, 123]. Поэтому, прежде чем рекомендовать использование ингибиторов ФНО- α для лечения АИГ у детей, необходимо исследовать его роль в патогенезе АИГ при ВЗК.

Учитывая, что пациенты с АИГ имеют дефект иммунорегуляторного механизма, влияющий на Т-клетки [140], имеются сообщения об использовании у 4 пациентов с рефрактерным к лечению АИГ иммунодепрессанта — сиролимуса, предотвращающего активацию Т- и В-клеток (anti-CD20⁺), подавляя их ответ на интерлейкин-2 [141], с недлительным положительным эффектом у 2 из них [142].

Лечение АИГ у детей должно проводиться по крайней мере 2–3 года, и только при стабильно нормальном в течение этого времени уровне трансаминаз и IgG сыворотки крови, отрицательных титрах аутоантител (максимально возможный титр 1:20 при иммунофлюоресцентном анализе на тканях грызуна для ANA/ASMA) по крайней мере в течение года можно пытаться прекратить лечение. Прежде чем

принимать решение о прекращении лечения, следует повторить биопсию печени и морфологическое исследование, так как остаточные воспалительные изменения даже при нормальных анализах крови приведут к рецидиву [86, 87, 143].

Следуя этим рекомендациям, успешная отмена терапии на длительный срок возможна у 20 % пациентов с АИГ-1, но не с АИГ-2, когда при попытке отмены лечения рецидив отмечается в 45 % случаев [30].

В ретроспективном обзоре, который включал 21,4 % детей с АИ и склерозирующим холангитом в составе перекрестного синдрома, сообщается об успешной отмене иммуносупрессии у 14 из 16 пациентов с АИГ-1, но ни в одном случае с АИГ-2. Невозможность успешно отменить им-

муносупрессию ассоциировалась с повышенным международным нормализованным отношением крови (МНО), положительными титрами анти-нейтрофильных цитоплазматических аутоантител, циррозом печени и наличием внепеченочных аутоиммунных заболеваний [28].

Обнадёживающие результаты при АИГ у детей контрастируют с данными у взрослых пациентов [143], возможно, из-за отсутствия строгих критериев отмены лечения.

Таким образом, в большинстве случаев АИГ отвечает на иммуносупрессивную терапию. Лечение после установления диагноза должно быть назначено незамедлительно. При его отсутствии АИГ, как правило, прогрессирует до печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени (рис. 1).



Рис. 1. Блок-схема для принятия решения о лечении детей с аутоиммунным гепатитом [90]

Fig. 1. A flow-chart for the decision making about the treatment of children suffering from autoimmune hepatitis [90]

Успешная монотерапия *de novo* АИГ преднизолоном или комбинацией преднизолона с азатиоприном или ММФ сопровождалась выживанием трансплантатов и пациентов [144]. Подобно рекомендуемому лечению классического АИГ, при терапии детей с *de novo* АИГ следует назначать преднизолон в начальной дозе от 1 до 2 мг/кг без превышения суточной дозы 60 мг в сочетании с азатиоприном (1–2 мг/кг). Доза стероидов затем должна быть снижена в течение 4–8 недель до достижения поддерживающей дозы, составляющей от 5 до 10 мг/сут. При отсутствии ответа на лечение азатиоприн следует заменить на ММФ [144]. Важность поддерживающей терапии стероидами при *de novo* АИГ была показана в исследовании, сравнивавшем лечение с и без стероидов. В то время как у всех пациентов, не получавших стероиды, либо развился цирроз печени, либо они умерли, либо требовалась ретрансплантация печени, ни у одного из пациентов, получавших стероиды, не было прогрессирования заболевания [145].

Ранее проведенные исследования указывали на связь между иммуносупрессией на основе такролимуса и риском рецидива АИГ после трансплантации печени [98, 146]. Однако в дальнейших исследованиях установлено, что первичная иммуносупрессия с циклоспорином или такролимусом не влияла на риск возникновения рецидива [147].

Большинство реципиентов трансплантата с рецидивирующим АИГ реагируют на повторное введение или увеличение дозы кортикостероидов и азатиоприна, которые использовались после установления диагноза [92]. В случае отсутствия ответа на лечение альтернативно включают микофенолат мофетила вместо азатиоприна к стандартному лечению [68–70], замену такролимуса циклоспорином [148] и замену ингибиторов кальцинейрина сиролимусом.

Рецидивирующий после ТП АИГ, особенно если его быстро не диагностировать и не лечить, может иметь серьезные последствия для функции трансплантата, вплоть до ретрансплантации [100]. Сообщается также, что ни у одного из пациентов с АИГ-1, у которых развился рецидив после ТП, патологический процесс не прогрессировал до нарушения функции трансплантата, тогда как 80 % пациентов, первоначально перенесших АИГ-2, нуждались в ретрансплантации [27]. Установлено, что из 174 детей с ТП по поводу АИГ в период с 2002 по 2012 год 19 % потеряли трансплантат из-за рецидива заболевания [149].

Заключение

Соответствующие рекомендации, касающиеся диагностики, лечения и длительного наблюдения детей с аутоиммунным гепатитом, были сформулированы основной группой ESPGHAN и членами Комитета по гепатологии ESPGHAN, которые проголосовали по каждому пункту рекомендаций,

процитированных ниже. ESPGHAN не несет ответственности за практику врачей и предоставляет рекомендации только в качестве показателей лучшей практики. Диагностика и лечение проводятся по усмотрению врачей [90].

Диагностика аутоиммунного гепатита у детей основана на присутствии в сыворотке крови аутоантител, повышенного уровня сывороточного IgG, характерных морфологических изменений ткани печени, положительного семейного анамнеза в отношении аутоиммунных заболеваний и исключения других причин хронических болезней печени (9 полностью согласны, 3 согласны).

Важнейшим исследованием является биопсия печени, которая должна быть выполнена до начала лечения, если нет противопоказаний, таких как коагулопатия, асцит или тяжелая тромбоцитопения. Повторно биопсию печени следует отложить до тех пор, пока не улучшатся симптомы заболевания на фоне лечения (11 полностью согласны, 1 согласен).

Типичными гистологическими признаками АИГ являются хроническое портальное воспаление с мононуклеарными и плазматическими клетками в инфильтрате с интерфейсной активностью, фиброз или цирротические изменения. Также могут присутствовать различной степени выраженности изменения желчных протоков и некротическое разрушение гепатоцитов (10 полностью согласны, 2 согласны).

Лечение первой линии — это назначение преднизолона/преднизона 2 мг/кг/день (до 60 мг/день) с последующим снижением дозы в течение 6–8 недель до поддерживающей, которая составляет от 5 до 7,5 мг/день, с мониторингом биохимической активности уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (ALT/AST) (7 полностью согласны, 5 согласны).

Опыт применения будесонида в качестве терапии первой линии ограничен, а результаты предварительных исследований не дают четких клинических преимуществ перед стандартным лечением (8 полностью согласны, 4 согласны).

Паренхиматозное воспаление при АИГ удовлетворительно отвечает на стандартную иммуносупрессивную терапию преднизолоном/преднизонам и азатиоприном.

Альтернативными вариантами лечения (терапия второй линии), если при добавлении к лечению азатиоприна ремиссия заболевания не достигается или азатиоприн не переносится пациентом, являются микофенолат мофетил, циклоспорин и такролимус. Явные преимущества использования в лечении anti-CD20-антител, anti-ФНО-а и других биологических методов лечения в настоящее время остаются не доказанными (7 полностью согласны, 5 согласны).

Лечение иммунодепрессантами должно продолжаться как минимум 2–3 года. Полная биохимическая и иммунологическая ремиссия и повторная биопсия печени, показывающая отсутствие вос-

паления, увеличивают шансы на потенциальную отмену иммуносупрессии. Рекомендуется постепенная отмена преднизолона/преднизона с последующей отменой азатиоприна. Однако шансы на успешную отмену иммуносупрессивной терапии остаются в пределах от 20 до 40 % (6 полностью согласны, 6 согласны).

После отмены иммуносупрессивной терапии пациенты должны наблюдаться в течение как минимум 5 лет с контролем уровня АЛТ/АСТ, сывороточных IgG и аутоантител каждые 3 месяца (8 полностью согласны, 4 согласны).

Литература / References

1. Della Corte C., Sartorelli M.R., Comparcola D., Alterio A., Giorgio V., Papadatou B., Nobili V. Autoimmune liver diseases. *Minerva Pediatr.* 2012;64:595–606. PMID: 23108321
2. Della Corte C., Sartorelli M.R., Sindoni C.D., Girolami E., Giovannelli L., Comparcola D., Nobili V. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:739–46. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328353750c
3. Floreani A., Libera R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults — a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;46:7–16. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.08.004
4. Gossard A.A., Lindor K.D. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol.* 2012;47(5):498–503. DOI: 10.1007/s00535-012-0586-z
5. Hadzic N., Hierro L. Autoimmune liver disease: novelities in management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(3):273–6. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.03.015
6. Heneghan M.A., Yeoman A.D., Verma S., Smith A.D., Longhi M.S. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013;382:1433–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62163-1
7. Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Paediatric autoimmune liver disease. *Dig Dis.* 2015;33(2):36–46. DOI: 10.1159/000440708
8. Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):42–52. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00032
9. Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10(4):268–74. PMID: 25403636
10. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune liver disease: news and perspectives. *Transl Med UniSa.* 2011;1:195–212. PMID: 23905033; PMCID: PMC3728841
11. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune liver diseases in children — what is different from adulthood?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(6):783–95. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.10.007
12. Mieli-Vergani G., Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013;98(12):1012–7. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303848
13. Moy L, Levine J. Autoimmune hepatitis: a classic autoimmune liver disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(11):341–6. DOI: 10.1016/j.cppeds.2014.10.005
14. Roberts E.A. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver Int.* 2011;31(10):1424–31. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02603.x
15. Vajro P., Paoletta G. Autoimmune hepatitis: current knowledge. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(3):284–6. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.023
16. Wang Q., Yang F., Miao Q., Krawitt E.L., Gershwin M.E., Ma X. The clinical phenotypes of auto-immune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:98–107. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.10.006
17. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., Dalekos G.N., Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis — current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):887–913. DOI: 10.1111/apt.12470
18. Joske R.A., King W.E. The L.E.-cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet.* 1955;269:477–80.
19. Mackay I.R., Taft L.I., Cowling D.C. Lupoid hepatitis. *Lancet.* 1956;271(6957):1323–6. PMID: 13386250
20. Waldenstrom J.V.S. Blut proteine und nahrungseiweiss. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselk.* 1950;15:113–9.
21. Jiménez-Rivera C., Ling S.C., Ahmed N., Yap J., Aglipay M., Barrowman N., et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1237–48. DOI: 10.1542/peds.2015-0578
22. Mieli-Vergani G., Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J Pediatr.* 2013;163(5):1246–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.064
23. Gronbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 2014;60(3):612–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.020
24. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F., Donaldson P.T., Doherty D.G., McCartney M., Mowat A.P., Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25(3):541–7. DOI: 10.1002/hep.510250308
25. Mieli-Vergani G., Heller S., Jara P., Vergani D., Chang M.H., Fujisawa T., et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):158–64. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a1c265
26. Ebbeson R.L., Schreiber R.A. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful?. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:935–40. PMID: 15476158
27. Chai P.F., Lee W.S., Brown R.M., McPartland J.L., Foster K., McKiernan P.J., Kelly D.A. Childhood autoimmune liver disease: indications and outcome of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:295–302. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bf0ef7
28. Deneau M., Book L.S., Guthery S.L., Jensen M.K. Outcome after discontinuation of immunosuppression in children with autoimmune hepatitis: a population-based study. *J Pediatr.* 2014;164(4):714–9.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.008
29. Deneau M., Jensen M.K., Holmen J., Williams M.S., Book L.S., Guthery S.L. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology.* 2013;58(4):1392–400. DOI: 10.1002/hep.26454
30. Gregorio G.V., Portmann B., Karani J., Harrison P., Donaldson P.T., Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544–53. DOI: 10.1053/jhep.2001.22131
31. Radhakrishnan K.R., Alkhouri N., Worley S., Arriagain S., Hupertz V., Kay M., Yerian L., Wyllie R., Feldstein A.E. Autoimmune hepatitis in children — im-

- fact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Dig Liver Dis.* 2010;42(10):724–8. DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.002
32. Saadah O.I., Smith A.L., Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(11):1297–302. PMID: 11903750
 33. Vitfell-Pedersen J., Jørgensen M.H., Müller K., Heilmann C. Autoimmune hepatitis in children in Eastern Denmark. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:376–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182602b20
 34. Abu Faddan N.H., Abdel-Baky L., Aly S.A., Rashed H.A. Clinico-laboratory study on children with autoimmune hepatitis in Upper Egypt. *Arab J Gastroenterol.* 2011;12(4):178–83. DOI: 10.1016/j.ajg.2011.11.003
 35. Amarapurkar D., Dharod M., Amarapurkar A. Autoimmune hepatitis in India: single tertiary referral centre experience. *Trop Gastroenterol.* 2015;36(1):36–45. PMID: 26591953
 36. Dehghani S.M., Haghighat M., Imanieh M.H., Honar N., Negarestani A.M., Malekpour A., Hakimzadeh M., Dara N. Autoimmune hepatitis in children: experiences in a tertiary center. *Iran J Pediatr.* 2013;23(3):302–8. PMID: PMC3684475
 37. Farid E., Isa H.M., Al Nasef M., Mohamed R., Jamshier H. Childhood autoimmune hepatitis in Bahrain: a tertiary center experience. *Iran J Immunol.* 2015;12(2):141–8. DOI: IJIV12i2A6
 38. Hassan N., Siddiqui A.R., Abbas Z., Hassan S.M., Soomro G.B., Mubarak M., Anis S., Muzaffar R., Zafar M.N. Clinical profile and HLA typing of autoimmune hepatitis from Pakistan. *Hepat Mon.* 2013;13(12):e13598. DOI: 10.5812/hepatmon.13598
 39. Lee W.S., Lum S.H., Lim C.B., Chong S.Y., Khoh K.M., Ng R.T., Teo K.M., Boey C.C., Pailoor J. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int.* 2015;9(2):292–302. DOI: 10.1007/s12072-014-9558-0
 40. Low A.S., Tan M., Garcia A., Aw M., Quak S.H. Childhood autoimmune hepatitis in a paediatric unit of a tertiary care hospital. *Singapore Med J.* 2014;55:648–51. PMID: PMC4292003
 41. Nares-Cisneros J., Jaramillo-Rodriguez Y. Autoimmune hepatitis in children: progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79:217–910. DOI: 10.1016/j.rgmex.2014.11.002
 42. Ramachandran J., Sajith K.G., Pal S., Rasak J.V., Prakash J.A., Ramakrishna B. Clinicopathological profile and management of severe autoimmune hepatitis. *Trop Gastroenterol.* 2014;35:25–31. PMID: 25276903
 43. Roye-Green K., Willis R., Mc Morris N., Dawson J., Whittle D., Barton E., Smikle M. Autoimmune hepatitis in a Jamaican cohort spanning 40 years. *Hum Antibodies.* 2013;22(3–4):87–93. DOI: 10.3233/HAB-140275
 44. Oettinger R., Brunnberg A., Gerner P., Wintermeyer P., Jenke A., Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2005;24(1):79–84. DOI: 10.1016/j.jaut.2004.11.009
 45. Di Giorgio A., Bravi M., Bonanomi E., Alessio G., Sonzogni A., Zen Y., Colledan M., D'Antiga L. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):159–64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000593
 46. Brissos J., Carrusca C., Correia M., Cabral J. Autoimmune hepatitis: trust in transaminases. *BMJ Case Rep.* 2014 Apr 23;2014. pii: bcr2014203869. DOI: 10.1136/bcr-2014-203869
 47. Wong G.W., Heneghan M.A. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33(2):25–35. DOI: 10.1159/000440707
 48. Anania C., De Luca E., De Castro G., Chiesa C., Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):5813–22. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5813
 49. Guo L., Zhou L., Zhang N., Deng B., Wang B. Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune liver diseases: a phenomenon neglected by gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:2376231. DOI: 10.1155/2017/2376231
 50. Francavilla R., Castellaneta S., Davis T., et al. Serological markers of coeliac disease in children with autoimmune hepatitis. *Acta Endoscopica.* 2001;3:281–2. DOI: 10.1097/MPG.00000000000001801
 51. Najafi M., Sadjidei N., Eftekhari K., Khodadad A., Motamed F., Fallahi G.H., Farahmand F. Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa. *Iran J Pediatr.* 2014;24:723–8. [PMC free article]. [PubMed]
 52. Vajro P., Paoletta G., Maggiore G., Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):663–70. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828dc5c5
 53. Nastasio S., Sciveres M., Riva S., Filippeschi I.P., Vajro P., Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:671–4. PubMed. ID 23403438
 54. Ahonen P., Myllärniemi S., Sipilä I., Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990;283(26):1829–36. DOI: 10.1056/NEJM199006283222601
 55. Ferre E.M., Rose S.R., Rosenzweig S.D., Burbelo P.D., Romito K.R., Niemela J.E., et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight.* 2016;1(13):e88782. DOI: 10.1172/jci.insight.88782
 56. Meloni A., Willcox N., Meager A., Atzeni M., Wolff A.S., Husebye E.S., Furcas M., Rosatelli M.C., Cao A., Congia M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1114–24. DOI: 10.1210/jc.2011-2461
 57. Grimbacher B., Warnatz K., Yong P.F.K., Korganow A.S., Peter H.H. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):3–17. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.004
 58. López S.I., Ciocca M., Oleastro M., Cuarterolo M.L., Rocca A., de Dávila M.T., et al. Autoimmune hepatitis type 2 in a child with IPEX syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(6):690–3. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182250651
 59. Milner J.D., Vogel T.P., Forbes L., Ma C.A., Stray-Pedersen A., Niemela J.E., et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood.* 2015;125(4):591–9. DOI: 10.1182/blood-2014-09-602763
 60. Czaja A.J., Carpenter H.A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):659–65. DOI: 10.1053/jhep.2001.27562
 61. de Boer Y.S., van Nieuwkerk C.M., Witte B.I., Mulder C.J., Bouma G., Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology.* 2015;66(3):351–62. DOI: 10.1111/his.12558
 62. Miao Q., Bian Z., Tang R., Zhang H., Wang Q., Huang S., Xiao X., Shen L., Qiu D., Krawitt E.L., Gershwin M.E., Ma X. Emperipoles mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;48(2–3):226–35. DOI: 10.1007/s12016-014-8432-0
 63. Kumari N., Kathuria R., Srivastav A., Krishnani N., Podda U., Yachha S.K. Significance of histopathological features in differentiating autoimmune liver disease from nonautoimmune chronic liver disease in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:333–7. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835a68a1

64. Tucker S.M., Jonas M.M., Perez-Atayde A.R. Hyaline droplets in Kupffer cells: a novel diagnostic clue for autoimmune hepatitis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(6):772–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000395
65. Tiniakos D.G., Brain J.G., Bury Y.A. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis*. 2015;33(2):53–64. DOI: 10.1159/000440747
66. Stravitz R.T., Lefkowitz J.H., Fontana R.J., Gershwin M.E., Leung P.S., Sterling R.K., Manns M.P., Norman G.L., Lee W.M. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology*. 2011 Feb;53(2):517–26. DOI: 10.1002/hep.24080
67. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):54–66. DOI: 10.1056/NEJMra050408
68. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38. PMID: 10580593
69. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
70. Johnson P.J., McFarlane I.G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998–1005. PMID: 8406375
71. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P., Nishioka M., Penner E. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004;41(4):677–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.002
72. Dinani A.M.I., Fischer S.E., Mosko J., Guindi M., Hirschfield G.M. Patients with autoimmune hepatitis who have antimitochondrial antibodies need long-term follow-up to detect late development of primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;10(6):682–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.010
73. Gregorio G.V., Portmann B., Mowat A.P., Vergani D., Mieli-Vergani G. A 12-year-old girl with antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1997;27:751–4. PMID: 9365052 [PubMed]
74. Invernizzi P., Alessio M.G., Smyk D.S., Lleo A., Sonzogni A., Fabris L., Candusso M., Bogdanos D.P., Iorio R., Torre G. Autoimmune hepatitis type 2 associated with an unexpected and transient presence of primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies: a case study and review of the literature. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:92. DOI: 10.1186/1471-230X-12-92
75. Saadah O.I., Bokhary R.Y. Anti-mitochondrial antibody positive autoimmune hepatitis triggered by EBV infection in a young girl. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14:130–2.
76. Villalta D., Girolami E., Alessio M.G., Sorrentino M.C., Tampoia M., Brusca I., et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(1):41–6. DOI: 10.1002/jcla.21813
77. Tan E.M., Feltkamp T.E., Smolen J.S., Butcher B., Dawkins R., Fritzler M.J., et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601–11. DOI: 10.1002/1529-0131(199709)40:9<1601::AID-ART9>3.0.CO;2-T
78. Hilário M.O., Len C.A., Roja S.C., Terreri M.T., Almeida G., Andrade L.E. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(7):637–42. DOI: 10.1177/000992280404300709
79. Litwin C.M., Binder S.R. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem*. 2016;37(5):439–52. DOI: 10.1080/15321819.2016.1174136
80. Lapierre P., Hajoui O., Homberg J.C., Alvarez F. Forminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1999;116(3):643–9. PMID: 10029623
81. Bogdanos D.P., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2009;29(3):241–53. DOI: 10.1055/s-0029-1233533
82. Liberal R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2013;46:17–24. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.08.001
83. Ma Y., Okamoto M., Thomas M.G., Bogdanos D.P., Lopes A.R., Portmann B., Underhill J., Durr R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Antibodies to Conformational Epitopes of Soluble Liver Antigen Define a Severe Form of Autoimmune Liver Disease. *Hepatology*. 2002;35:658–64. DOI: 10.1053/jhep.2002.32092
84. Palioura S., Sherrer R.L., Steitz T.A., Söll D., Simonovic M. The human SepSecS-tRNA^{Sec} complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science*. 2009 Jul 17;325(5938):321–5. DOI: 10.1126/science.1173755
85. Maggiore G., Socie G., Sciveres M., Roque-Afonso A.M., Nastasio S., Johanet C., Gottrand F., Fournier-Favre S., Jacquemin E., Bernard O. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis*. 2016;48(7):785–91. DOI: 10.1016/j.dld.2016.03.015
86. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:971–1004.
87. Manns M.P.I., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
88. Mileti E., Rosenthal P., Peters M.G. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:417–21e1–2.
89. Hiejima E., Komatsu H., Sogo T., Inui A., Fujisawa T. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(4):470–3. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fc1e0b
90. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P., Debray D., Dezsofi A., et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):345–60. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001801
91. Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):271–6. DOI: 10.1053/jhep.2002.35339
92. Edmunds C.I., Ekong U.D. Autoimmune Liver Disease Post-Liver Transplantation: A Summary and Proposed Areas for Future Research. *Transplantation*. 2016 Mar;100(3):515–24. DOI: 10.1097/TP.0000000000000922
93. Kerkar N., Yanni G. ‘De novo’ and ‘recurrent’ autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016 Jan;66:17–24. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.017
94. Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Recurrence of autoimmune liver disease and inflammatory bowel disease after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016;22(9):1275–83. DOI: 10.1002/lt.24490
95. Liberal R., Zen Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl*. 2013 Oct;19(10):1065–77. DOI: 10.1002/lt.23704
96. Montano-Loza A.J., Bhanji R.A., Wasilenko S., Mason A.L. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(4):485–500. DOI: 10.1111/apt.13894
97. Puustinen L., Boyd S., Arkkila P., Isoniemi H., Arola J., Färkkilä M. Histologic surveillance after liver transplantation due to autoimmune hepatitis. *Clin Transplant*. 2017 May;31(5). DOI: 10.1111/ctr.12936
98. Ayata G., Gordon F.D., Lewis W.D., Pomfret E., Pomposelli J.J., Jenkins R.L., Khettry U. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathological study. *Hepatology*. 2000;32(2):185–92. DOI: 10.1053/jhep.2000.9077

99. Bahar R.J.I., Yanni G.S., Martin M.G., McDiarmid S.V., Vargas J.H., Gershman G.B., et al. Orthotopic liver transplantation for autoimmune hepatitis and cryptogenic chronic hepatitis in children. *Transplantation*. 2001;15;72(5):829–33. PMID: 11571445
100. Birnbaum A.H., Benkov K.J., Pittman N.S., McFarlane-Ferreira Y., Rosh J.R., LeLeiko N.S. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(1):20–5. PMID: 9226522
101. Banff Working Group, Demetris A.J., Adeyi O., Bellamy C.O., Clouston A., Charlotte F., et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology*. 2006;44(2):489–501. DOI: 10.1002/hep.21280
102. González-Koch A., Czaja A.J., Carpenter H.A., Roberts S.K., Charlton M.R., Porayko M.K., Rosen C.B., Wiesner R.H. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7:302–310. DOI: 10.1053/jlts.2001.21449
103. Wright H.L., Bou-Abdoud C.F., Hassanein T., Block G.D., Demetris A.J., Starzl T.E., Van Thiel D.H. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation*. 1992 Jan;53(1):136–9. PMID: 1733061. PMID: PMC2957083
104. Czaja A.J. The immunoreactive propensity of autoimmune hepatitis: is it corticosteroid-dependent after liver transplantation? *Liver Transpl Surg*. 1999;5(5):460–3. DOI: 10.1002/lt.500050512
105. Prados E., Cuervas-Mons V., de la Mata M., Fraga E., Rimola A., Prieto M., Clemente G., Vicente E., Casanovas T., Fabrega E. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1998;27;66(12):1645–50. PMID: 9884253
106. Sempoux C., Horsmans Y., Lerut J., et al. Acute lobular hepatitis as the first manifestation of recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver*. 1997;17:311–5.
107. Montano-Loza A.J., Mason A.L., Ma M., Bastiampilai R.J., Bain V.G., Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1254–61. DOI: 10.1002/lt.21796
108. Reich D.J., Fiel I., Guarrera J.V., Emre S., Guy S.R., Schwartz M.E., Miller C.M., Sheiner P.A. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):693–700. DOI: 10.1053/jhep.2000.16666
109. Chen C.Y., Ho M.C., Wu J.F., Jeng Y.M., Chen H.L., Chang M.H., Lee P.H., Hu R.H., Ni Y.H. Development of autoantibodies after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013;17:144–8. (SCI 1.294, Rank: 74/121 PEDIATRICS)
110. Andries S., Casamayou L., Sempoux C., Burlet M., Reding R., Bernard Otte J., Buts J.P., Sokal E. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation*. 2001;72(2):267–72. PMID: 11477351
111. Gupta P., Hart J., Millis J.M., Cronin D., Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: a rare cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71:664–8. PMID: 11292299
112. Hernandez H.M., Kovarik P., Whittington P.F., Alonso E.M. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Feb;32(2):131–6. PMID: 11321380
113. Kerkar N.I., Hadzić N., Davies E.T., Portmann B., Donaldson P.T., Rela M., Heaton N.D., Vergani D., Mieli-Vergani G. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998;351(9100):409–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)06478-7
114. Venick R.S., McDiarmid S.V., Farmer D.G., Gornbein J., Martin M.G., Vargas J.H., Ament M.E., Busuttil R.W. Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric posttransplant de novo autoimmune hepatitis. *Am J Transplant*. 2007;7(4):955–63. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01717.x
115. Miyagawa-Hayashino A., Haga H., Egawa H., Hayashino Y., Sakurai T., Minamiguchi S., Tanaka K., Manabe T. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):128–35. PMID: 15257051
116. Sebagh M.I., Castillo-Rama M., Azoulay D., Coilly A., Delvart V., Allard M.A., et al. Histologic findings predictive of a diagnosis of de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in adults. *Transplantation*. 2013 Oct 15;96(7):670–8. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829eda7f
117. Pongpaibul A., Venick R.S., McDiarmid S.V., Lassman C.R. Histopathology of de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2012;18(7):811–8. DOI: 10.1002/lt.23422
118. Weiler-Normann C., Schramm C., Quaas A., Wiegand C., Glaubke C., Pannicke N., Möller S., Lohse A.W. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):529–34. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.010
119. Kavcic M.I., Fisher B.T., Seif A.E., Li Y., Huang Y.S., Walker D., Aplenc R. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *J Pediatr*. 2013;162(6):1252–8. 1258.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.038
120. D'Agostino D., Costaguta A., Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics*. 2013;132:e526–30. DOI: 10.1542/peds.2011-1900
121. Rajanayagam J., Lewindon P.J. Infliximab as rescue therapy in paediatric autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;59(4):908–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.046
122. Rodrigues S., Lopes S., Magro F., Cardoso H., e Vale A.M.H., Marques M., Mariz E., Bernardes M., Lopes J., Carneiro F., Macedo G. Autoimmune hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A single center report of 8 cases. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 28;21(24):7584–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i24.7584
123. Mostamand S., Schroeder S., Schenkein J., Miloh T. Infliximab-Associated Immunomediated Hepatitis in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):94–7. PMID: 26835903
124. Czaja A.J., Bianchi F.B., Carpenter H.A., Krawitt E.L., Lohse A.W., Manns M.P., McFarlane I.G., Mieli-Vergani G., Toda G., Vergani D., Vierling J., Zeniya M. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(1):207–15. DOI: 10.1002/hep.20539
125. Pniewska A., Sobolewska-Pilarczyk M., Pawłowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(1):18–23. DOI: 10.5114/pg.2015.52566
126. Heneghan M.A., Allan M.L., Bornstein J.D., Muir A.J., Tendler D.A. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2006;45(4):584–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.011
127. Rumbo C., Emerick K.M., Emre S., Shneider B.L. Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):391–8. PMID: 12352536
128. Sheiko M.A., Sundaram S.S., Capocelli K.E., Pan Z., McCoy A.M., Mack C.L. Outcomes in Pediatric Autoimmune Hepatitis and Significance of Azathioprine Metabolites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):80–5. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001563
129. Kerkar N., Annunziato R.A., Foley L., Schmeidler J., Rumbo C., Emre S., Shneider B., Shemesh E. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Nov;43(5):629–34. PMID: 17130740

130. Samaroo B., Samyn M., Buchanan C., Mieli-Vergani G. Long-term daily oral treatment with prednisolone in children with autoimmune liver disease does not affect final adult height. *Hepatology*. 2006;44:438 (Abs).
131. Mohammad S. Budesonide as first-line therapy for non-cirrhotic autoimmune hepatitis in children: a decision analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(6):753–62. DOI: 10.3109/00365521.2015.1130166
132. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y., Rust C., Zuckerman E., et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1198–206. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.046
133. Woynarowski M., Nemeth A., Baruch Y., Koletzko S., Melter M., Rodeck B., Strassburg C.P., Pröls M., Woźniak M., Manns M.P. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1347–53.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042
134. Alvarez F., Ciocca M., Cañero-Velasco C., Ramonet M., de Davila M.T., Cuarterolo M., Gonzalez T., Jara-Vega P., Camarena C., Brochu P., Drut R., Alvarez E. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol*. 1999 Feb;30(2):222–7. PMID: 10068099
135. Cuarterolo M., Ciocca M., Velasco C.C., Ramonet M., González T., López S., Garsd A., Alvarez F. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Nov;43(5):635–9. PMID: 17130741
136. Franulović O.Z., Rajčić N., Lesar T., Kuna A.T., Morić B.V. Cyclosporine induced biochemical remission in childhood autoimmune hepatitis. *Coll Antropol*. 2012;36(3):973–9. PMID: 23213960
137. Marlaka J.R., Papadogiannakis N., Fischler B., Caswall T.H., Beijer E., Németh A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr*. 2012;101(9):993–9. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.02745.x
138. Aw M.M., Dhawan A., Samyn M., Bargiota A., Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol*. 2009;51(1):156–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.024
139. Zizzo A.N., Valentino P.L., Shah P.S., Kamath B.M. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):6–15. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001530
140. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(6):320–9. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.69
141. Battaglia M., Stabilini A., Roncarolo M.G. Rapamycin selectively expands CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells. *Blood*. 2005;105(12):4743–8. DOI: 10.1182/blood-2004-10-3932
142. Kurowski J., Melin-Aldana H., Bass L., Alonso E.M., Ekong U.D. Sirolimus as rescue therapy in pediatric autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):e4–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318291feaa
143. van Gerven N.M., Verwer B.J., Witte B.I., van Hoek B., Coenraad M.J., van Erpecum K.J., et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):141–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.009
144. Liberal R., Longhi M.S., Grant C.R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):346–53. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.028
145. Salcedo M., Vaquero J., Bañares R., Rodríguez-Mahou M., Alvarez E., Vicario J.L., Hernández-Albujar A., Tiscar J.L., Rincón D., Alonso S., De Diego A., Clemente G. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(2):349–56. DOI: 10.1053/jhep.2002.31167
146. Götz G., Neuhaus R., Bechstein W.O., Lobeck H., Berg T., Hopf U., Neuhaus P. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transpl Proc*. 1999;31:430–431. DOI: 10.1016/S0041-1345(98)01692-3
147. Gautam M., Cheruvattath R., Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1813–24. DOI: 10.1002/lt.20910
148. Hurtova M., Duclos-Vallee J.C., Johanet C., Emile J.-F., Roque-Afonso A.-M., Feray C., Bismuth H., Samuel D. Successful tacrolimus therapy for a severe recurrence of type 1 autoimmune hepatitis in a liver graft recipient. *Liver Transpl*. 2001;7:556–8. DOI: 10.1053/jlts.2001.24638
149. Jossen J., Annunziato R., Kim H.S., Chu J., Arnon R. Liver Transplantation for Children with Primary Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Hepatitis: UNOS Database Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):e83–e87. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001438

Сведения об авторах

Вольнец Галина Васильевна* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий специалист ГБУ НИИ ОЗ и ММ Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: volynec_g@mail.ru; 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2.
ORCID: 0000-0002-5413-9599

Хавкин Анатолий Ильич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gastropedclin@gmail.ru; 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2.
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Скворцова Тамара Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», руководитель Центра детской гастроэнтерологии и Центра ВЗК ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог ДЗМ, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: skvortcova.tamara@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-6525-8665

Маткаш Василиса Васильевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».
Контактная информация: vasilisamatkash@mail.ru.

Information about the authors

Galina V. Volynets* — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Gastroenterology of the Research and Clinical Institute for Pediatrics named after academician Yuri Veltischev; Prof., Department of Polyclinic and Social Pediatrics, Faculty of Additional Vocational Education of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Healthcare; Leading Specialist, Research and Scientific Institute of Public Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow City Healthcare Department. Contact information: volynec_g@mail.ru; 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2. ORCID: 0000-0002-5413-9599

Anatoly I. Khavkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Research and Clinical Institute for Pediatrics named after academician Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: gastropedclin@gmail.ru; 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2. ORCID: 0000-0001-7308-7280

Tamara A. Skvortsova — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist doctor, Head of the Gastroenterology department, Head of the Center for Pediatric Gastroenterology and the IBD Center of the “Morozovskaya” Children’s City Clinical Hospital, Chief External Children’s Gastroenterologist Specialist of the Moscow Healthcare department, Associate Professor of the Gastroenterology Department of the Faculty of Additional Vocational Education, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: skvortcova.tamara@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-6525-8665

Vasilisa V. Matkash — Gastroenterologist doctor, Gastroenterology Department of the “Morozovskaya” Children’s City Clinical Hospital.
Contact information: vasilisamatkash@mail.ru.

Поступила: 28.08.2018

Received: 28.08.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени

Д.В. Гарбузенко

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора: Представить данные литературы о роли ангиогенеза в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени, возможностях ее антиангиогенной терапии с описанием ингибирующих ангиогенез препаратов и механизма их действия.

Основные положения. Для поиска научных публикаций применяли базы данных PubMed, РИНЦ, поисковую систему Google Scholar, а также пристатейные списки литературы. Статьи, соответствующие цели обзора, отбирали за период с 2000 по 2017 г. по следующим терминам: «цирроз печени», «портальная гипертензия», «патогенез», «ангиогенез», «антиангиогенная терапия». Критерии включения ограничивались антиангиогенной терапией портальной гипертензии.

Ангиогенез играет важную роль в патогенезе цирроза печени, лежит в основе развития связанной с ним портальной гипертензии и является причиной характерных для нее осложнений. Экспериментальные исследования позволили изучить механизм действия ингибирующих его препаратов и их влияние на портальную гипертензию. В настоящее время лишь ингибиторы тирозинкиназ были апробированы у больных циррозом печени в качестве антиангиогенной терапии портальной гипертензии.

Заключение. Антиангиогенная терапия, избирательно направленная на необычно растущие вновь образованные сосуды, может быть патогенетически обоснованным методом лечения портальной гипертензии при циррозе печени в ее субклиническую стадию.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, патогенез, ангиогенез, антиангиогенная терапия

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):35–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-35-45>

Prospects of Antiangiogenic Therapy for Portal Hypertension in Liver Cirrhosis

Dmitry V. Garbuzenko

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. This paper is aimed at reviewing existing literature that investigates the role of angiogenesis in portal hypertension pathogenesis in liver cirrhosis and the possibilities of its antiangiogenic therapy, along with the description of angiogenesis inhibiting drugs and their action mechanisms.

Key points. A relevant literature and reference list search was performed using PubMed and RSCI and Google Scholar, and covered the 2000–2017 period. The following keywords were used: liver cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, angiogenesis, antiangiogenic therapy. The inclusion criteria were limited to the antiangiogenic therapy of portal hypertension.

Angiogenesis is shown to play an important role in the pathogenesis of liver cirrhosis. Angiogenesis is the basis for the development of associated portal hypertension that causes its characteristic complications. The experimental studies reviewed in this paper investigate the action mechanism of angiogenesis inhibiting drugs and their effect on portal hypertension. It is shown that, so far, only tyrosine kinase inhibitors have been tested in patients with liver cirrhosis as an antiangiogenic therapy for portal hypertension.

Conclusion. Antiangiogenic therapy, selectively directed at unusually growing newly-formed vessels, can be a pathogenetically justified method for treating portal hypertension in liver cirrhosis on its subclinical stage.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, angiogenesis, antiangiogenic therapy

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Garbuzenko D.V. Prospects of Antiangiogenic Therapy for Portal Hypertension in Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):35–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-35-45>

Актуальной проблемой современной гепатологии является разработка лекарственных средств, направленных на эффективную коррекцию характерных для цирроза печени (ЦП) гемодинамических нарушений, способствующих развитию портальной гипертензии (ПГ) и связанных с ней осложнений. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями препаратами выбора являются неселективные β -адреноблокаторы [1]. Однако их влияние на портальное давление вариабельно: в ряде исследований они не приводили к клинически значимому его снижению, а в отдаленном периоде ослабление лечебного действия отмечалось в 50–70 % случаев. Также окончательно не решен вопрос о целесообразности применения неселективных β -адреноблокаторов у пациентов декомпенсированным ЦП [2].

В идеале фармакотерапия ПГ должна сглаживать выраженность морфофункциональных нарушений в печени, способствуя редукции сосудистого сопротивления портальному кровотоку, и успешно корректировать гипердинамический циркуляторный статус. При этом следует стремиться к сни-

жению градиента печеночного венозного давления (ГПВД), наиболее точного эквивалента портального давления, до значений менее 12 мм рт. ст., или на 20 % ниже исходных. Кроме того, не допуская артериальной гипотензии, необходимо уменьшить приток спланхической крови в воротную вену, сохранив неизменным портальный кровоток, участвующий в перфузии печени [3].

Ангиогенез играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний печени, включая фиброз, ЦП и гепатоцеллюлярную карциному [4]. Он также может сопровождать ПГ, причем лежать как в основе ее развития, так и быть причиной связанных с ней осложнений. Действительно, новообразованные сосуды, несущие кровь в обход синусоидов при ЦП в ответ на грубую морфофункциональную перестройку печени, не в состоянии обеспечить кислородом и питательными веществами ее ткани, что ухудшает течение заболевания и содействует повышению печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку [5]. Дальнейшее прогрессирование ПГ также является следствием сложных процессов ангиогенеза,

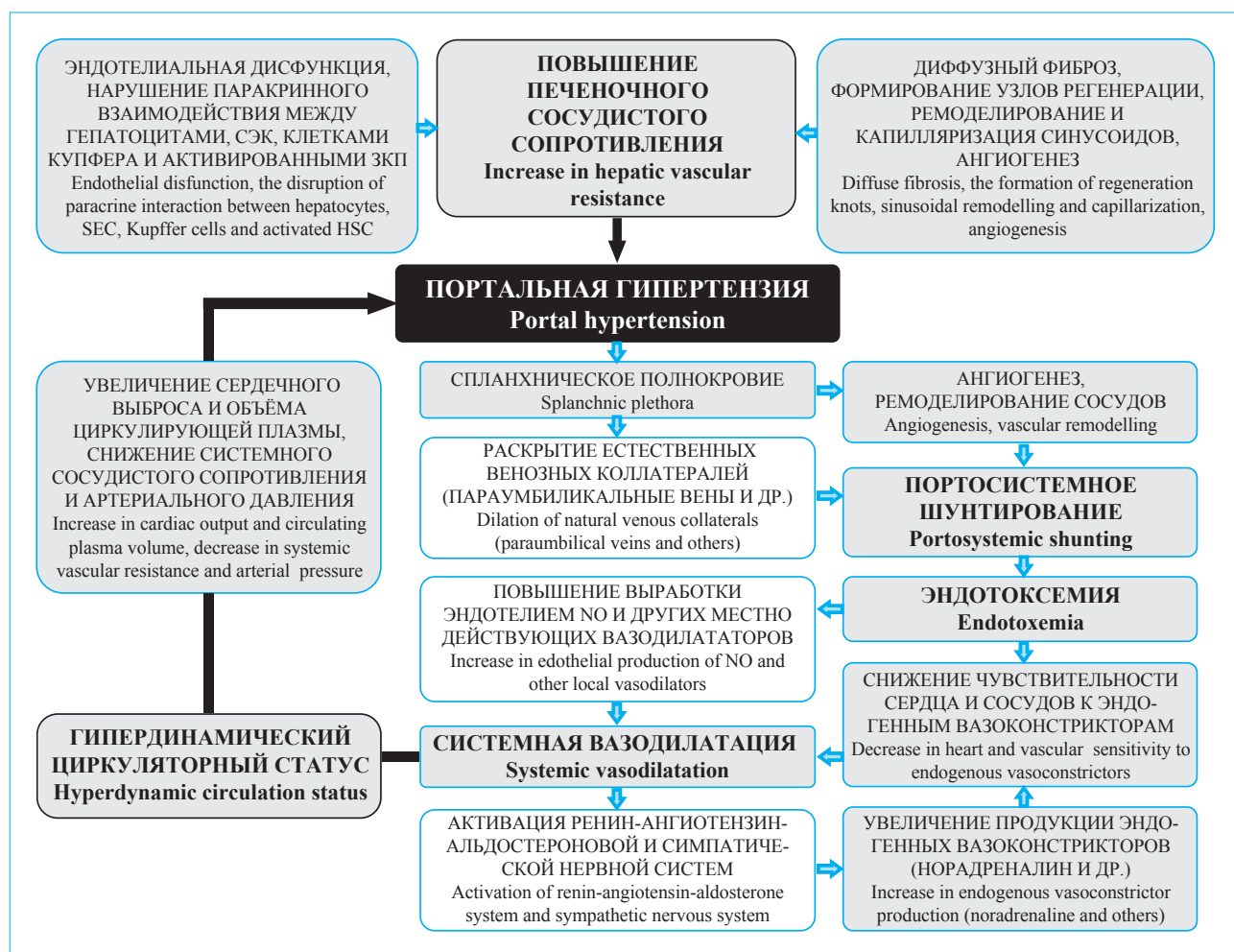


Рис. 1. Потенциальные механизмы патогенеза портальной гипертензии при циррозе печени

Fig. 1. Potential mechanisms of portal hypertension pathogenesis in liver cirrhosis

сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции, которые способствуют спланхническому полнокровию, формированию естественных портосистемных шунтов и установлению гипердинамического циркуляторного статуса [6] (рис. 1). Исходя из этого, можно предположить, что антиангиогенная терапия, избирательно направленная на необычно растущие вновь образованные сосуды, является патогенетически обоснованным методом лечения ПГ и связанных с ней осложнений [7].

Попытки разработать ингибиторы ангиогенеза начались в 70-х годах прошлого века в лаборатории Гарвардского университета под руководством J. Folkman, и спустя десятилетие после получения первых из них они стали активно внедряться в клиническую практику [8].

ИНГИБИТОРЫ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО АНГИОГЕНЕЗА

Один из двух основных механизмов формирования новых кровеносных сосудов в цирротически измененной печени связан с повышенной экспрессией проангиогенных факторов роста, цитокинов

и матриксных металлопротеиназ на фоне хронического воспаления [9]. Провоспалительные медиаторы, вырабатываемые клетками Купфера, тучными клетками, а также лейкоцитами, могут проявлять ангиогенный ответ за счет индукции и увеличенной транскрипционной активности гипоксия-индуцибельного фактора-1α (HIF-1α) [10]. HIF-1α активирует звездчатые клетки печени (ЗКП), что приводит к выработке различных ангиогенных и фиброгенных факторов, содействуя как развитию ангиогенеза, так и прогрессированию фиброза печени [11]. С другой стороны, диффузный фиброз, формирование узлов регенерации, а также капилляризация синусоидов вызывают увеличение печеночного сосудистого сопротивления и ухудшают доставку кислорода клеткам печени [12]. Накопление HIFs, в частности HIF-1α, повышает экспрессию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ангиопоэтина первого типа (Ang1) и их родственных рецепторов на активированных ЗКП. Это приводит к рекрутингу и стимуляции синусоидальных эндотелиальных клеток (СЭК), что стабилизирует новообразованные сосуды и обеспе-

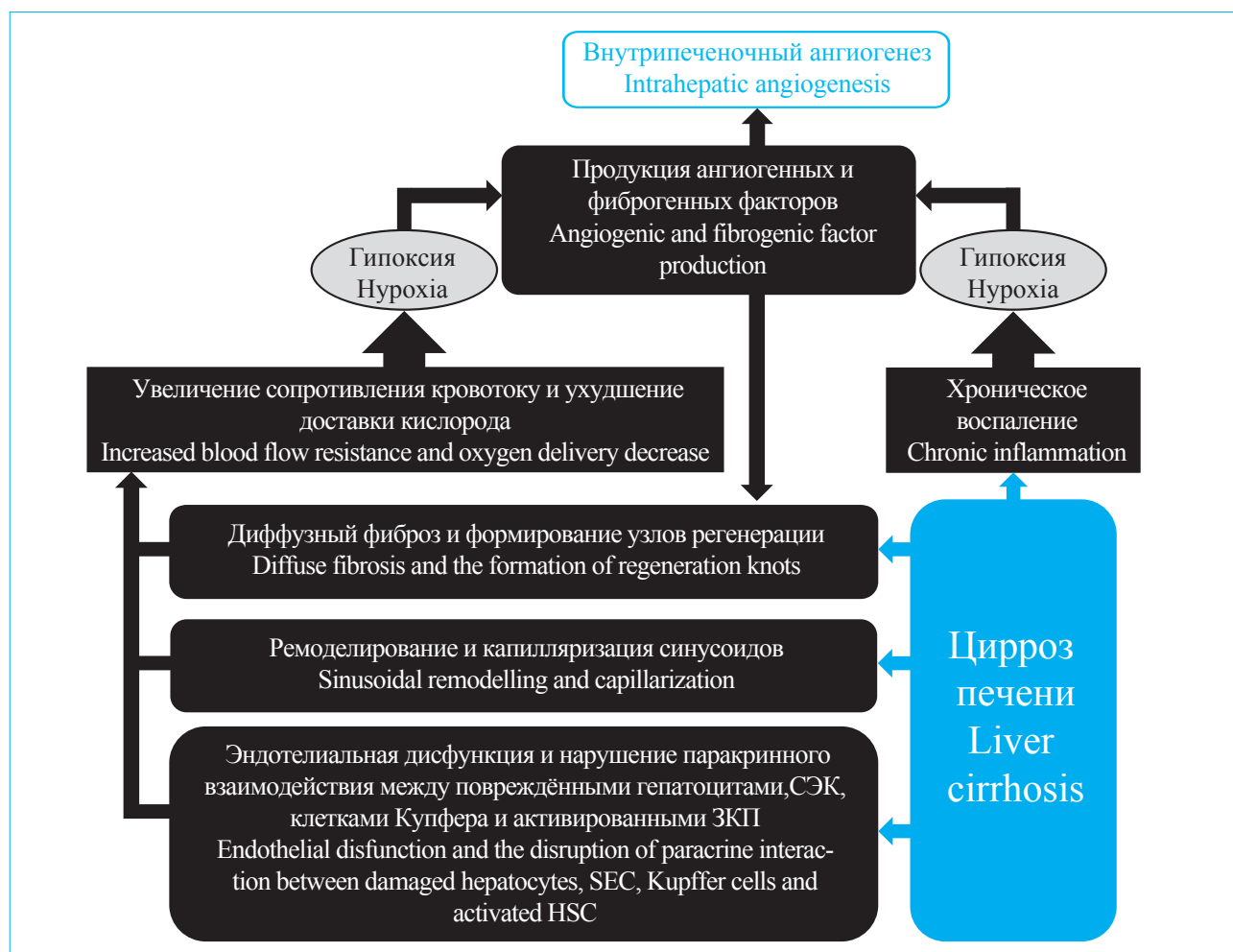


Рис. 2. Два основных пути внутрипеченочного ангиогенеза при циррозе печени

Fig. 2. Two main pathways of intrahepatic angiogenesis in liver cirrhosis

чивает их прочность. В свою очередь, СЭК вырабатывают тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), способствуя вербовке и миграции ЗКП — процессу, который включает в себя опосредованную реактивными формами кислорода активацию внеклеточных сигналов регулируемых киназ ERK и c-Jun-NH2-терминальной протеинкиназы (JNK) с последующим HIF-1 α -зависимым синтезом VEGF [13] (рис. 2).

Ингибиторы тирозинкиназ

Внедрение антиангиогенной терапии в гепатологическую практику началось с лечения гепатоцеллюлярной карциномы — хорошо васкуляризированной опухоли, нуждающейся для своего развития в интенсивной ангиогенной активности [14]. Наиболее изученным препаратом, применяемым с этой целью, является *сорафениб* — мультитаргетный ингибитор рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ, ответственных за передачу клетке различных сигналов, включая стимулы к пролиферации. Его противоопухолевый и антиангиогенный эффект реализуется главным образом подавлением Raf/MEK/ERK-киназного сигнального каскада и блокадой передачи сигналов с рецепторов VEGF (VEGFR), PDGF (PDGFR) и c-kit [15].

Экспериментальные исследования показали антиангиогенное влияние сорафениба на ранней стадии фиброза печени [16]. У животных с различными моделями ЦП он позитивно действовал на некоторые патогенетические звенья фиброгенеза и ангиогенеза печени, блокируя расположенные на поверхности ЗКП рецепторы с тирозинкиназной активностью, экспрессия которых, особенно VEGFR и PDGFR, повышена [17] (рис. 3):

- подавлял пролиферацию и стимуляцию апоптоза активированных ЗКП;
- ингибировал циклин D1 и циклин-зависимую киназу 4 (Cdk-4) с одновременным повышением выраженности Fas, Fas-L, Caspase-3 и уменьшением соотношения Bcl-2 к Bax;
- увеличивал отношение матричных металлопротеиназ к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ, а также снижал синтез коллагена ЗКП;
- тормозил фосфорилирование ERK, Akt и рибосомной протеинкиназы S6 с молекулярной массой 70 кДа (p70S6K) [18];
- нарушал молекулярную триаду: Крупшелеподобный фактор 6 (KLF6) — Ang1 — фибронектин [19].

Вызванное сорафенибом уменьшение выраженности воспалительных, фиброгенных и ангиогенных процессов у крыс с моделью билиарного ЦП приводило к редукции печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку [20].

Менее изучен другой мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор *сунитиниб*, способный блокировать передачу сигналов с VEGFR1/2/3,

PDGFR- α/β , рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) и c-kit [21]. Кроме того, исследование *in vitro*, проведенное S. Majumder и соавт. [22], показало, что он может на 47 % замедлять синтез коллагена ЗКП, на 65 % уменьшать их сократимость, на 28 % снижать клеточную миграцию, равно как угнетать ангиогенную способность синусоидальных эндотелиальных клеток (СЭК).

Двойной ингибитор передачи сигналов с VEGFR и FGFR *браваниб* заметно подавлял внутрипеченочный ангиогенез и редуцировал ПГ у крыс с моделью билиарного ЦП [23]. Помимо этого, он улучшал кровоток в печени и препятствовал образованию асцита у крыс с моделью ЦП вследствие неалкогольного стеатогепатита [24].

Статины

Положительный эффект статинов на фибро- и ангиогенез в цирротически измененной печени связан с индукцией KLF2 в СЭК [25]. KLF2 является членом семейства широкоэкспрессируемых транскрипционных факторов, которые регулируют рост клеток и развитие тканей. Он хорошо представлен в эндотелии сосудов и необходим для их нормального развития. Вдобавок является известным антиангиогенным фактором, модулирующим выраженность множества эндотелиальных вазопротекторных генов [26]. KLF2 может эффективно подавлять HIF-1 α , снижая уровень таких проангиогенных факторов, как VEGF и Ang2 [27].

Механические стимулы, генерированные напряжением сдвига, являются основным физиологическим импульсом для запуска и поддержания экспрессии эндотелиального KLF2 [28]. В цирротически измененной печени она повышена как в СЭК [29], так и активированных ЗКП [30]. Это служит компенсаторным механизмом, направленным на устранение сосудистой дисфункции и предотвращение образования новых сосудов за счет подавления пролиферации и миграции СЭК, а также формирования трубчатых структур путем супрессии сигнального пути ERK1/2 [31].

В исследовании *in vitro*, проведенном Q. Miao и соавт. [32], *симвастатин* устранял проангиогенное окружение TGF- β -активированных ЗКП посредством KLF2 в результате:

- уменьшения миграции и пролиферации клеток;
- ингибирования выраженности α -гладкомышечного актина и содействия повышению уровня мРНК и белка KLF2 в ЗКП;
- увеличения продукции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и подавления экспрессии ряда проангиогенных белков, таких как VEGF, HIF-1 α и провоспалительного ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в ЗКП;
- снижения гиперактивности интерферона γ , принимающего участие в ангиогенезе.

В эксперименте на крысах с моделью ЦП, индуцированного CCL₄, также отмечалось, что статины (аторвастатин, мевастатин, симвастатин и ловастатин),

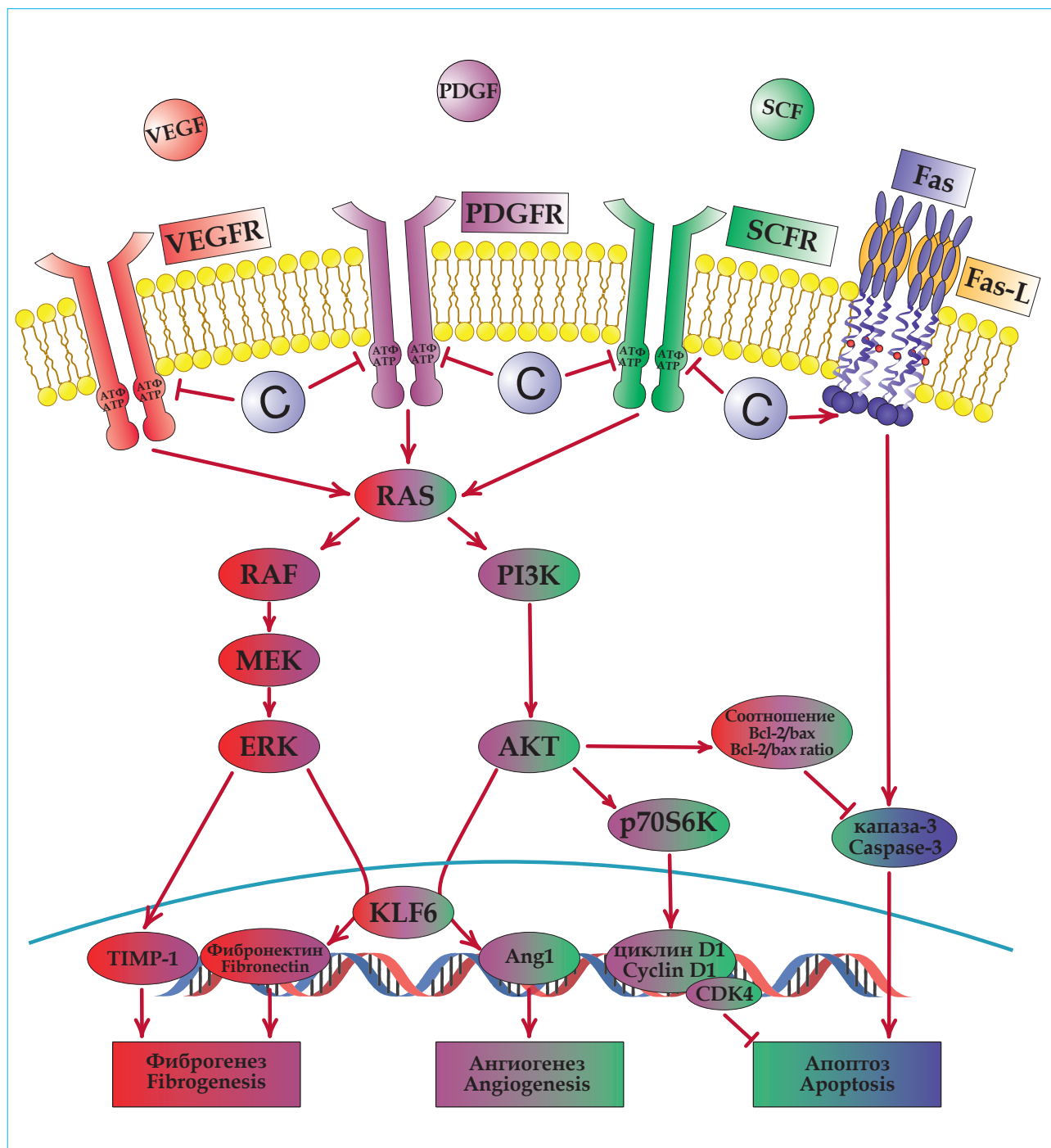


Рис. 3. Положительные эффекты сорафениба на некоторые патогенетические механизмы фиброгенеза и ангиогенеза в печени. Сорафениб (С) блокирует связывающий АТФ участок рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и тирозинкиназы c-kit (SCFR), расположенных на поверхности звездчатых клеток печени (ЗКП), тем самым ингибируя два основных клеточных сигнальных пути белка RAS. В то же время сорафениб увеличивает экспрессию Fas с его лиганда. В совокупности эти процессы приводят к уменьшению выраженности фиброгенеза и ангиогенеза и увеличению апоптоза, снижая печеночное сосудистое сопротивление портальному кровотоку

Fig. 3. Positive effects of Sorafenib on some pathogenetic fibrogenesis and angiogenesis mechanisms in the liver. Sorafenib (S) blocks the ATP binding site of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR) and c-kit tyrosine kinase (SCFR), located on the surface of hepatic stellate cells (HSC), thus inhibiting two main cell signalling pathways of Ras protein. At the same time, Sorafenib increases Fas ligand expression. In combination, these processes lead to a decrease in fibrogenesis and angiogenesis manifestation, and an increase in apoptosis, thus lowering the hepatic vascular resistance to portal blood flow

усиливая действие KLF2, деактивировали СЭК и уменьшали выраженность фиброза и ассоциированного с ним ангиогенеза, тем самым оказывали позитивное влияние на ПГ [33].

Рифаксимин

Известно, что эндотоксемия вследствие транслокации грамотрицательных бактерий из кишечника играет важную роль в патогенезе как ЦП, так и связанных с ним осложнений [34]. Хотя при развитии ЦП это обусловлено непосредственным влиянием бактериального липополисахарида на клетки Купфера и ЗКП, первыми его воздействию подвергаются СЭК. Расположенные на их поверхности толл-подобные рецепторы 4 (TLR4), способные связывать липополисахарид клеточной стенки бактерии, вовлечены в ассоциированный с фиброзом ангиогенез. Эти свойства они проявляют через родственный цитозольный адаптерный белок MyD88, который участвует в продукции внеклеточной протеазы, регулирующей инвазивную способность СЭК [35].

В эксперименте на мышах с моделью билиарного ЦП было показано, что неабсорбирующийся антибиотик с широкой антимикробной активностью против аэробных и анаэробных грамотрицательных бактерий *рифаксимин* в результате ингибирования связывания бактериального липополисахарида с TLR4 уменьшал выраженность фиброза и ангиогенеза печени и, как следствие, редуцировал ПГ [36]. Этот препарат уже применяется для лечения печеночной энцефалопатии с приемлемым профилем безопасности у пациентов с хроническими заболеваниями печени и одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [37]. Данное экспериментальное исследование может служить основой для потенциальной оценки рифаксимины при других осложнениях ЦП.

Ларгазол

Ингибитор гистондеацетилазы *ларгазол* является природным соединением, полученным из морских цианобактерий *Symploca sp.* Оказывая сильное антипролиферативное и цитотоксическое действие, он обладает широкой спектральной, но дифференциальной активностью против нескольких различных линий раковых клеток [38]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* ларгазол ослаблял выраженность фиброза печени и ассоциированного с ним ангиогенеза через многочисленные независимые механизмы:

- уменьшение продукции VEGF ЗКП;
- подавление стимулированной VEGF пролиферации ЗКП;
- ингибирование индуцированного TGF- β 1 и VEGF фосфорилирования Akt в активированных ЗКП и VEGFR2-зависимого фосфорилирования p38MAPK в СЭК;

- снижение экспрессии CD34, VEGF и VEGFR2 [39].

Способность ларгазола воздействовать на основные фиброгенные и ангиогенные пути в цирротически измененной печени может служить основанием для проверки его эффективности при ПГ.

Рибавирин

Рибавирин помимо противовирусной активности в отношении некоторых ДНК- и РНК-содержащих вирусов может оказывать положительное влияние на морфологические изменения, лежащие в основе развития ЦП [40]. Кроме того, в терапевтических концентрациях он способен ингибировать ангиогенез как *in vitro*, так и *in vivo*, что связано с подавлением активности инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы 1 и уменьшением уровня тетрагидробиопротина, NO и цГМФ в СЭК [41].

ИНГИБИТОРЫ ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО АНГИОГЕНЕЗА

Нарушения органной и системной гемодинамики, а также развитие портосистемного коллатерального кровообращения при ПГ начинаются со спланхической вазодилатации и неоваскуляризации из-за гипоксии слизистой оболочки тонкой кишки при участии провоспалительных цитокинов, хемокинов и ангиогенных факторов, таких как VEGF, PDGF, плацентарного фактора роста (PIGF) и др. [42]. Традиционно считалось, что естественные портосистемные шунты образуются путем открытия и расширения предсуществующих сосудов на участках эмбриональной связи между порталным и системным циркуляторным руслом на фоне повышенного portalного давления. Эта догма была оспорена М. Fernandez и соавт., впервые сообщившими об их формировании вследствие активного ангиогенеза. В экспериментальных исследованиях на животных с моделью внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, было показано, что блокада VEGFR2 анти-VEGFR2 моноклональными антителами на протяжении 5–7 дней и торможение VEGF/VEGFR2 сигнализации использованием ингибитора аутофосфорилирования VEGFR2 в течение 5 дней после операции приводили к 50%-му снижению образования портосистемных коллатеральных сосудов [43, 44]. Также этому способствовала блокада NAD(P)H в связи с уменьшением спланхической экспрессии VEGF, VEGFR2 и CD31 [45].

Следует отметить, что VEGF имеет наибольшее значение лишь в начальных стадиях неоваскуляризации, активируя пролиферацию эндотелиальных клеток и последующее формирование эндотелиальных трубочек. Созревание сосудов модулируется в основном PDGF, который регулирует внедрение эндотелиальных трубочек в популяцию интрамуральных клеток и перицитов, стабилизируя таким образом новообразованную сосудистую сеть [46]. Очевидно, что одновременное подавление сигнала

лизации, вызываемой VEGF и PDGF, выглядит более перспективным, чем каждой в отдельности.

Ингибиторы тирозинкиназ

В эксперименте на крысах с моделью внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, с хорошо выраженным портосистемным коллатеральным кровообращением М. Fernandez и соавт. [47] изучили комбинированное влияние *рапамицина* (ингибитора mTOR) и *гливека* (ингибитора тирозиновой протеинкиназы) соответственно на VEGF и PDGF сигнализацию. Было отмечено, что их совместное использование в результате снижения экспрессии VEGF, VEGFR2, CD31, PDGF, PDGFR- β и α -гладкомышечного актина заметно уменьшало спланхническую неоваскуляризацию и охват перипитами новых сосудов. Кроме того, имела место редукция кровотока по верхней брыжеечной артерии и портального давления соответственно на 30 и 40 % от исходного уровня.

Аналогичные результаты были получены М. Mejias и соавт. [20], которые обнаружили, что мультикиназный ингибитор *сорафениб*, вызывая блокаду VEGF и PDGF путей сигнальной трансдукции и Raf/MEK/ERK-киназного сигнального каскада, способствовал значительному уменьшению внутриорганного и системного кровотока, на 80 % выраженности спланхнической неоваскуляризации и на 18 % степени портосистемного шунтирования. Вместе с вызванной им редукцией печеночного сосудистого сопротивления это приводило к снижению портального давления на 25 % от исходного уровня. Также отмечалось, что положительный эффект сорафениба на ПГ был более значимым при его комбинации с пропранололом [48].

Соматостатин и его синтетические аналоги

Соматостатин является циклическим 14-аминокислотным пептидом, который секретируется нервными, эндокринными и энтероэндокринными клетками в гипоталамусе и пищеварительной системе (в желудке, кишечнике и δ -клетках поджелудочной железы). Он и его синтетические аналоги (октреотид, вапреотид и др.) применяются у больных ЦП для лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, оказывая влияние как на внутри-, так и внепеченочные механизмы ПГ [49].

Обнаруженная способность *октреотида* ингибировать клеточную пролиферацию и неоваскуляризацию через высокоаффинный рецептор соматостатина 2 подтипа (SSTR2) послужила толчком для изучения его антиангиогенных свойств при различных заболеваниях [50]. В исследованиях на крысах с моделью внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, октреотид существенно ослаблял экспрессию VEGF и CD31 во внутренних органах, на 64 % редуцировал развившуюся спланхническую неоваскуляризацию и на 16 % — выраженность портосистемного коллатерального

кровообращения. Вместе с тем, его ангиоингибирующий эффект проявлялся лишь в первые четверо суток эксперимента, а спустя неделю полностью исчезал, что, возможно, связано с уменьшением экспрессии SSTR2 в слизистой оболочке и сосудах кишечника, а также портосистемных коллатералей по мере прогрессирования ПГ [51].

Спиронолактон

В основе возникновения асцита при ЦП лежат патофизиологические нарушения, свойственные ПГ, когда сопутствующие ей спланхническая и системная артериальная вазодилатация наряду с активацией различных звеньев нейрогуморальной регуляции, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывают дисфункцию почек, что сопровождается задержкой Na^+ и воды, а также снижением скорости клубочковой фильтрации. Препаратом выбора для его лечения служит *спиронолактон*, который является антагонистом альдостерона — минералокортикоида, опосредующего реабсорбцию Na^+ и воды в дистальных отделах нефрона [52]. Также установлено, что помимо важной роли в поддержании водно-солевого обмена альдостерон обладает ангиогенными свойствами. В частности, активируя ангиотензин II сигнализацию, он усиливает индуцированную ишемией неоваскуляризацию [53], стимулирует патологический ангиогенез в сетчатке [54], способствует пролиферации эндотелиальных клеток сердца [55]. В то же время его антагонист спиронолактон ингибирует эти процессы как *in vitro*, так и *in vivo* [56]. Кроме того, у крыс с моделью билиарного ЦП он значительно уменьшал выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования в результате супрессии VEGF пути сигнальной трансдукции [57].

N-ацетилцистеин

Поскольку основным индуктором ангиогенеза как в физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях служит гипоксия, его ингибиторами могут быть препараты, обладающие антиоксидантными свойствами. Одним из них является *N-ацетилцистеин*, представляющий собой производное аминокислоты цистеина, тиольные группы которого напрямую взаимодействуют с электрофильными группами свободных радикалов. Он также может усиливать активность глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе «оксиданты — антиоксиданты» [58].

При длительном применении у крыс с моделью билиарного ЦП N-ацетилцистеин ослаблял оксидативный стресс в брыжейке тонкой кишки, уменьшал уровень циркулирующих воспалительных цитокинов и в результате снижения экспрессии ангиогенных маркеров (VEGF, VEGFR2, Ang1 и CD31) ингибировал брыжеечный ангиогенез, что

в итоге способствовало улучшению спланхнической и системной гемодинамики.

Кроме того, в исследовании *in vitro* N-ацетилцистеин подавлял индуцированное VEGF образование эндотелиальных трубочек и миграцию эндотелиальных клеток путем супрессии фактора некроза опухолей α (TNF- α) и Akt/eNOS/NO ангиогенного сигнального каскада. Он также уменьшал реактивные виды кислорода (включая реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты и малондиальдегид) и воспалительные цитокины в супернатанте эндотелиальных клеток пупочной вены человека [59].

Блокаторы эндотелиновых рецепторов

Одним из медиаторов, синтез которых усиливается в условиях тканевой гипоксии, является эндотелин-1 (ЭТ-1). Он относится к семейству эндотелинов, включающему три гомологичных олигопептида (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), которые представляют собой продукты протеолиза их предшественника «большого эндотелина» под влиянием эндотелинпревращающего фермента. Они действуют через два типа рецепторов, сопряженных с G белком: тип А (ЭТ_А) и тип В (ЭТ_В); причем ЭТ_В имеют две изоформы: ЭТ_{В1} и ЭТ_{В2}. Эндотелиновые рецепторы типа ЭТ_А располагаются в основном на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, тогда как эндотелиновые рецепторы типа ЭТ_В — как эндотелиальных, так и гладкомышечных клеток.

ЭТ-1 — наиболее изученный сильнодействующий вазоконстриктор, который продуцируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Он принимает непосредственное участие во внутри- и внепеченочных механизмах патогенеза ЦП, причем его циркулирующий уровень при ЦП увеличен из-за гиперпродукции «большого эндотелина» и повышенной экспрессии эндотелинпревращающего фермента [60]. Экспериментальные исследования показали, что ЭТ-1 индуцирует ангиогенные реакции в культивируемых эндотелиальных клетках через эндотелиновые рецепторы типа ЭТ_В и в сочетании с VEGF стимулирует неоваскуляризацию *in vivo* [61]. При этом неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов *бозентан* и селективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ЭТ_А *амбризентан* у крыс с моделью билиарного ЦП уменьшали выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования посредством супрессии индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы 2, VEGF и VEGFR2, а также подавления Akt сигнализации [62].

Пиоглитазон

Известно, что мощный селективный агонист гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), *пиоглитазон* может снижать уровень системного воспаления у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Он блокирует активность провоспали-

тельных генов посредством посттранскрипционной модификации их продуктов присоединением к ним небольших белков SUMO и подавляет экспрессию NF- κ B путем транскрепрессии. Все изомеры PPAR (PPAR- α , PPAR- β / δ и PPAR- γ) являются противовоспалительными ядерными транскрипционными факторами — антагонистами NF- κ B. Доминант негативная мутация PPAR- γ приводит к активации системного воспаления и бурному развитию связанных с ним заболеваний: артериальной гипертензии, атеросклерозу, сахарному диабету 2-го типа, неалкогольному стеатогепатиту, псориазу, а также преждевременному старению [63].

Помимо уменьшения системного воспаления агонисты PPAR- γ также способны ингибировать оксидативный стресс и ангиогенез [64]. Установлено, что у крыс с моделями билиарного ЦП и внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, пиоглитазон в результате супрессии ангиогенных и провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (VEGF, PDGF и PlGF) на 22–30 % снижал степень портосистемного шунтирования [65].

Талидомид

Талидомид, производное глутаминовой кислоты с антиангиогенными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, способен нарушать продукцию TNF- α /интерлейкина-1 β активированными иммунными клетками [66]. Также было показано, что у крыс с моделью билиарного ЦП в результате подавления повышенной экспрессии инфламмасом в тканях кишечника и его брыжейки он блокировал TNF α -VEGF-NOS-NO путь, ослабляя выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования [67].

Полифенолы

Возможность влиять на патогенетические механизмы внепеченочного ангиогенеза была обнаружена у полифенолов — химических веществ растительного происхождения, обладающих сильным антиоксидантным эффектом.

Так, входящие в состав зеленого чая из сушеных листьев камелии китайской *катехины* за счет уменьшения экспрессии HIF-1 α , подавления Akt сигнализации и синтеза VEGF снижали выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования у крыс с моделью билиарного ЦП [68].

Содержащийся в цитрусовых *2'-гидроксифлавоноид*, подавляя апоптоз, препятствовал образованию новых спланхнических сосудов и портосистемных коллатералей у крыс с моделью ЦП, индуцированного тиацетамидом [69].

Выделенный из корня куркумы полифенол *куркумин* при длительном применении у крыс с моделью билиарного ЦП улучшал течение ПГ путем позитивного воздействия на фиброз печени, уменьшения портального притока в результате ингибирования ангиогенеза брыжейки и восстановления

сократимости ее сосудов, снижения степени портосистемного коллатерального кровообращения, а также ослабления гипердинамического циркуляторного статуса. При этом его благоприятные эффекты на спланхничный и системный кровоток были обусловлены, в частности, супрессией VEGF, циклооксигеназы 2 и eNOS [70].

ОПЫТ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Действие большинства описанных выше препаратов изучалось только в экспериментах на животных, и лишь ингибиторы тирозинкиназ были апробированы у больных ЦП в качестве антиангиогенной терапии ПГ.

R. Coriat и соавт. [71] первыми оценили влияние сорафениба на портальную и системную гемодинамику у семи больных, страдающих ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой. Пятеро из них относились к Child-Turcotte-Pugh (СТР) классу А, двое — СТР классу В. Препарат назначался в течение 1 месяца в дозе 400 мг два раза в день. У одного пациента из-за появления побочных эффектов она была уменьшена сначала до 400 мг один раз в день, а затем до 400 мг каждые 2 дня. Во время лечения авторы отметили снижение кровотока в воротной вене не менее чем на 36 % при отсутствии его изменений в непарной вене и брюшной аорте.

В пилотном исследовании M. Pinter и соавт. [72] изучили эффекты сорафениба на ГПВД и системную гемодинамику, а также экспрессию мРНК генов, участвующих в фиброгенезе, ангиогенезе и воспалении печени у 13 больных, страдающих ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой (СТР класса А — 10, В — 3). Препарат назначался в течение двух недель в дозе 400 мг два раза в день. Из 11 пациентов, имеющих ПГ (8 — клинически

значимую ПГ), у 4 наблюдалась редукция ГПВД более чем на 20 % от исходных значений и, кроме того, снижение уровня мРНК VEGF, PDGF, IGF, RhoA киназы и TNF-α.

Вместе с тем результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния трехмесячного приема сорафениба в дозе 400 мг дважды в день на ГПВД, включающего 9 больных, страдающих ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой, не были столь оптимистичными [73].

Главным недостатком ингибиторов тирозинкиназ служит гепатотоксичность. Изучение возможностей их селективной доставки в клетки-мишени, в частности, ЗКП, кажется многообещающим направлением в решении данной проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в понимании патогенеза ПГ при ЦП стимулировали разработку новых способов ее фармакотерапии. В настоящее время препаратами выбора являются неселективные β-адреноблокаторы. Тем не менее они не рекомендуются в субклиническую стадию заболевания, когда наиболее оправданы этиотропные и патогенетические методы лечения, например, влияющие на фибро- и ангиогенез печени, а также ангиогенные процессы, лежащие в основе формирования естественных портосистемных шунтов. Учитывая важную роль эндотоксемии в патогенезе ЦП, связанной с ним ПГ и характерных для нее осложнений, интерес могут представлять препараты, нормализующие кишечную микрофлору и препятствующие ее транслокации.

Комплексный подход в коррекции патофизиологических нарушений, способствующих развитию ПГ, может быть залогом успеха в профилактике связанных с ней осложнений.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопрокт. 2016;26(4):71–102 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A., Bessonova Ye.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Rus J gastroenterol, hepatol, coloproctol. 2016;26(4):71–102 (In Rus.)].
- Гарбузенко Д.В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. Тер арх. 2016;88(2):101–8 [Garbuzenko D.V. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis. Ter Arkh. 2016;88(2):101–8 (In Rus.)].
- Berzigotti A., Bosch J. Pharmacologic Management of Portal Hypertension. Clin Liver Dis. 2014;18(2):303–17.
- Coulon S., Heindryckx F., Geerts A., Van Steenkiste C., Colle I., Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. Liver Int. 2011;31(2):146–62.
- Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. Тер арх. 2014;86(2):90–5 [Garbuzenko D.V. Morphofunctional rearrangement of the hepatic vasculature in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis. Ter Arkh. 2014;86(2):90–5 (In Rus.)].
- Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. Вестн РАМН. 2013;(1):52–7 [Garbuzenko D.V. The mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic changes in portal hypertension. Vestn RAMN. 2013;(1):52–7 (In Rus.)].
- Rosmorduc O. Antiangiogenic therapies in portal hypertension: a breakthrough in hepatology. Gastroenterol Clin Biol. 2010;34(8–9):446–9.
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(4):273–86.
- Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: Гэотар-Медиа, 2011. 168 с. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis. Moscow: Geotar-Media, 2011. 168 p. (In Rus.)].
- Chaparro M., Sanz-Cameno P., Trapero-Marugan M., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Mechanisms of angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. Ann Hepatol. 2007;6(4):208–13.

11. Lemoine S., Cadoret A., El Mourabit H., Thabut D., Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):948–54.
12. Yokomori H., Oda M., Yoshimura K., Hibi T. Enhanced expressions of apelin on proliferative hepatic arterial capillaries in human cirrhotic liver. *Hepatol Res*. 2012;42(5):508–14.
13. Novo E., Povero D., Busletta C., Paternostro C., di Bonzo L.V., Cannito S., et al. The biphasic nature of hypoxia-induced directional migration of activated human hepatic stellate cells. *J Pathol*. 2012;226(4):588–97.
14. Dufour J.F. Anti-angiogenic therapy for HCC. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58(1):81–6.
15. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90.
16. Liu L., You Z., Yu H., Zhou L., Zhao H., Yan X., et al. Mechanotransduction-modulated fibrotic microniches reveal the contribution of angiogenesis in liver fibrosis. *Nat Mater*. 2017;16(12):1252–61.
17. Qu K., Huang Z., Lin T., Liu S., Chang H., Yan Z., et al. New Insight into the Anti-liver Fibrosis Effect of Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors: From Molecular Target to Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2016;6:300.
18. Wang Y., Gao J., Zhang D., Zhang J., Ma J., Jiang H. New insights into the antifibrotic effects of sorafenib on hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):132–44.
19. Thabut D., Routray C., Lomber G., Shergill U., Glaser K., Huebert R., et al. Complementary vascular and matrix regulatory pathways underlie the beneficial mechanism of action of sorafenib in liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;54(2):573–85.
20. Mejias M., Garcia-Pras E., Tiani C., Miquel R., Bosch J., Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology*. 2009;49(4):1245–56.
21. Tugues S., Fernandez-Varo G., Muñoz-Luque J., Ros J., Arroyo V., Rodés J., et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2007;46(6):1919–26.
22. Majumder S., Piquet A.C., Dufour J.F., Chatterjee S. Study of the cellular mechanism of Sunitinib mediated inactivation of activated hepatic stellate cells and its implications in angiogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2013;705(1–3):86–95.
23. Lin H.C., Huang Y.T., Yang Y.Y., Lee P.C., Hwang L.H., Lee W.P., et al. Beneficial effects of dual vascular endothelial growth factor receptor/fibroblast growth factor receptor inhibitor brivanib alaninate in cirrhotic portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):1073–82.
24. Yang Y.Y., Liu R.S., Lee P.C., Yeh Y.C., Huang Y.T., Lee W.P., et al. Anti-VEGFR agents ameliorate hepatic venous dysregulation/microcirculatory dysfunction, splanchnic venous pooling and ascites of NASH-cirrhotic rat. *Liver Int*. 2014;34(4):521–34.
25. Bieker J.J. Krüppel-like factors: three fingers in many pies. *J Biol Chem*. 2001;276(37):34355–8.
26. Taniguchi H., Jacinto F.V., Villanueva A., Fernandez A.F., Yamamoto H., Carmona F.J., et al. Silencing of Kruppel-like factor 2 by the histone methyltransferase EZH2 in human cancer. *Oncogene*. 2012;31(15):1988–94.
27. Kawanami D., Mahabeshwar G.H., Lin Z., Atkins G.B., Hamik A., Halder S.M., et al. Kruppel-like factor 2 inhibits hypoxia-inducible factor 1 α expression and function in the endothelium. *J Biol Chem*. 2009;284(31):20522–30.
28. Doddaballapur A., Michalik K.M., Manavski Y., Lucas T., Houtkooper R.H., You X., et al. Laminar shear stress inhibits endothelial cell metabolism via KLF2-mediated repression of PFKFB3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):137–45.
29. Gracia-Sancho J., Russo L., García-Calderó H., García-Pagán J.C., García-Cardena G., Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. *Gut*. 2011;60(4):517–24.
30. Das A., Shergill U., Thakur L., Sinha S., Urrutia R., Mukhopadhyay D., et al. Ephrin B2/EphB4 pathway in hepatic stellate cells stimulates Erk-dependent VEGF production and sinusoidal endothelial cell recruitment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):G908–15.
31. Zeng X.Q., Li N., Pan D.Y., Miao Q., Ma G.F., Liu Y.M., et al. Kruppel-like factor 2 inhibit the angiogenesis of cultured human liver sinusoidal endothelial cells through the ERK1/2 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;464(4):1241–7.
32. Miao Q., Zeng X., Ma G., Li N., Liu Y., Luo T., et al. Simvastatin suppresses the proangiogenic microenvironment of human hepatic stellate cells via the Kruppel-like factor 2 pathway. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(2):63–71.
33. Marrone G., Russo L., Rosado E., Hide D., García-Cardena G., García-Pagán J.C., et al. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol*. 2013;58(1):98–103.
34. Гарбузенко Д.В., Мукуров А.А. Роль эндотоксемии в развитии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. *Рос мед журн*. 2011;(6):47–9 [Garbuzenko D.V., Mikurov A.A. The role of endotoxemia in the development of the bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Ros med zhurn*. 2011;(6):47–9 (In Rus.)].
35. Jagavelu K., Routray C., Shergill U., O'Hara S.P., Fau-bion W., Shah V.H. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver. *Hepatology*. 2010;52(2):590–601.
36. Zhu Q., Zou L., Jagavelu K., Simonetto D.A., Huebert R.C., Jiang Z.D., et al. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol*. 2012;56(4):893–9.
37. DuPont H.L. Biologic properties and clinical uses of rifaximin. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(2):293–302.
38. Liu Y., Salvador L.A., Byeon S., Ying Y., Kwan J.C., Law B.K., et al. Anticancer activity of largazole, a marine-derived tunable histone deacetylase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(2):351–61.
39. Liu Y., Wang Z., Wang J., Lam W., Kwong S., Li F., et al. A histone deacetylase inhibitor, largazole, decreases liver fibrosis and angiogenesis by inhibiting transforming growth factor- β and vascular endothelial growth factor signalling. *Liver Int*. 2013;33(4):504–15.
40. Fontaine H., Vallet-Pichard A., Equi-Andrade C., Nalpas B., Verkarre V., Chaix M.L., et al. Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation*. 2004;78(6):853–7.
41. Michaelis M., Michaelis R., Suhan T., Schmidt H., Mohamed A., Doerr H.W., et al. Ribavirin inhibits angiogenesis by tetrahydrobiopterin depletion. *FASEB J*. 2007;21(1):81–7.
42. Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S121–30.
43. Fernandez M., Vizzutti F., Garcia-Pagan J.C., Rodés J., Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004;126(3):886–94.
44. Fernandez M., Mejias M., Angermayr B., Garcia-Pagan J.C., Rodés J., Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol*. 2005;43(1):98–103.
45. Angermayr B., Fernandez M., Mejias M., Gracia-Sancho J., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut*. 2007;56(4):560–4.
46. Fernández M., Semela D., Bruix J., Colle I., Pinzani M., Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009;50(3):604–20.
47. Fernandez M., Mejias M., Garcia-Pras E., Mendez R., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and plate-

- let-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46(4):1208–17.
48. D'Amico M., Mejias M., Garcia-Pras E., Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C., Fernández M., et al. Effects of the combined administration of propranolol plus sorafenib on portal hypertension in cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(10):1191–8.
 49. Гарбузенко Д.В. Лечение больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. *Врач*. 2015;(10):15–21 [Garbuzenko D.V. Treatment of patients with liver cirrhosis with bleeding from esophageal varices. *Vrach*. 2014;(1):17–20 (In Rus.)].
 50. Woltering E.A. Development of targeted somatostatin-based antiangiogenic therapy: a review and future perspectives. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18(4):601–9.
 51. Mejias M., Garcia-Pras E., Tian C., Bosch J., Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med*. 2008;12(5A):1690–9.
 52. Гарбузенко Д.В. Принципы ведения больных циррозом печени, осложненным асцитом. *Клин мед*. 2017;95(9):789–96 [Garbuzenko D.V. The principles of management of patients with liver cirrhosis complicated by ascites. *Klin med*. 2017;95(9):789–96 (In Rus.)].
 53. Michel F., Ambroisine M.L., Duriez M., Delcayre C., Levy B.I., Silvestre J.S. Aldosterone enhances ischemia-induced neovascularization through angiotensin II-dependent pathway. *Circulation*. 2004;109(16):1933–7.
 54. Wilkinson-Berka J.L., Tan G., Jaworski K., Miller A.G. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ Res*. 2009;104(1):124–33.
 55. Gravez B., Tarjus A., Pelloux V., Ouvrard-Pascaud A., Delcayre C., Samuel J., et al. Aldosterone promotes cardiac endothelial cell proliferation in vivo. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001266.
 56. Miterique-Grosse A., Griffon C., Siegel L., Neuville A., Weltin D., Stephan D. Antiangiogenic effects of spironolactone and other potassium-sparing diuretics in human umbilical vein endothelial cells and in fibrin gel chambers implanted in rats. *J Hypertens*. 2006;24(11):2207–13.
 57. Hsu S.J., Wang S.S., Huo T.I., Lee F.Y., Huang H.C., Chang C.C., et al. The Impact of Spironolactone on the Severity of Portal-Systemic Collaterals and Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;355(1):117–24.
 58. Чикина С.Ю. Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2011;(32):19–24 [Chikina S.Yu. Antioxidant effects of N-acetylcysteine in modern clinical practice. *Jeftektivnaja farmakoterapija*. 2011;(32):19–24 (In Rus.)].
 59. Lee P.C., Yang Y.Y., Huang C.S., Hsieh S.L., Lee K.C., Hsieh Y.C., et al. Concomitant inhibition of oxidative stress and angiogenesis by chronic hydrogen-rich saline and N-acetylcysteine treatments improves systemic, splanchnic and hepatic hemodynamics of cirrhotic rats. *Hepatol Res*. 2015;45(5):578–88.
 60. Гарбузенко Д.В. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Клин персп гастроэнтерол гепатол*. 2010;(6):11–20 [Garbuzenko D.V. Pathophysiological mechanisms and new directions of therapy of portal hypertension at liver cirrhosis. *Klin persp gastroenterol hepatol*. 2010;(6):11–20 (In Rus.)].
 61. Salani D., Taraboletti G., Rosanò L., Di Castro V., Borsotti P., Giavazzi R., et al. Endothelin-1 induces an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Am J Pathol*. 2000;157(5):1703–11.
 62. Hsu S.J., Lin T.Y., Wang S.S., Chuang C.L., Lee F.Y., Huang H.C., et al. Endothelin receptor blockers reduce shunting and angiogenesis in cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(6):572–80.
 63. Герасименко Н.Д., Дегтярь Н.И., Расин М.С. Системное воспаление и старение: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (Обзор литературы). *Пробл старения и долголетия*. 2016;25(4):554–61 [Gerasimenko N.D., Degtyar N.I., Racin M.S. Systemic inflammation and aging: the role of nuclear transcription factors and therapeutic possibilities (Review of the literature). *Probl starenija i dolgoletija*. 2016;25(4):554–61 (In Rus.)].
 64. Dana N., Javanmard S.H., Rafiee L. Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma in antiangiogenic effect of pomegranate peel extract. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(1):106–10.
 65. Schwabl P., Payer B.A., Grahovac J., Klein S., Horvatits T., Mitterhauser M., et al. Pioglitazone decreases portosystemic shunting by modulating inflammation and angiogenesis in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertensive rats. *J Hepatol*. 2014;60(6):1135–42.
 66. Enomoto N., Takei Y., Hirose M., Ikejima K., Miwa H., Kitamura T., et al. Thalidomide prevents alcoholic liver injury in rats through suppression of Kupffer cell sensitization and TNF-α production. *Gastroenterology*. 2002;123(1):291–300.
 67. Li T.H., Huang C.C., Yang Y.Y., Lee K.C., Hsieh S.L., Hsieh Y.C., et al. Thalidomide Improves the Intestinal Mucosal Injury and Suppresses Mesenteric Angiogenesis and Vasodilatation by Down-Regulating Inflammation-Related Cascades in Cirrhotic Rats. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147212.
 68. Hsu S.J., Wang S.S., Hsin I.F., Lee F.Y., Huang H.C., Huo T.I., et al. Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(9):633–44.
 69. Hsin I.F., Lee J.Y., Huo T.I., Lee F.Y., Huang H.C., Hsu S.J., et al. 2'-Hydroxyflavone ameliorates mesenteric angiogenesis and portal-systemic collaterals in rats with liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(5):1045–51.
 70. Hsu S.J., Lee J.Y., Lin T.Y., Hsieh Y.H., Huang H.C., Lee F.Y., et al. The beneficial effects of curcumin in cirrhotic rats with portal hypertension. *Biosci Rep*. 2017;37(6):1–13.
 71. Coriat R., Gouya H., Mir O., Ropert S., Vignaux O., Chaussade S., et al. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PLoS One*. 2011;6(2):e16978.
 72. Pinter M., Sieghart W., Reiberger T., Rohr-Udilova N., Ferlitsch A., Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma — a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):83–91.
 73. Garcia-Tsao G., Fallon M., Reddy K., Loo N., Bari K., Augustin S., et al. Placebo-controlled, randomized, pilot study of the effect of sorafenib on portal pressure in patients with cirrhosis, portal hypertension and ablated hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatology*. 2015;62(Suppl S1):580A.

Сведения об авторе

Гарбузенко Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Контактная информация: garb@inbox.ru; 454092, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Information about the author

Dmitry V. Garbuzenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Surgery, South Ural State Medical University.

Contact information: garb@inbox.ru; 454092, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

Поступила: 19.02.2018

Received: 19.02.2018



Эффективность алгинат-антацидного препарата при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

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

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Проанализировать эффективность купирования изжоги, патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), а также динамику воспалительного процесса у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) при лечении алгинат-антацидным препаратом (Гевисконом Двойное Действие) в стандартной дозировке в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии ГЭРБ. Подтвердить образование над химусом после приема пищи слоя небуферизованной кислоты желудочного сока, а также определить нейтрализующий эффект алгинат-антацидного препарата (ААП) при взаимодействии с кислым содержимым желудка.

Материалы и методы. Проанализировано 36 историй болезни пациентов с ГЭРБ (20 женщин и 16 мужчин, средний возраст — 47,03 года). Все больные отмечали интенсивность изжоги (по шкале Лайкерта) до и на фоне проводимого лечения. Им проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и 24-часовая рН-импедансометрия до и на 14-й день лечения. До лечения была выполнена манометрия пищевода высокого разрешения для исключения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и определения верхней и нижней границ НПС. В 1-ю группу были включены пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), получавшие монотерапию алгинат-антацидным препаратом. Пациенты с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) I–II степени составили 2-ю и 3-ю группы, получавшие монотерапию ИПП и комплексную терапию ИПП и ААП соответственно. В 1-й группе у 10 пациентов было выполнено протягивание зонда с целью определения уровня рН в кардиальном отделе желудка, области пищеводно-желудочного перехода и в пищеводе на уровне 5 см над краем НПС натощак, а также после приема пищи до и после применения алгинат-антацидного препарата.

Результаты. На 3-й день в группе больных НЭРБ, получавших монотерапию ААП, полное купирование изжоги было отмечено у 5 (41,6 %) человек. На фоне проводимого лечения ИПП купирование изжоги можно было наблюдать у 3 (25 %), а комбинированной терапии ИПП + ААП — у 6 (50 %) пациентов с ЭЭ. К 5-му дню изжога была купирована у 8 (66,7 %), 7 (58,3 %) и 9 (75 %), а на 14-й день — у 10 (83,3 %), 9 (75 %) и 10 (83,3 %) человек в соответствующих группах. Значимых различий интенсивности изжоги до лечения по группам выявлено не было, а на 3-й день лечения отмечалась достоверная разница динамики между 1 и 2, 2 и 3-й группами ($p < 0,05$), что было нивелировано к 5-му дню проводимой терапии. По данным ЭГДС в группе НЭРБ катаральные явления купированы у 10 (83,3 %) пациентов. У пациентов с ЭЭ 2-й группы заживление эрозий подтверждено у 8 (66,7 %), в 3-й группе — у 10 (83,3 %) пациентов. В целом у обследованных больных при проведении 24-часовой рН-импедансометрии пищевода патологические кислые, слабокислые и слабощелочные ГЭР диагностированы у 28 (77,8 %), 15 (41,7 %) и 9 (25 %) человек соответственно. На фоне монотерапии ААП кислые рефлюксы устранены у 100 % больных НЭРБ. Среди пациентов с ЭРБ при монотерапии ИПП кислые ГЭР элиминированы у 9 (75 %) человек, а включение ААП в комплексную схему лечения совместно с ИПП повышает результат до 91,7 %. В группе НЭРБ слабокислые ГЭР купированы у 70 % больных, во 2-й группе — у 33,3 % человек, а в 3-й группе, получавшей комплексное лечение ИПП и ААП, в 75 % случаев. Слабощелочные рефлюксы были устранены в 1-й и 3-й группах в 50 %, а во 2-й — в 33,3 % случаев. При протягивании зонда натощак в 100 % случаев наблюдалась резкая смена значений рН с кислых (0,9–2 единицы) до слабокислых и слабощелочных значений (5,5–7,6 единицы). После приема пищи до применения ААП у 9 больных (90 %) в проксимальном отделе желудка выявлен слой небуферизованной кислоты желудочного сока ($\text{pH} < 2$). После приема ААП у 7 (70 %) пациентов показатели рН находились в пределах 6,1–7,7 единицы, а у 3 человек (30 %) повышались до 4,2 единицы.

Выводы. Включение алгинат-антацидного препарата в комплексную терапию больных ЭРБ существенно по-

вышает ее эффективность, достоверно увеличивая скорость наступления клинического эффекта. ААП также является эффективным средством монотерапии при НЭРБ. Важным преимуществом ААП в лечении пост-прандиальных симптомов ГЭРБ является его способность нейтрализовать слой небуферизованной кислоты желудочного сока, образующийся над поверхностью химуса, и смещать его в дистальном направлении.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, постпрандиальные рефлюксы, pH-импедансометрия, слой небуферизованной кислоты желудочного сока, алгинат-антацидный препарат

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Эффективность алгинат-антацидного препарата при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):46–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-46-58>

Efficacy of Alginate-Antacid Medication in the Treatment of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

Olga A. Storonova, Alexander S. Trukhmanov, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Propedeutics of Internal Diseases, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Moscow, Russian Federation

Aim. In this work, we aim to analyze the efficacy of treatment for heartburn and pathological gastroesophageal refluxes (GERs) using alginate-antacid medication. We assess the dynamics of inflammatory process in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) treated with alginate-antacid medication used at conventional dosage, both as a monotherapy and as part of a GERD combination therapy. To this end, we set out to confirm the formation of the layer of unbuffered acidic gastric juice over the gastric chyme after eating, as well as to determine the acid-neutralizing effect of alginate-antacid medication upon its interaction with the acidic contents of the stomach.

Materials and methods. 36 case records of GERD patients were analyzed (20 women and 16 men, mean age 47.03 years old). All patients were asked to report the heartburn intensity (according to a Likert scale) prior and during the treatment. They were subjected to esophagogastroduodenoscopy (EGD) and 24-hour pH impedance monitoring prior and on the 14th day of treatment. Before treatment, high-resolution esophageal manometry was performed to exclude the esophageal hiatal hernia (EHH) and to determine the upper and lower boundaries of the lower esophageal sphincter (LES). Group 1 included patients with non-erosive reflux disease (NERD), who were receiving monotherapy with alginate-antacid. Patients with the I-II degree of erosive esophagitis (EE) comprised groups 2 and 3, respectively, and were receiving proton pump inhibitor (PPI) monotherapy and PPI and alginate-antacid medication combination therapy, respectively. In group 1, 10 patients were examined using a probe pull-through technique with the purpose of determining pH levels in the cardiac stomach, in the area of the gastro-esophageal junction and in the esophagus at a level of 5 cm above the LES, both in the fasting state and after eating, as well as prior and after using alginate-antacid preparations.

Results. On the third day of treatment, a complete heartburn relief was observed in 5 (41.6 %) patients of the NERD patient group (group 1), who were receiving a monotherapy with alginate-antacid medication. Heartburn relief was achieved in 3 EE (25 %) and 6 EE patients (50 %) following a PPI treatment course and a PPI and alginate-antacid medication treatment course, respectively. On the 5th day of treatment, heartburn was neutralized in 8 (66.7 %), 7 (58.3 %) and 9 (75 %) patients, with these numbers having risen to 10 (83.3 %), 9 (75 %) and 10 (83.3 %) patients (in the respective groups) on the 14th day. Before treatment, no significant differences in the heartburn intensity were identified between the groups. On the 3rd day of treatment, a significant difference was observed in the dynamics of heartburn intensity between groups 1 – 2 and 2 – 3 ($p < 0.05$), with this difference having disappeared by the 5th day. According to EGD in the NERD group, inflammation were eliminated in 10 (83.3 %) patients. In EE patients of the 2nd and 3rd groups, the healing of erosions was confirmed in 8 (66.7 %) and 10 (83.3 %) patients, respectively. In general, during the 24-hour pH impedance monitoring, pathological acid, weakly acid and non acid GERs were diagnosed in 28 (77.8 %), 15 (41.7 %) and 9 (25 %) patients, respectively. Under a course of alginate-antacid medication monotherapy, acid reflux was eliminated in 100 % of NERD patients. Among ERD patients undergoing PPI monotherapy, acidic GERs were eliminated in 9 (75 %) patients; however, the addition of alginate-antacid medication to a PPI treatment regimen allowed this result to be increased to 91.7 %. Weakly acid GERs were eliminated in 70 % and 33.3 % of patients in groups 1 and 2, respectively. In group 3, where patients were receiving a PPI and alginate-antacid medication combination treatment, weakly acid GERs were eliminated in 75 % of cases. Non acid refluxes were eliminated in groups 1 and 3 in 50 %, and in 2 – in 33.3 % of cases. When pulling the probe in the fasting state, a sharp change in pH values from acid (0.9–2 units) to weakly acid, and then non acid (5.5–7.6 units), was observed in 100 % of cases. After a meal and before the administration of alginate-antacid medication, the layer of unbuffered acidic gastric juice

(pH < 2) was detected in the proximal stomach of 9 patients (90 %). After administration of alginate-antacid medication, the pH ranged from 6.1 to 7.7 units in 7 (70 %) patients, and increased to 4.2 units in 3 people (30 %).

Conclusions. The inclusion of alginate-antacid medication into treatment schemes for managing ERD patients significantly increases its effectiveness, reliably increasing the rate of the onset of the clinical effect. alginate-antacid medication is shown to be an effective monotherapy for NERD. An important advantage of alginate-antacid medication in the treatment of GERD postprandial symptoms consists in its ability to neutralize and displace distally the layer of unbuffered acidic gastric juice, which forms above the chyme surface.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, postprandial refluxes, pH-impedance monitoring, unbuffered acidic gastric juice layer, alginate-antacid medication

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Efficacy of Alginate-Antacid Medication in the Treatment of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):46–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-46-58>

Одним из основных средств патогенетической терапии кислотозависимых заболеваний, в частности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), являются ингибиторы протонной помпы, которые на сегодняшний день обладают наибольшей кислотосупрессивной активностью. Но в последнее время растет число пациентов, неудовлетворенных результатами проводимого лечения. ГЭРБ, рефрактерная к проводимой терапии ИПП, имеет место, по данным разных авторов, у 10–40 % больных. Среди возможных причин можно выделить несоблюдение пациентом времени приема препарата и/или подобранной дозы, что может проявляться недостаточной кислотосупрессией; неправильно подобранный препарат, сохранение слабокислых и/или слабощелочных рефлюксов, наличие полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450, нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным и гуморальными звеньями иммунитета, что может быть детерминировано фенотипом макрофагов (M1 или M2) [1] и другие. При этом рефрактерность к проводимому лечению у больных НЭРБ наблюдается гораздо чаще (40–50 %), чем у пациентов с эрозивной формой заболевания (5–15 %) [2]. Большинство пациентов отмечает учащение эпизодов изжоги и ее интенсивности спустя 20–30 минут после приема пищи, что в ряде работ объясняется наличием в кардиальном отделе желудка слоя небуферизованной кислоты желудочного сока, образующегося над химусом [3–7].

На базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко выполнено исследование, целью которого было проведение анализа эффективности купирования изжоги, устранения патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), а также динамики воспалительного процесса у пациентов ГЭРБ при лечении алгинат-антацидным препаратом (ААП) в стандартной дозировке в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии ГЭРБ. Кроме того, подтверждение образования над химусом после приема пищи слоя небуферизованной кислоты желудочного сока,

а также определение нейтрализующего эффекта ААП при взаимодействии с кислым содержимым желудка.

Материалы и методы

Нами было проанализировано 36 историй болезни пациентов с ГЭРБ, находившихся на обследовании в отделении гастроэнтерологии клиники. Все больные предъявляли жалобы на изжогу (100 %). Среди них 20 женщин и 16 мужчин, средний возраст — 47,03 года.

Всем пациентам были проведены клиническое (анализ жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного статуса) и лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), ЭКГ, дважды ЭГДС и 24-часовая рН-импедансометрия пищевода до лечения и на 14-й день проводимой терапии. 24-часовая рН-импедансометрия проводилась с применением отечественной системы мониторинга НПП «Исток-Система», г. Фрязино. Использовался многоканальный катетер с наружным референсным электродом сравнения, 7 импедансными каналами и 3 сурьмяными рН-электродами. С целью исключения ГПОД и определения верхней и нижней границ НПС, точность значений которых необходима для определения нахождения рН-электрода во время протяжки зонда из кардиального отдела желудка в пищевод, проводилась манометрия пищевода высокого разрешения (МВР) с применением 22-канального водно-перфузионного катетера (Solar GI, MMS, Netherlands).

В целях исследования были сформированы 3 группы пациентов (по 12 человек). В первую группу вошли больные с подтвержденной НЭРБ, получавшие монотерапию ААП. Для подтверждения образования над химусом в постпрандиальный период слоя небуферизованной кислоты желудочного сока и его последующей нейтрализации при приеме ААП пациентам этой группы выполнялось протягивание зонда с рН-датчиками. Исследование осуществлялось натощак, затем после приема пищи до и на фоне применения ААП.

Во вторую группу были включены пациенты с диагностированным ЭЭ I–II степени (по классификации Савари — Миллера), получавшие монотерапию ИПП. Третью группу составили пациенты с ЭЭ I–II степени, получавшие комплексную терапию ИПП и ААП.

Были проанализированы истории болезни пациентов, которые прошли курс терапии с контролем изменения интенсивности изжоги (на 3, 5 и 14-й дни лечения) по ранговой шкале измерения Лайкерта (Likert scale) [8]. Пациенту предлагалось отметить интенсивность беспокоящего его симптома, после чего в соответствии с ответами присуждались следующие баллы: симптом отсутствует (0 баллов), слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени (1 балл), умеренно выраженный симптом (2 балла), значительно выраженный симптом (3 балла), постоянный симптом (4 балла). Кроме того, изучалась выраженность эзофагита по данным эндоскопического исследования, а также изменение числа разных типов ГЭР по данным 24-часовой рН-импедансометрии на 14-й день терапии.

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по лечению ГЭРБ [9] применялись следующие схемы: 1-я группа (НЭРБ) 20 мл ААП через 30 минут после приема пищи 3 раза в сутки. 2-я группа (ЭРБ): 20 мг омепразола 1 раз утром за 20–30 минут до еды. 3-я группа (ЭРБ): 20 мг омепразола 1 раз утром за 20–30 минут до еды + 20 мл ААП через 30 минут после приема пищи 3 раза в сутки. Курс лечения составил 28 дней.

Результаты исследования

На 3-й день лечения в группе пациентов НЭРБ, получавших монотерапию ААП, полное купирование изжоги было отмечено у 5 (41,6 %) человек. На фоне проводимого лечения ИПП устранение изжоги наблюдалось у 3 (25 %) больных, а при комбинированной терапии ИПП и ААП полное купирование изжоги отметили 6 (50 %) пациентов с ЭЭ. Разница между 2-й и 3-й группами достигла статистически значимых отличий ($p < 0,05$). К 5-му дню изжога была купирована у 8 (66,7 %)

больных, получавших монотерапию ААП, у 7 (58,3 %) и 9 (75 %) больных, получавших лечение ИПП и комплексную терапию ИПП и ААП соответственно. При этом к 5-му дню разница между 2-й и 3-й группами стала недостоверной ($p > 0,05$), что можно объяснить достижением максимального эффекта ИПП. На 14-й день терапии в группе НЭРБ и больных ЭРБ, получавших комплексное лечение, клинический эффект достигнут у 10 (83,3 %) человек в каждой из групп, а у пациентов с ЭЭ 2-й группы изжога была купирована у 9 (75 %) больных.

Динамика интенсивности изжоги до и на фоне проводимой терапии в группах по шкале Лайкерта представлена в табл. 1. До лечения значимых различий по группам выявлено не было. На 3-й день лечения отмечалась достоверная разница между 1 и 2, 2 и 3-й группами ($p < 0,05$), что было нивелировано к 5-му дню проводимой терапии.

По данным ЭГДС в группе с НЭРБ катаральные явления купированы у 10 (83,3 %) пациентов. У пациентов с ЭЭ 2 группы заживление эрозий подтверждено у 8 (66,7 %), в 3-й группе — у 10 (83,3 %) пациентов после 2 недель лечения.

При анализе рН-граммы оценивались показатели % времени $pH < 4$ (за нормальное принималось значение меньше 4,5 % за сутки) [10]. Следует обратить внимание, что в последних документах, принятых на Португальском и Лионском консенсусах, предложено изменить нормативы этого показателя до 6 % [11, 12]. Однако в российской практике соответствующие изменения пока еще не внесены в национальные рекомендации. Также анализировалось число ГЭР с $pH \leq 4$, число ГЭР ≥ 5 мин, максимальная продолжительность ГЭР (с), индекс симптома (SI, %), вероятность ассоциации симптома (SAP, %). На основании полученных данных автоматически определялся показатель DeMeester.

Наличие связи между возникновением симптома и рефлюкса считалось доказанным при $SI \geq 50$ % и $SAP \geq 95$ %. В зависимости от показателей рН жидкие рефлюксы были разделены на 3 группы: кислые ($pH < 4$), слабокислые ($4 < pH < 7$), слабощелочные ($pH > 7$) [11]. При анализе импедансной кривой определялись физические свойства болюса

Таблица 1. Динамика интенсивности изжоги (в баллах) в группах по шкале Лайкерта до и на фоне проводимой терапии на 3, 5 и 14-й дни

Table 1. Dynamics of heartburn intensity (in scores) in the groups prior and on the 3rd, 5th and 14th days of treatment, according to a Likert scale

Группы Groups	До лечения Before therapy	На 3-й день 3rd day	На 5-й день 5th day	На 14-й день 14th day
1	3,12 [95 % ДИ/CL: 2,60; 3,54]	1,16 [95 % ДИ/CL : 0,46; 1,87]	0,5 [95 % ДИ/CL : 0,17; 0,83]	0,16 [95 % ДИ/CL : 0,08; 0,41]
2	3,04 [95 % ДИ/CL : 2,79; 3,53]	1,75 [95 % ДИ/CL : 1,03; 2,47]	0,66 [95 % ДИ/CL : 0,10; 1,23]	0,33 [95 % ДИ/CL : 0,08; 0,74]
3	3,17 [95 % ДИ/CL : 2,71; 3,62]	1,17 [95 % ДИ/CL : 0,36; 1,97]	0,33 [95 % ДИ/CL : 0,30; 0,74]	0,25 [95 % ДИ/CL : 0,14; 0,64]

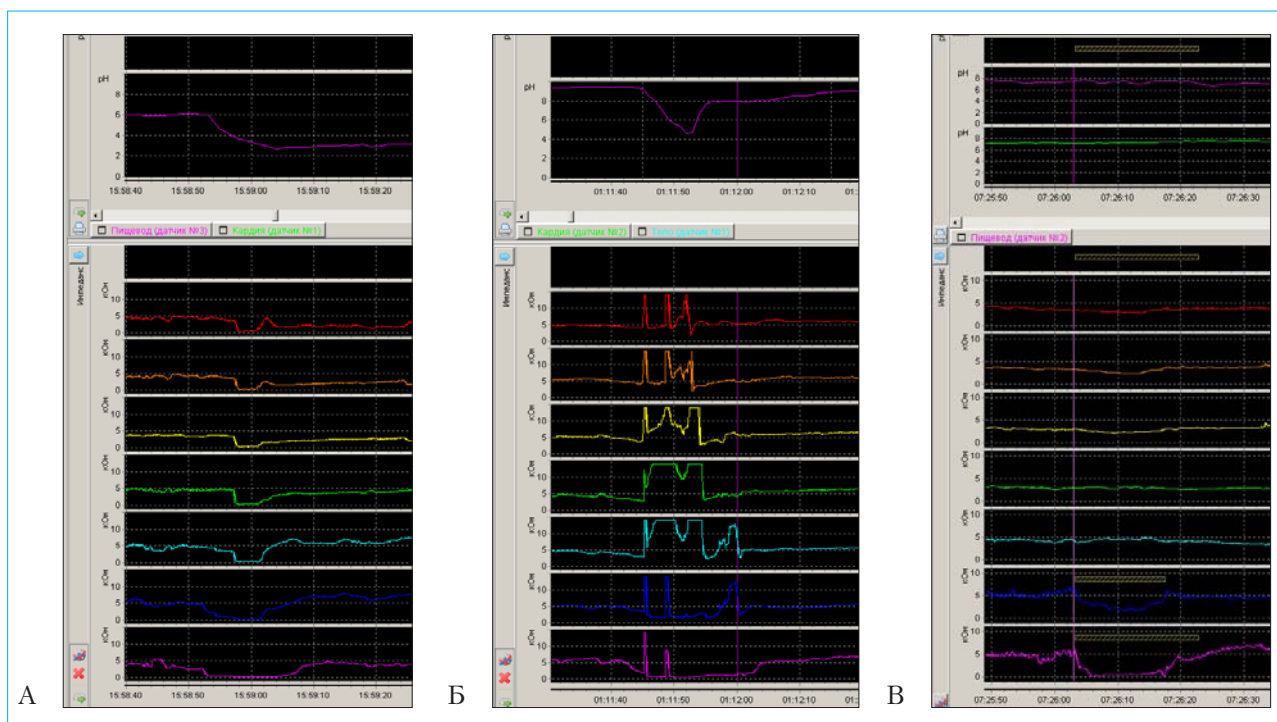


Рис. 1. pH-импедансометрия. А: кислый (pH 2,6) высокий (Z1–Z7) жидкий рефлюкс. Б: слабокислый (pH 4,4) смешанный высокий (Z1–Z7) рефлюкс. В: слабощелочной (pH 7,6) невысокий (Z1–Z2) жидкий рефлюкс

Fig. 1. pH impedance monitoring. A: acid (pH 2.6) high (Z1–Z7) liquid reflux. Б: weakly acid (pH 4.4) mixed high (Z1–Z7) reflux. В: non acid (pH 7.6) low (Z1–Z2) liquid reflux

(газ, жидкость, смешанный), направление продвижения (ретроградное, антеградное) (рис. 1).

В целом у обследованных больных при проведении 24-часовой pH-импедансометрии пищевода патологические кислые, слабокислые и слабощелочные ГЭР диагностированы у 28 (77,8 %), 15 (41,7 %) и 9 (25 %) человек соответственно. В группе НЭРБ кислые рефлюксы выявлены у 4 больных (33,3 %), слабокислые — у 10 (83,3 %), слабощелочные — у 2 (16,6 %). Во 2-й группе пациентов с ЭРБ кислые ГЭР диагностированы у 12 человек (100 %), а слабокислые, как и слабощелочные, у 3 (25 %). У пациентов 3-й группы (ЭРБ) кислые ГЭР зарегистрированы у всех обследованных больных, а слабокислые и слабощелочные по 33,3 % каждого типа ГЭР. Статистически достоверной разницы по типу рефлюксов между второй и третьей группами пациентов с ЭРБ не выявлено. % общего времени pH < 4 был выше в группе больных ЭРБ (в среднем 10), чем в группе с неэрозивной формой заболевания (в среднем 5,5). Индекс DeMeester был достоверно выше у пациентов с эрозивным эзофагитом по сравнению с больными НЭРБ (соответственно 24 [8,1; 41,3] и 16 [5,2; 31,3] ($p < 0,05$)).

Таким образом, кислые ГЭР определялись у 77,8 % обследованных больных, при этом в 100 % случаев в группах ЭРБ. Слабокислый характер рефлюктата преимущественно имел место у паци-

ентов НЭРБ, а слабощелочной ГЭР регистрировался во всех группах.

В целом по группе у пациентов при анализе показателей pH-импедансометрии выявлена достоверная корреляционная связь между наличием кислого и слабокислого ГЭР и SI, SAP изжоги ($p < 0,05$).

На 14 день проводимой терапии по данным 24-часовой pH-импедансометрии на фоне лечения ААП кислые рефлюксы устранены у 100 % больных НЭРБ. Среди пациентов с ЭРБ при монотерапии ИПП кислые ГЭР элиминированы у 9 (75 %) человек, а включение ААП в комплексную схему лечения совместно с ИПП повышает результат до 91,7 %. В группе НЭРБ слабокислые ГЭР, преимущественно диагностированные у этих пациентов, устранены у 70 % больных. Во 2 группе на фоне лечения ИПП рефлюксы, имеющие слабокислый характер рефлюктата, элиминированы у 33,3 % человек, а в 3 группе, получавшей комплексное лечение ИПП и ААП, положительный результат достигнут в 75 % случаев. Слабощелочные рефлюксы были устранены в 1-й и 3-й группах в 50 %, а во 2-й — в 33,3 % случаев.

Кроме того, при проведении одновременной pH-метрии пищевода и желудка было отмечено увеличение числа кислых ГЭР в постпрандиальный период в то время, когда в желудке опреде-



Рис. 2. pH-метрия пищевода и желудка. В пищеводе — учащение кислых ГЭР (снижение pH до 1,7 единицы) в постпрандиальный период. В желудке — буферное действие пищи (подъем pH до 5,9 единицы)

Fig. 2. Esophageal and gastric pH measurements. Increase of acid GER in the esophagus (pH decrease to 1.7) in the postprandial period. Buffering effect of food (pH increase to 5.9) in the stomach

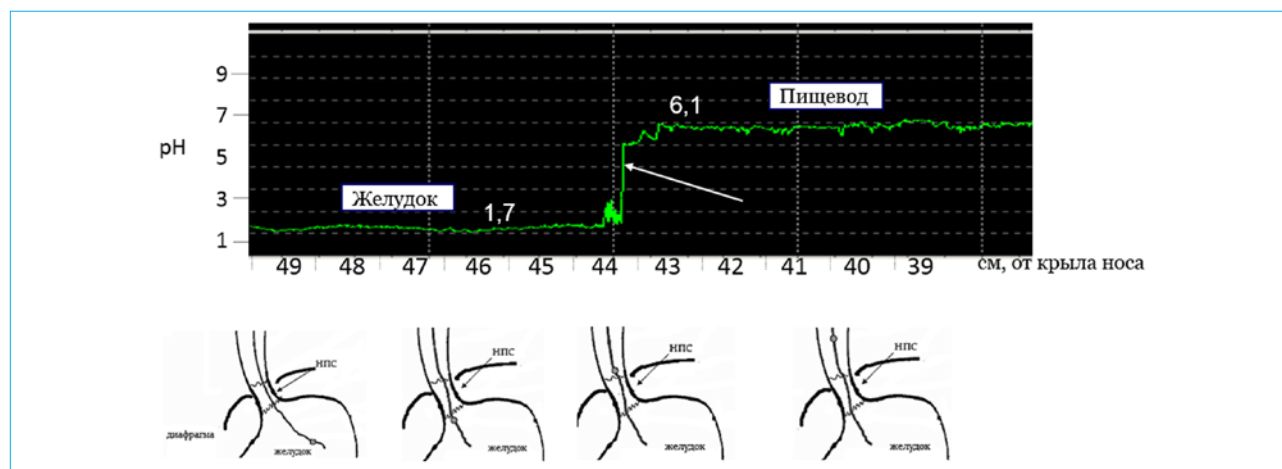


Рис. 3. pH-метрия: протягивание зонда из желудка в пищевод натощак. Белая стрелка — на уровне 44 см от крыла носа резкая смена показателей pH с кислых (pH 1,7) до слабокислых (pH 6,1) показателей при переходе из желудка в пищевод

Fig. 3. pH measurements: Pulling the probe from the stomach to the esophagus in the fasting state. The white arrow at a level of 44 cm from the nose wing marks a sharp pH change from acid (pH 1.7) to weakly acid (pH 6.1) indicators across the gastro-esophageal junction

ляется буферное действие пищи и регистрируются слабокислые или слабощелочные показатели pH (рис. 2).

В группе НЭРБ у 10 пациентов было осуществлено протягивание зонда из кардиального отдела желудка через область пищеводно-желудочного перехода в пищевод до уровня 5 см

над краем НПС. Протягивание выполнялось натощак, а также после приема пищи до и после применения ААП. При протягивании зонда натощак в 100 % случаев при переходе из желудка в пищевод наблюдалась резкая смена значений pH с кислых (0,9–2 единицы) до слабокислых и слабощелочных значений (5,5–7,6 единицы)

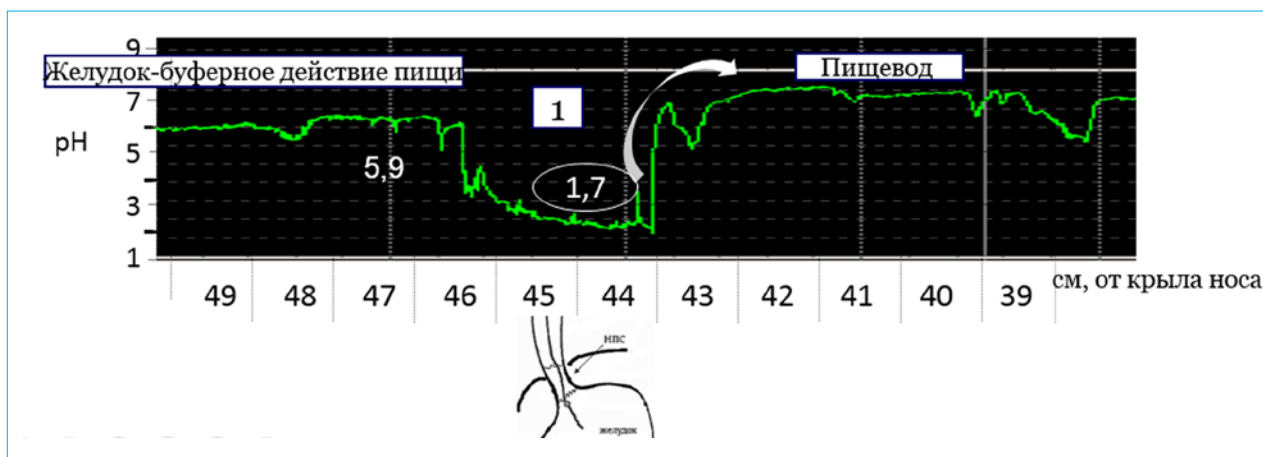


Рис. 4. pH-метрия: протягивание зонда из желудка в пищевод после приема пищи без применения ААП. 1 — слой небуферизованной кислоты желудочного сока, белая стрелка — заброс кислоты в пищевод. На уровне 49–46 см от крыла носа в желудке регистрируется буферное действие пищи (pH 5,9), а затем на уровне 46–43,5 см от крыла носа резкое снижение pH до 1,7 единицы (регистрация слоя небуферизованной кислоты желудочного сока) с последующим подъемом до 7,4 (смещение в пищевод)

Fig. 4. pH measurements: Pulling the probe from the stomach to the esophagus after a meal without the administration of alginate-antacid medication. 1 — the layer of unbuffered acid gastric juice, the white arrow marks the acid reflux into the esophagus. At a level of 49–46 cm from the nose wing, a buffering effect of food is registered in the stomach (pH 5.9). Subsequently, a sharp drop of pH to the level of 1.7 is registered at a level of 46–43.5 cm from the nose wing (the registration of the layer of unbuffered acid gastric juice) followed by a pH increase to 7.4 (displacement into the esophagus)

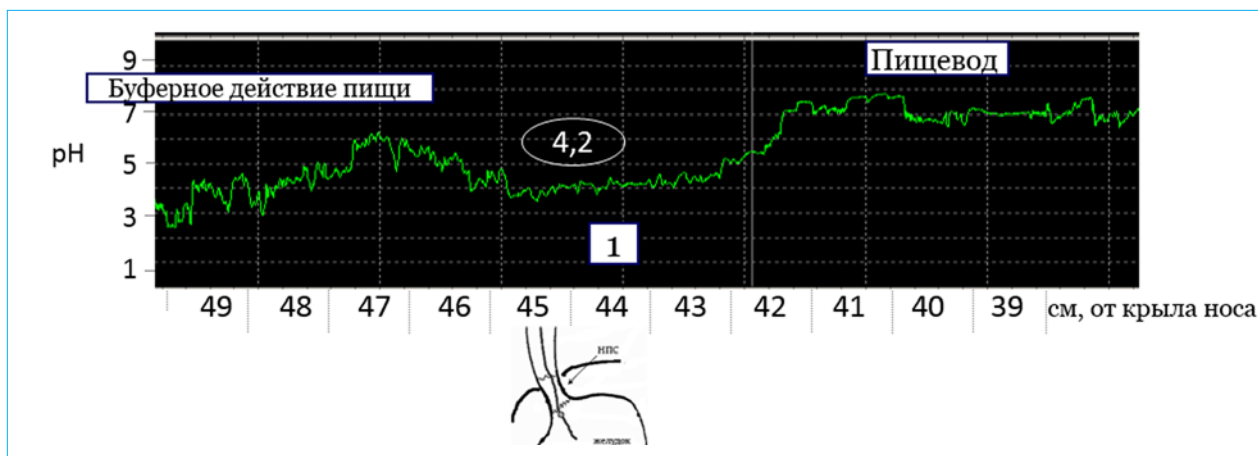


Рис. 5. pH-метрия. Протягивание зонда из желудка в пищевод после приема пищи на фоне применения ААП. 1 — слой небуферизованной кислоты желудочного сока нейтрализован ААП. На уровне 49–46 см от крыла носа в желудке регистрируется буферное действие пищи (pH 5,9), в желудке на уровне 46–42 см от крыла носа — pH 4,2 за счет нейтрализующего действия ААП. С 42 см — зонд смещается в пищевод (pH 7,3)

Fig. 5. pH measurements: Pulling the probe from the stomach to the esophagus after a meal with the administration of alginate-antacid medication. 1 — the layer of unbuffered acidic gastric juice is neutralized by alginate-antacid medication. At a level of 49–46 cm from the nose wing, a buffering effect of food is registered in the stomach (pH 5.9). The pH of 4.2 is registered in the stomach at a level of 46–42 cm from the nose wing, as a result of an acid-neutralizing effect of alginate-antacid medication. At the level of 42 cm, the probe is transitioned into the esophageal cavity (pH 7.3)

(рис. 3). После еды до приема ААП у 9 больных (90 %) в кардиальном отделе желудка выявлен слой небуферизованной кислоты желудочного сока (pH < 2) (рис. 4). В постпрандиальный

период после применения ААП у 7 (70 %) пациентов показатели pH находились в пределах 6,1–7,7 единицы, а у 3 человек (30 %) — 4,2–7,8 единицы (рис. 5).

Обсуждение

За последние десятилетия было выполнено множество научных работ, в которых доказана роль соляной кислоты в развитии симптомов ГЭРБ. Несомненно наличие связи между % времени $\text{pH} < 4$ и выраженностью симптомов, степенью повреждения слизистой оболочки пищевода и развитием осложнений. Доказано, что экспериментально индуцированный или спонтанный рефлюкс у пациентов с ГЭРБ сопровождается удлинением времени пищевода клиренса в 2–3 раза по сравнению с таковым у пациентов без диагностированной ГЭРБ [13].

В соответствии с последними клиническими рекомендациями РГА по диагностике и лечению ГЭРБ [9] внутрижелудочная и внутрипищеводная рН-метрия являются одними из основных методов функциональной диагностики кислотозависимых заболеваний, а комбинирование рН-метрии с импедансометрией существенно расширяет диагностические возможности метода [9, 14–20].

Группа английских исследователей [5] изучала кислотность в различных отделах желудка натощак и после еды у 15 здоровых добровольцев, используя многоканальный рН-метрический зонд. Кроме того, в рамках работы они определяли % времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе как натощак, так и после еды. Внутриполостной 12-канальный рН-метрический зонд был размещен таким образом, что электроды 1–4 располагались в пищеводе проксимальнее пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), а остальные — дистальнее него в желудке (№ 5 — на 5,5 мм, № 6 — на 16,5 мм, № 7 — на 27,5 мм, № 8–12 — на 38,5–110,5 мм ниже ПЖП). Значение % времени $\text{pH} < 4$ сначала изучали изолированно на 12 рН-датчиках для каждого обследуемого, а затем рассчитывали среднее значение показателя в целом по группе. Замеры проводились натощак, далее в постпрандиальный период через первые 15 минут исследования и в последующие 15 минутные интервалы (15–30, 30–45, 45–60, 60–75 и 75–90 минут). Данные, полученные с электрода № 5, расположенного в кардии, существенно отличались от показаний дистально расположенных электродов № 6–12 как натощак, так и в постпрандиальный период. Натощак в желудке наименьший уровень кислотности был определен в кардиальном отделе на электроде № 5 (в среднем % времени $\text{pH} < 4$ составил только 2,25 %), что значительно отличалось от показаний, зарегистрированных на электродах № 6 и 7–12, где % времени $\text{pH} < 4$ составил уже 39 и 94–100 % соответственно ($p < 0,05$). На электроде № 5 во время еды и в первые 30 минут значение % времени $\text{pH} < 4$ не превышало 2,875 %, что не отличалось от показателей натощак. Достоверное отличие от тощаковых данных стало определяться спустя 30 минут после приема пищи в интервалы 30–45, 45–60, 60–75 и 75–90 минут. % времени $\text{pH} < 4$

составил соответственно 37, 30, 58 и 25 % ($p < 0,038$). На электроде № 6 в ответ на прием пищи регистрировалось уменьшение % времени $\text{pH} < 4$ по сравнению с тощаковым и сохранялось на этом уровне в первые 15 минут исследования (7,35 % во время еды и 7,85 % постпрандиально в течение 15 минут), а далее кислотность стала нарастать (максимально до 91,42 %). Напротив, остальные дистально расположенные внутрижелудочные электроды (№ 7–11) демонстрировали достоверное снижение кислотности по сравнению с тощаковым периодом ($p < 0,05$) в течение всего времени исследования. В пищеводе % времени с $\text{pH} < 4$ был достоверно выше в постпрандиальный период. Медиана показателя натошак в сравнении с постпрандиальным уровнем была 0 % против 2,5 %, $p < 0,005$; 0 % против 1,2 %, $p < 0,005$; 0 % против 0,6 %, $p < 0,005$; и 0 % против 0,1 %, $p < 0,05$ для электродов, расположенных на уровне 5,5, 16,5, 27,5 и 61,5 мм над краем ПЖП соответственно. В результате работы исследователи заключили, что в то время, как при приеме пищи в теле желудка наблюдается повышение рН вследствие буферного действия пищи, в кардиальном отделе наблюдается парадоксальное снижение показателей рН, то есть кислотность желудочного содержимого кардиального отдела повышается. Следовательно, существует слой небуферизованной кислоты желудочного сока, образующийся на поверхности химуса. Этот слой кислоты, в свою очередь, служит источником появления кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), что увеличивает % времени $\text{pH} < 4$ в пищеводе.

По данным проводимых суточных исследований рН наибольшее число эпизодов ГЭР регистрируется после еды, причем наименьшее значение рН рефлюктата, отмеченное при мониторинге рН в постпрандиальный период, часто является более кислым, чем одновременное значение внутрижелудочного рН. J. Fletcher и соавт. первыми дали объяснение имеющимся расхождениям. В исследование были включены 40 больных, предъявляющих жалобы диспепсического характера при отсутствии воспаления слизистой оболочки пищевода и желудка, а также имеющих по результатам проведенной ранее эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) отрицательный тест на *H. pylori*. Одновременное суточное рН-мониторирование пищевода и желудка натощак выявило минимальные показатели рН в желудке 1,3 (1,0–1,9) единицы, а в пищеводе минимальный рН рефлюктата составлял 2,5 (1,1–3,4) единицы, что было достоверно выше, чем значение рН желудочного содержимого ($p < 0,01$). После приема пищи уровень рН рефлюктата существенно не менялся (3,0 (2,1–3,5)), но при этом в желудке показатели рН повысились до слабокислых значений (3,2 (1,4–5,3)). Таким образом, минимальное значение рН рефлюктата не претерпевало диагностически значимых изменений до и после приема пищи, а рН содержимого желудка досто-

верно возрасло вследствие буферного действия пищи (соответственно 1,3 против 3,2, $p < 0,05$). Также в исследование были включены 10 здоровых добровольцев, которым при проведении кратковременной рН-метрии оба рН-электрода под рентгенологическим контролем были расположены в желудке. Затем, спустя 15 минут после пробного завтрака осуществлялось протягивание зонда на 15 см в проксимальном направлении с интервалом в 1 см и записью показателей рН в течение 1 минуты в каждой из 15 точек. Натощак при медленном перемещении рН-электрода в желудке существенные колебания рН не наблюдались, а при смещении электрода в пищевод регистрировалось резкое повышение рН. Иные данные были получены после приема пищи. Наиболее выраженное буферное действие пищи определялось в теле желудка, постепенно снижаясь в антральном отделе. При смещении рН-электрода из тела желудка в сторону пищевода в области дна желудка на уровне 44–41 см от крыла носа выявлялась зона, в которой не определялось буферное действие пищи на желудочный сок ($pH < 2$) и его рН был достоверно ниже, чем в теле желудка, заполненном химусом (1,6 против 4,7 единицы соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, натощак резкое повышение рН регистрировалось на уровне 45,5 (43–50) см от крыла носа и соответствовало переходу электрода из желудка в пищевод. А в постпрандиальный период изменение значений рН с кислых на слабокислые и нейтральные происходило выше, на уровне 43,9 (41–47) см, то есть происходило смещение зоны перехода в среднем по группе на 2 (0–4) см. При этом расположение ПЖП, изначально контролируемое при помощи рентгеноконтрастных клипс, оставалось прежним. Таким образом, был сделан вывод, что в период после приема пищи рН содержимого желудка отличается в различных зонах. В наиболее проксимальном участке желудка образуется слой небуферизованной кислоты желудочного сока, который может проявляться кислым рефлюксом в пищевод, а также полностью смещаться в проксимальном направлении, оказывая повреждающее воздействие на многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода, вызывая воспаление и, в ряде случаев, метаплазию с последующей дисплазией слизистой оболочки [6].

К такому же заключению пришла и группа американских авторов во главе с Р. J. Kahrilas. При анализе рН-метрических кривых, записанных в постпрандиальном периоде одновременно в пищеводе и желудке, исследователи наблюдали, что наименьшее значение рН рефлюктата часто является более кислым, чем одновременное значение внутрижелудочного рН. Эта разница в показателях рН как раз и объяснялась тем, что в области кардиального отдела желудка после приема пищи накапливается слой небуферизованной кислоты желудочного сока, который и является источником заброса кислого содержимого в пищевод как у здо-

ровых добровольцев, так и у пациентов с ГЭРБ. При этом у больных лиц объем и расположение этого слоя над химусом могут варьировать, а при наличии ГПОД — увеличиваться частота возникновения ГЭР из этой области [7].

Наличие над химусом постпрандиального слоя небуферизованной кислоты желудочного сока в кардиальном отделе желудка подтверждается и при проведении магнитно-резонансной томографии. Данные, полученные в ходе исследования [4], продемонстрировали, что объем постпрандиальной желудочной секреции не отличается у здоровых добровольцев и больных ГЭРБ, однако у последних наблюдается нарушение расположения секрета и смещение его в сторону ПЖП. При этом недельное лечение 40 мг пантопразола на 50 % уменьшало объем желудочной секреции, однако сохранялись слабокислые показатели рН желудочного сока. Исследователи высказали предположение, что антисекреторного действия ингибитора протонной помпы оказалось недостаточно для редуцирования постпрандиальной секреции.

По данным проводимых исследований скопление желудочного сока на поверхности химуса в среднем происходит через 20–30 минут после еды, а максимальной выраженности достигает через 40–60 минут, его средний объем составляет 50–70 мл. У больных с ГПОД постпрандиальный слой небуферизованной кислоты желудочного сока расположен наиболее проксимально, чаще всего выше диафрагмы и многократно увеличивает долю кислых ГЭР [3].

В связи с вышеизложенным становится понятной актуальность назначения пациентам комплексной терапии, включающей в себя препараты, способные нейтрализовать кислое и слабокислое содержимое желудка. Значительные перспективы в этом плане представляют алгинаты — группа препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских бурых водорослей. Альгиновые кислоты — полисахаридные полимеры, которые при контакте с кислым желудочным соком осаждаются в вязкий гель низкой плотности [21–23]. Препаратом на основе альгиновой кислоты является Гевискон Двойное Действие. Кроме того, в его состав входят гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, что обуславливает антацидный эффект. Еще в 1971 году В. Т. Ивашкиным было продемонстрировано, что среди препаратов, обладающих нейтрализующим эффектом в отношении соляной кислоты, наибольшим щелочным временем обладает карбонат кальция [24]. По собственным наблюдениям лаборатории клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ААП обладает адекватным эффектом ощелачивания: в результате введения препарата уровень рН повышается до 7,5 единицы, а через щелочное время, равное 1 часу, возвращается к исходному уровню из-за выделения соляной кислоты в желудке. Получен-

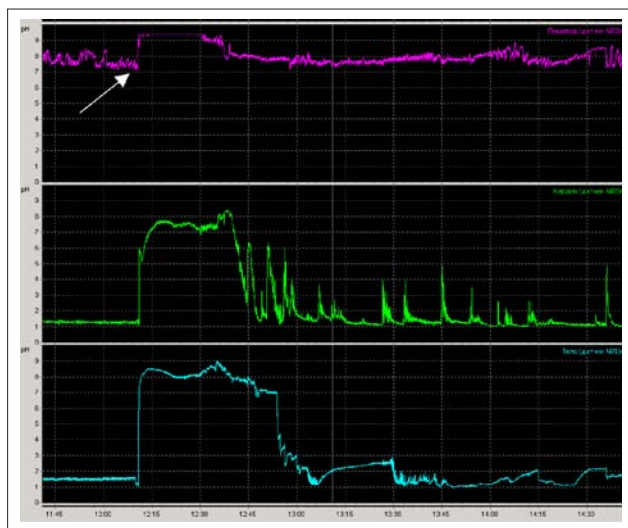


Рис. 6. рН-метрия желудка. Белая стрелка — прием ААП. Ощелачивающий эффект ААП: ΔpH 6 единиц, $t\Delta\text{pH} \leq 1$ минуты, стойкое ощелачивание (щелочное время $t = 45$ мин с сохранением эффекта до 1 часа)

Fig. 6. Gastric pH measurements. The white arrow marks the administration of alginate-antacid medication. The alkalization effect of alginate-antacid medication: ΔpH is 6 units, $t\Delta\text{pH} \leq 1$ minute, persistent alkalization (alkaline time $t = 45$ min, with the effect retaining during up to 1 hour)

ные результаты рН-метрии продемонстрированы на рис. 6.

Проведенное комплексное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с перекрестным дизайном доказало наибольшую эффективность симптоматической терапии Гевисконом Двойное действие, сочетающего в себе свойства алгината и антацида, по сравнению с антацидным препаратом у 14 больных ГЭРБ [25]. Динамика интенсивности симптомов была оценена при помощи опросника Gerd Q. Частоту ГЭР, % времени $\text{pH} < 4$, значение pH рефлюктата и высоту распространения рефлюкса исследователи определяли методом рН-импедансометрии, а одновременное проведение манометрии высокого разрешения, ведущего метода диагностики нарушений двигательной функции пищевода [26–28], позволило изучить основной механизм возникновения ГЭР в постпрандиальный период. При применении Гевискона Двойное Действие были отмечены достоверно более высокие значения pH рефлюктата и снижение % времени $\text{pH} < 4$, причем эффект продолжался до 2,5 часа. Однако значимой разницы в числе ГЭР и высоте их распространения при применении Гевискона Двойное Действие и антацида не выявлено. Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу нейтрализующего механизма действия Гевискона Двойное Действие и его способности дистально «сдвигать» слой небуферизованной кислоты желудочного сока, нежели образовывать механическое препят-

ствие для ретроградного распространения рефлюктата. Основным механизмом возникновения постпрандиальных ГЭР являлись повторяющиеся преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРПС).

Эффективность Гевискона Двойное Действие была также доказана как *in vivo*, так и *in vitro* в работе Monika A. Kwiatek и соавт. Лекарственная субстанция локализуется на поверхности слоя небуферизованной кислоты желудочного сока и вытесняет его дистально, что существенно уменьшает постпрандиальные забросы кислого содержимого в пищевод. *In vitro* при взаимодействии препарата с кислым желудочным соком визуализировался гелеобразный «плот», располагающийся над поверхностью. Полученные результаты обследования 10 больных с верифицированным диагнозом ГЭРБ, получавших терапию Гевисконом Двойное Действие, позволили рекомендовать его в качестве целевой постпрандиальной терапии ГЭРБ. Кроме того, авторы полагают, что алгинатсодержащие лекарственные средства в перспективе могут рассматриваться как альтернатива системным всасываемым препаратам в лечении постпрандиальной изжоги [22].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенных Leiman D.A. и соавт., изучалась клиническая эффективность алгинатсодержащих препаратов в качестве монотерапии по сравнению с антацидами, ИПП, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов в купировании симптомов НЭРБ. В мета-анализ были включены 14 рандомизированных клинических исследований (общее число пациентов 2095). Лечение препаратами на основе алгината увеличивало шансы на устранение симптомов НЭРБ по сравнению с плацебо или антацидами (ОШ: 4,42; 95 % ДИ 2,45–7,97). По сравнению с ИПП или H_2 -блокаторами алгинаты проявляли меньшую эффективность, но разница не достигла статистически значимых значений (ОШ: 0,58, 95 % ДИ 0,27–1,22). В результате проведенной работы был сделан вывод, что алгинаты достоверно более эффективны, чем плацебо или антациды в купировании симптомов НЭРБ [29].

Кроме того, в другом исследовании было продемонстрировано, что добавление к проводимой терапии ИПП в стандартной дозировке препарата на основе алгината у пациентов ГЭРБ достоверно снижает выраженность и частоту ночных симптомов заболевания. При недельном наблюдении за группой из 136 больных снижение среднего количества ночей с симптомами наблюдалось от 3,6 (2,8) до 3,0 (3,0) в группе плацебо и от 3,9 (2,8) до 2,2 (2,7) в группе пациентов, принимавших в составе комплексной терапии Гевискон. Это снижение было достоверно выше в группе принимавших Гевискон по сравнению с группой, принимавшей плацебо ($p < 0,01$) [30].

В современных рекомендациях РГА по лечению ГЭРБ обоснована клиническая эффективность

и безопасность ААП [9], что также отражено в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 1107 пациентов ГЭРБ с жалобами на изжогу, регургитацию и диспепсическими симптомами [31].

Особую группу пациентов с ГЭРБ составляют беременные, у которых имеется ряд ограничений при назначении антисекреторного лекарственного средства. Многочисленными клиническими исследованиями доказана безопасность и эффективность использования алгинатов при беременности, что актуально на сегодняшний день в связи с возрастающим числом жалоб на изжогу со стороны данной группы пациентов. Для них алгинатное лекарственное средство является препаратом выбора в качестве симптоматической терапии [32].

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с ГЭРБ должно быть комплексным [9]. Безусловно, ИПП, обладающие выраженной антисекреторной активностью, остаются базисными препаратами для лечения ГЭРБ. Клинический эффект ААП подтвержден как при приеме по требованию при возникновении изжоги в межприемный период, так и после приема пищи.

В последнем случае действие препарата обусловлено нейтрализацией образующегося слоя небуферизованной кислоты желудочного сока, а также смещением его в дистальном направлении, что способствует снижению повреждающего действия рефлюктата. ААП зарекомендовал себя как безопасное эффективное средство монотерапии НЭРБ, а его включение в состав комплексного лечения эрозивной формы заболевания достоверно увеличивает скорость наступления клинического эффекта уже к 3 дню ($p < 0,05$) и частоту эпителизации эрозий к 14 дню терапии. В соответствии с последними клиническими рекомендациями РГА алгинаты назначают в дозе по 10 мл 3–4 раза в день через 30–40 мин после еды и 1 раз на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, а затем — в режиме «по требованию» (УДД 1, УУР А) [9]. Включение в план обследования пациентов с ГЭРБ манометрии высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии существенно расширяет диагностические возможности, позволяет индивидуализировать терапию, а также выявить возможные риски развития осложнений хирургического лечения заболевания.

Литература / References

1. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2014;24(5):4–9 [Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. New opinion on the issue of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2014;24(5):4–9 (In Rus.)].
2. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2011;21(4):4–13 [Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Gastroesophageal reflux disease, resistant to proton pump inhibitors. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2011;21(4):4–13 (In Rus.)].
3. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Тер Арх. 2014;86(2):76–81 [Bordin D.S. "Acid pocket" as a pathogenetic basis and therapeutic target in gastroesophageal reflux disease. Ther Arch. 2014;86(2):76–81 (In Rus.)].
4. Steingoetter A., Sauter M., Curcic J., Liu D., Menne D., Fried M., Fox M., Schweizer W. Volume, distribution and acidity of gastric secretion on and off proton pump inhibitor treatment: a randomized double-blind controlled study in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) and healthy subjects. BMC Gastroenterology. 2015;15:111–21.
5. Clarke A.T., Wirz A.A., Seenan J.P., Manning J.J., Gillen D., McColl K.E. Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic. Gut. 2009;58(7):904–9.
6. Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. Gastroenterology. 2001;121(4):775–83.
7. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M., O'Rourke L., Sifrim D., Smout A.J., Boeckxstaens G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease?. Am J Gastroenterol. 2013;108(7):1058–64.
8. Likert R. Archives of Psychology. Vol. 22. New York: The Science Press; 1932. A technique for the measurement of attitudes; No 140. p. 55.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2017;27(4):75–95. DOI: 10.22416/1382437620172747595 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(4):75–95 (In Rus.)].
10. Johnson L.F., DeMeester T.R. Development of 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy. Ed. by T.R. DeMeester, D.B. Skinner. N.Y.: Raven Press; 1985. P. 561–70.
11. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut Published Online First: 03 February 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
12. Roman S., Gyawali C. P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. Neurogastroenterol Motil. 2017;e13067. DOI: 10.1111/nmo.13067
13. Kao C.H., Ho Y.J., Chang Lai S.P., Liao K.K. Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. Digestion. 1999;60(3):191–5.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. 560 с. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Reference book on instrumental studies and interventions in gastroenterology. M.: GEOTAR Media, 2015; 560 p. (In Rus.)].

15. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Нужны ли нам сегодня рН-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии?. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2010;20(2):73–83 [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Whether pH-metry and investigation of esophageal motor function are necessary for diagnosis and choice of therapy for us today?. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2010;20(2):73–83 (In Rus.)].
16. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(6):55–68. DOI 10.22416/1382-4376-2016-6-55-68 [*Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(6):55–68 (In Rus.)].
17. *Трухманов А.С., Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Внутрипищеводная рН-импедансометрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерол гепатол. 2014;1:16–25 [*Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Clin Perspect Gastroenterol Hepatol.* 2014;1:16–25 (In Rus.)].
18. *Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R., Conchillo J.M., Smout A.J.* Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):453–9.
19. *Bredenoord A.J.* Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastro-oesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(5):434–9.
20. *Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., et al.* The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2685–2693.
21. *Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Пахомова И.Г.* Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол.* 2009;19(2):79–84 [*Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V., Pakhomova I.G.* Clinical prospects of application of alginate-based agents in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2009;19(2):79–84 (In Rus.)].
22. *Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J.* An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid®) can eliminate the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):59–66.
23. *Rohof W.O., Bennink R.J., Smout A.J., Thomas E., Boeckxstaens G.E.* An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;11(12):1585–91.
24. *Ивашкин В.Т.* Значение радиотелеметрического исследования интрагастрального и интрадуоденального рН для оценки эффективности действия антацидов и атропина у больных хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1970. 187 с. [*Ivashkin V.T.* The importance of radio-telemetric studies of intragastric and intraduodenal pH to assess the effectiveness of the action of antacids and atropine in patients with chronic diseases of the stomach and duodenum: PhD Thesis of Candidate of Medical Sciences. L., 1970. 187 p. (In Rus.)].
25. *De Ruigh A., Roman S., Chen J., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J.* Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling postprandial esophageal acid exposure in GERD patients; a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(5):531–7.
26. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Параскевова А.В., Румянцева Д.Е.* Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Тер Арх.* 2018;90(5):93–100 [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Paraskevova A.V., Rumyantseva D.E.* High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Ther. Arch.* 2018;90(5):93–100. (In Rus.)].
27. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(2):11–23. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23 [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(2):11–23 (In Rus.)].
28. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2013;23(5):4–14 [*Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Clinical value of motor function of digestive system investigation: past, present and future. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2013;23(5):4–14 (In Rus.)].
29. *Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S., Metz D.C., Falk G.W., French B., Umscheid C.A., Lewis J.D.* Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1–8.
30. *Reimer C., Lødrup A.B., Smith G., Wilkinson J., Bytzer P.* Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(8):899–909.
31. *Sun J., Yang C., Zhao H., Zheng P., Wilkinson J., Yuan B., Ng & Y.* Randomised clinical trial: the clinical efficacy and safety of an alginate-antacid (Gaviscon Double Action) versus placebo, for decreasing upper gastrointestinal symptoms in symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) in China. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:845–54.
32. *Lindow S.W., Regnell P., Sykes J., Little S.* An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *Int J Clin Pract.* 2003;57(3):175–9.

Сведения об авторах

Сторонова Ольга Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: storonova@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: 0000-0002-0960-1166

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: 0000-0003-3362-2968

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Information about the authors

Olga A. Storonova* — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics of the V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: storonova@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: 0000-0002-0960-1166

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: 0000-0003-3362-2968

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Head of the V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Поступила: 01.08.2018

Received: 01.08.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Дифференциальный диагноз опухолевых заболеваний тощей и подвздошной кишки на основе данных видеокапсульной эндоскопии с использованием математического анализа

Е.Д. Федоров, Е.В. Иванова, С.Е. Раузина, Д.Е. Селезнев, А.В. Будыкина

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования: разработка алгоритма оценки типа опухолевых поражений тощей и подвздошной кишки на основе видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) для поддержки принятия тактических решений врача.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты обследования и лечения 65 пациентов (мужчин — 35, женщин — 30, в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст 46 ± 28 лет)), у которых за период с октября 2008 по апрель 2017 г. в ГКБ № 31 и АО «Клиника К+31» была проведена ВКЭ. Показаниями к проведению ВКЭ был поиск источника при желудочно-кишечном кровотечении, анемия неясной этиологии, подозрение на опухоль тонкой кишки. По результатам ВКЭ был выявлен 181 случай изменений тощей и подвздошной кишки. Каждый опухолевый объект перед нашим исследованием был гистологически верифицирован. Применялись производители различных систем капсульной эндоскопии — Olympus (Япония), MicroCam Intromedic (Корея), PillCam Given Imaging (Израиль), OMOM Chongqing Jinshan Science & Technology (Китай).

Результаты. С помощью экспертов был получен перечень из 30 признаков и их градаций, которые важны для оценки типа поражения тощей и подвздошной кишки по видеокапсульному изображению. Из полученных признаков статистически значимыми (влияющими на разделение объектов на группы) оказалось 8: пол пациента, деформация стенки/просвета кишки, ход складок, полиповидные изменения, сосудистый рисунок, регулярность слизистой, дольчатое строение образования и цвет слизистой оболочки. С использованием неоднородной байесовской диагностической процедуры и расчетом диагностических коэффициентов был разработан трехуровневый алгоритм дифференциальной диагностики опухолевых поражений тощей и подвздошной кишки.

Выводы. Применение разработанного алгоритма в клинической практике позволит не только высказаться о наличии или отсутствии опухолевого поражения тощей или подвздошной кишки, но и с точностью свыше 86 % предположить тип этого поражения. Разработанный диагностический алгоритм является поддержкой принятия решений врача-клинициста в задаче дифференцировки опухолевых поражений тощей или подвздошной кишки на три основных типа: эпителиальные доброкачественные опухоли, неэпителиальные доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли. Дифференциальный диагноз типа опухолевого поражения тощей или подвздошной кишки с помощью разработанного диагностического алгоритма позволяет не только выработать тактику лечения таких пациентов (динамическое наблюдение, консервативная терапия, оперативное лечение), но и определить сроки (экстренное, срочное, плановое) и метод (внутрипросветный эндоскопический, лапароскопический, лапаротомический) оперативного лечения.

Ключевые слова: видеокапсульная эндоскопия, опухоль тощей кишки, опухоль подвздошной кишки, диагностический алгоритм, система поддержки принятия врачебного решения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Раузина С.Е., Селезнев Д.Е., Будыкина А.В. Дифференциальный диагноз опухолевых заболеваний тощей и подвздошной кишки на основе данных видеокапсульной эндоскопии с использованием математического анализа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):59–66. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-59-66>

Differential Diagnosis of Jejunum and Ileum Tumours Based on Video Capsule Endoscopy Data Using Mathematical Analysis

Evgeny D. Fedorov, Ekaterina V. Ivanova, Svetlana E. Rauzina, Denis E. Seleznev, Anna V. Budykina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of this study was to develop an algorithm for identifying various types of jejunum and ileum tumour lesions based on video capsule endoscopy (VCE), which can be used by physicians in the process of decision making.

Materials and methods. In the study, we analysed data on the examination and treatment of 65 patients (35 men and 30 women aged 18–80 years (mean age 46 ± 28 years)), who underwent VCE in the City Clinical Hospital No. 31 and in the Clinica K+31 during the period October 2008 — April 2017. The indications for VCE were a search for a reason of gastrointestinal bleeding, the anaemia of unknown etiology and suspected tumour of the small intestine. According to the VCE results, 181 cases of various changes in the jejunum and ileum were revealed. Each tumour object had been histologically verified before our study. Capsule endoscopy was performed using equipment produced by Olympus (Japan), MicroCam Intromedic (Korea), PillCam Given Imaging (Israel), OMOM Chongqing Jinshan Science & Technology (China).

Results. Following expert interviews, 30 signs and their gradations were identified for assessing the type of lesion in the jejunum and ileum using video capsule endoscopy images. Among them, 8 were found to be statistically significant (affecting the division of objects into groups): patient gender, gut wall/lumen deformation, path of intestinal folds, polypoid changes, vascular pattern, mucosal regularity, mucosal lobulation and colour. Using a Bayesian heterogeneous diagnostic procedure and the calculation of diagnostic factors, a three-level algorithm has been developed for the differential diagnosis of jejunum and ileum lesions.

Conclusions. The application of the proposed algorithm in clinical practice will not only allow the presence or absence of the jejunum or ileum tumour lesion to be verified, but also the type of this lesion to be determined with an accuracy of more than 86%. The developed diagnostic algorithm can support decision making by the clinician within the task of differentiating jejunum or ileum tumour lesions into three main types: benign epithelial tumours, benign non-epithelial tumours and malignant tumours. Differential diagnosis of the type of jejunum or ileum tumour lesion using the proposed diagnostic algorithm facilitates not only the development of a treatment tactic for managing such patients (dynamic observation, conservative therapy, operative treatment), but also the determination of terms (emergency, urgent, planned) and methods (endometrial luminal, laparoscopic, laparotomic) of surgical treatment.

Keywords: video capsule endoscopy, jejunum tumour, ileum tumour, diagnostic algorithm, medical decision support system

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Fedorov E.D., Ivanova E.V., Rauzina S.E., Seleznev D.E., Budykina A.V. Differential Diagnosis of Jejunum and Ileum Tumours Based on Video Capsule Endoscopy Data Using Mathematical Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):59–66. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-59-66>

Диагностика и лечение заболеваний тощей и подвздошной кишки — сложная задача, которая на протяжении многих лет остается актуальной для гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, эндоскопистов. Даже для опытных клиницистов проблемы своевременной диагностики и объективно обоснованного лечения кровотечений, опухолевых, воспалительных, а также редких заболеваний тощей и подвздошной кишки несут в себе существенные трудности [1].

Попытки разработки правил диагностики заболеваний ЖКТ, автоматизации обработки эндоскопических изображений, в том числе видеокапсульных, учеными из разных стран предпринимаются [2–5]. Однако реального использования представленных подходов в клинической практике не обнаружено.

Материал и методы

В исследование вошли результаты обследования и лечения 65 пациентов (мужчин — 35, женщин — 30, в возрасте от 18 до 80 лет (средний

возраст 46 ± 28)), у которых за период с октября 2008 по апрель 2017 г. в ГКБ № 31 и АО «Клиника К+31» была проведена ВКЭ. Показаниями к проведению ВКЭ был поиск источника при желудочно-кишечном кровотечении, анемия неясной этиологии, подозрение на опухоль тонкой кишки. По результатам ВКЭ был выявлен 181 случай изменений тощей и подвздошной кишки, среди которых опухолевые и не опухолевые поражения в количестве 97 и 84 соответственно. Каждый опухолевый объект перед нашим исследованием был гистологически верифицирован после проведенного лечения:

1. Эндоскопического (45,7 %):
 - электроэксцизия (33,4 %);
 - эндоскопическая резекция слизистой оболочки (8,2 %);
 - аргонно-плазменная коагуляция (4,1 %).
2. Хирургического (54,3 %):
 - из традиционного лапаратомического доступа (27,4 %);
 - из мини-лапаратомного доступа (26,9 %).

Все объекты (181) были разделены экспертами на 4 группы («Неопухолевые; норма» / «Эпите-

лиальные доброкачественные опухоли» / «Неэпителиальные доброкачественные опухоли» / «Злокачественные опухоли») с учетом классификации опухолей тонкой кишки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предложенной в 2008 году (рис. 1) и с учетом тактики ведения пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью языка программирования R для статистической обработки данных фирмы Bell Labs (USA) [6]. Для оценки статистической значимости количественных параметров был применен тест Краскела – Уоллиса. Статистическая значимость

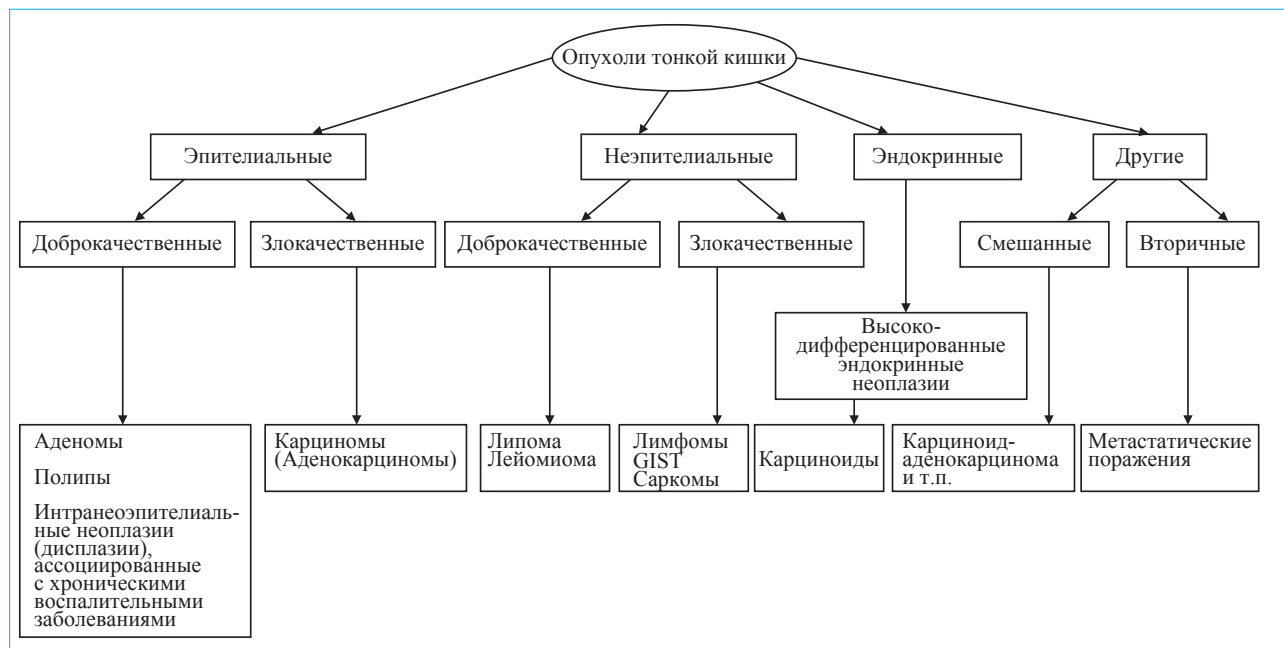


Рис. 1. Классификация опухолей тонкой кишки ВОЗ (2008 г.)

Fig. 1. Small intestinal tumour classification according to WHO (2008)

Таблица 1. Фрагмент базы данных

Table 1. Database fragment

№	Пол Sex	Возраст Age	Наличие кровотечения Bleeding	Изменение ворсинок Alterations in intestinal villi	Сосудистый рисунок Vascular pattern	N1	N2	N3
1	2	49	2	3	3	Опухоль проксимальной части тощей кишки Tumour of proximal jejunum	Лимфома тонкой кишки Small intestinal lymphoma	Лимфома тощей кишки Jejunal lymphoma
2	1	23	1	3	1	Эпителиальное образование тощей кишки Jejunal epithelial formation	Синдром Пейтца – Егерса: полипоз тонкой кишки Peutz-Jeghers syndrome: small intestinal polyposis	Гамартома тощей кишки Jejunal hamartoma
3	1	77	2	5	2	Подозрение на наличие карциноида Suspected carcinoid	Признаки наличия карциноида Carcinoid signs	Злокачественная нейроэндокринная опухоль Malignant neuroendocrine tumour

Примечания/Notes: N1 — заключение протокола исследования тонкой кишки ВКЭ / conclusion of VCE research protocol of small intestine;

N2 — заключение протокола исследования тонкой кишки БАЭ / conclusion of BAE research protocol of small intestine;

N3 — заключение патогистологического исследования / conclusion of pathohistological research.

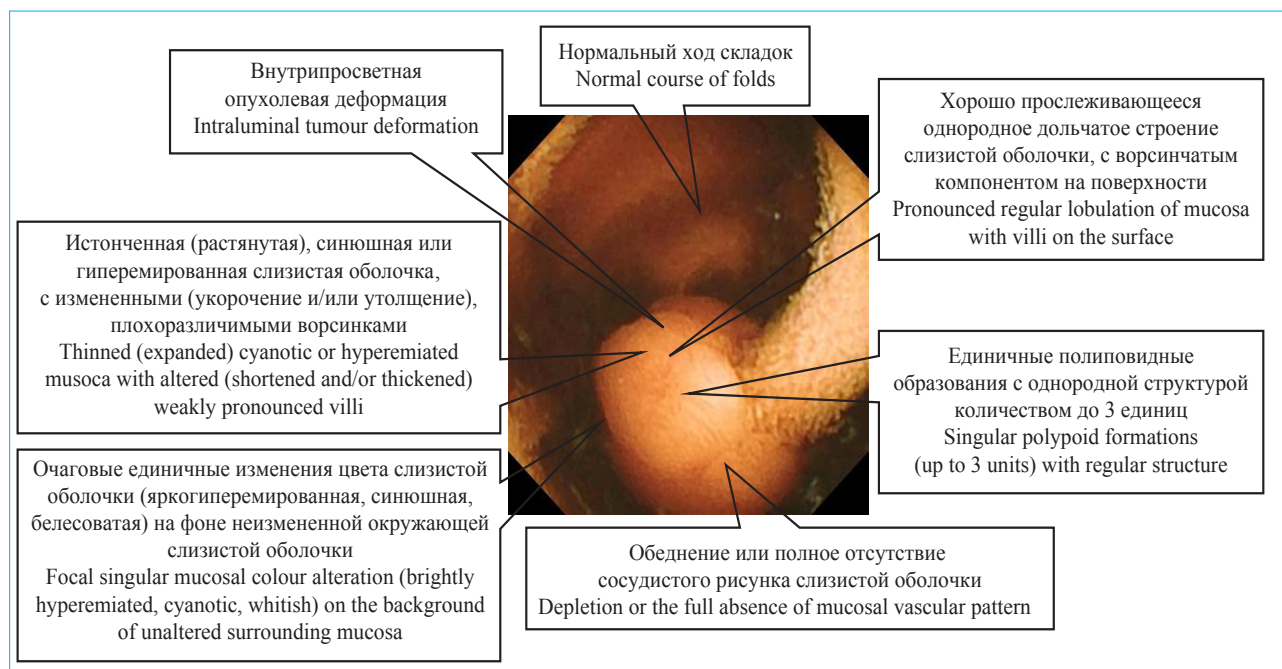


Рис. 2. Эпителиальная доброкачественная опухоль тощей кишки (гамартома). Кадр по данным ВКЭ пациентки М. Охарактеризована по формализованным признакам

Fig. 2. Epithelial benign tumour of jejunum (hamartoma). VCE Image, patient M. Characterized by formalized signs.

различий групп по качественным признакам анализировалась с помощью теста хи-квадрат Пирсона. Все различия считали достоверными при $p \leq 0,001$.

Математическая обработка материала производилась с помощью последовательной процедуры Байеса [7].

Автоматизация разработки выполнена с помощью интегрированной среды разработки Visual Studio и языка программирования C#.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспертами был выделен перечень из 30 признаков и их градаций, по которым можно оценивать тип поражения тощей и подвздошной кишки по видеокапсульному изображению. Все градации признаков кодировались числами по принципу возрастания от менее выраженного состояния к более выраженному. Таблица 1 является фрагментом базы данных, в которую заносилась информация о пациентах, описание их тонкой кишки по видеокапсульным изображениям, а также заключения протоколов исследований. Каждый опухолевый объект перед нашим исследованием был гистологически верифицирован (табл. 1).

На рисунках 2 и 3 приведен пример описания опухоли тощей кишки одной и той же пациентки через ВКЭ и баллонно-ассистированную энтероскопию (БАЭ) соответственно.

Далее оценивалась статистическая значимость параметров для разделения объектов на 4 группы.

В результате высоко статистически значимыми оказались 8 параметров: пол пациента, деформация стенки/просвета кишки, ход складок, полиповидные изменения, сосудистый рисунок, регулярность слизистой, дольчатое строение образования и цвет слизистой оболочки.

С целью определения объекта исследования к одной из 4 групп с использованием неоднородной байесовской диагностической процедуры и расчетом диагностических коэффициентов был



Рис. 3. Эпителиальная доброкачественная опухоль тощей кишки (гамартома). Кадр по данным БАЭ пациентки М.

Fig. 3. Epithelial benign tumour of jejunum (hamartoma). BAE Image, patient M.

разработан трехуровневый алгоритм попарного сравнения групп (рис. 4). На первом шаге дифференцируются опухолевые и все неопухолевые поражения, на втором шаге все опухолевые поражения разделяются на группу эпителиальных и других новообразований. На третьем шаге среди как эпителиальных, так и неэпителиальных опухолей выделяются доброкачественные относительно злокачественных.

Каждый шаг реализации алгоритма потребовал выделения признаков из списка высоко статистически значимых, наилучшим образом проводящих разделение с использованием байесовской диагностической процедуры. Для оценки качества полученного разделения использовался метод

скользящего экзамена. Таким образом, удалось провести дифференциальную диагностику типа новообразования тощей и подвздошной кишки со следующими результатами: неопухолевые/норма (чувствительность = 86 %, специфичность = 92 %), эпителиальные доброкачественные опухоли (чувствительность = 89 %, специфичность = 93 %), неэпителиальные доброкачественные опухоли (чувствительность = 86 %, специфичность = 97 %), злокачественные опухоли (чувствительность = 89 %, специфичность = 93 %).

Далее были вычислены диагностические коэффициенты, отражающие вклад информативных признаков в различение сравниваемых групп, то есть их прогностическую значимость.

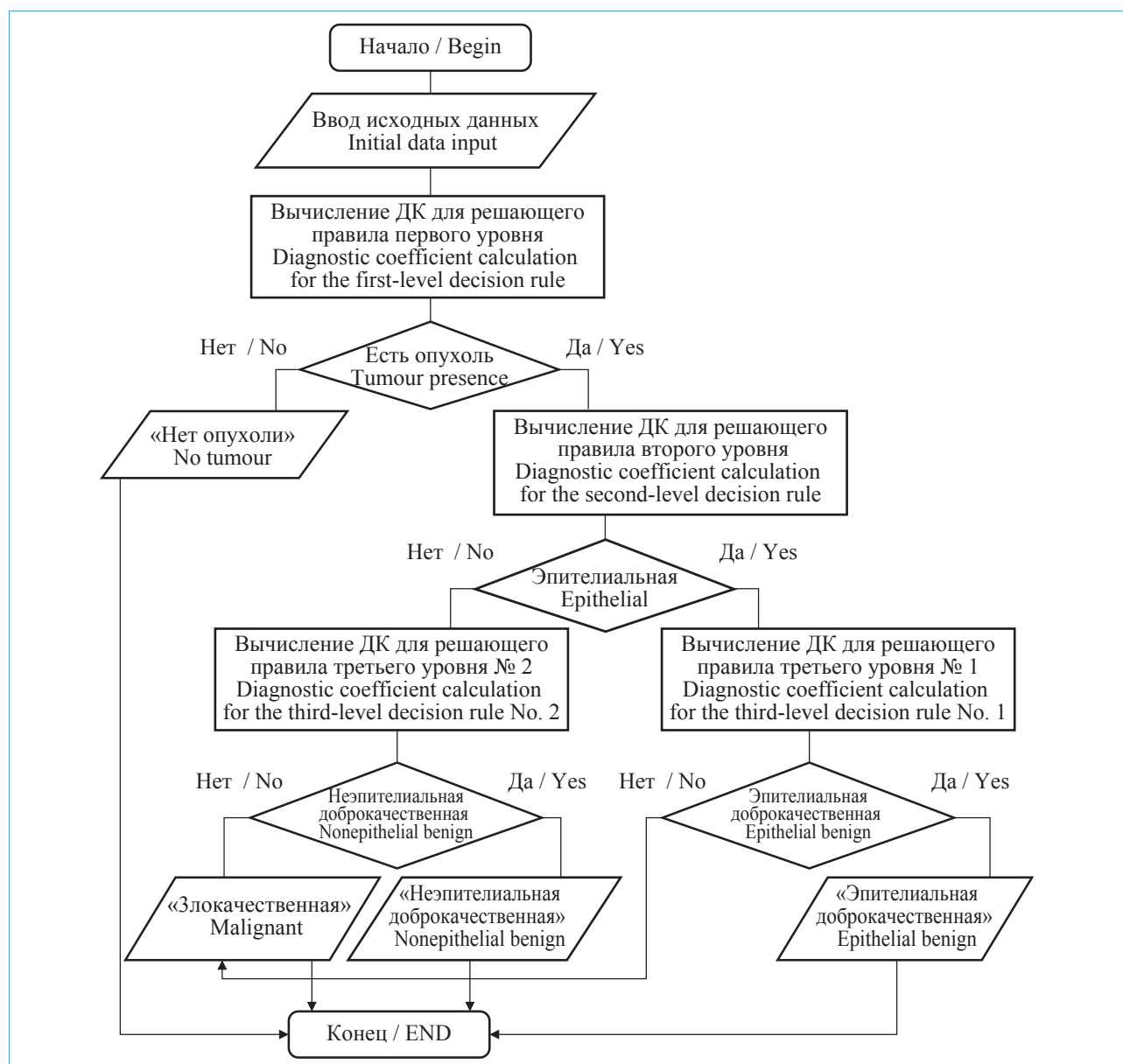


Рис. 4. Блок-схема работы трехуровневого решающего правила для дифференциальной диагностики поражения тощей и подвздошной кишки

Fig. 4. Flow chart of three-level decision rule for the differential diagnostics of jejunum and ileum lesions

Пример рассчитанных диагностических коэффициентов для получения результата дифференциальной диагностики групп опухоли/не опухоли приведен в табл. 2. Для разделения объектов на указанные группы необходимо и достаточно знать три параметра: деформация стенки/просвета кишки, ход складок и полиповидные изменения.

Состояние, которое на списке выявленных у пациента симптомов получит наибольшую сумму коэффициентов, считается наиболее вероятным.

Аналогичным образом производятся вычисления на дальнейших этапах дифференциальной диагностики в соответствии с представленным алгоритмом.

У пациента по ВКЭ определяются градации признаков, вошедших в разделение групп. Далее суммируются соответствующие диагностические коэффициенты для каждого параметра. Накапливается сумма диагностических коэффициентов в каждом из двух столбцов таблицы. Рассчитывается сумма баллов по каждому столбцу. Наиболее вероятным считается состояние с наибольшей суммой баллов.

Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики опухолевых поражений тощей и подвздошной кишки был реализован в виде программного модуля с помощью интегрированной среды разработки Visual Studio и языка программирования C# (рис. 6). На рисунках 5 и 6 приведен при-

Таблица 2. Диагностические коэффициенты для решающего правила первого уровня

Table 2. Diagnostic coefficients for the first-level decision rule

Параметр Parameter	Диагностические коэффициенты Diagnostic coefficients		
	градации параметра parameter gradations	группа I group I	группа II group II
деформация стенки/просвета кишки Gut wall/lumen deformation	Отсутствует Absent	–11,1	11,1
	Оттеснение (выбухание) просвета кишки извне, наблюдаемое периодически Periodically observed edging (protrusion) of gut lumen from inside	2,39	–2,39
	Стойкое оттеснение (выбухание) просвета кишки извне, не изменяющееся / мало изменяющееся в процессе исследования Persistent edging (protrusion) of gut lumen from inside, not changing/slightly changing during the study	4,94	–4,94
	Внутрипросветная неопухолевая деформация Intraluminal non-tumour deformation	–10,62	10,62
	Внутрипросветная опухолевая деформация Intraluminal tumour deformation	17,83	–17,83
Ход складок Course of folds	Нормальный: неизмененный, непрерывный Normal non-altered, continuous	–3,77	3,77
	Деформация хода складок без прерывания Deformation of course of folds without discontinuity	2,8	–2,8
	Полное прерывание хода складок Full discontinuity of the course of folds	9,66	–9,66
Полиповидные изменения Polypoid changes	Отсутствие полиповидных образований Absence of polypoid formations	–7,42	7,42
	Единичные полиповидные образования с однородной структурой количеством до 3 единиц Singular polypoid formations (up to 3 units) with regular structure	7,95	–7,95
	Множественные однотипные по форме и структуре полиповидные образования Multiple polypoid formations monotypic in form and structure	–1,42	1,42
	Множественные, местами сливные, полиповидные образования неправильной формы и структуры Multiple, confluent in some places polypoid formations of irregular form and structure	7,16	–7,16

Примечание: Группа I — опухолевые, Группа II — не опухолевые.

Note: Group I — tumour, Group II — non-tumour.

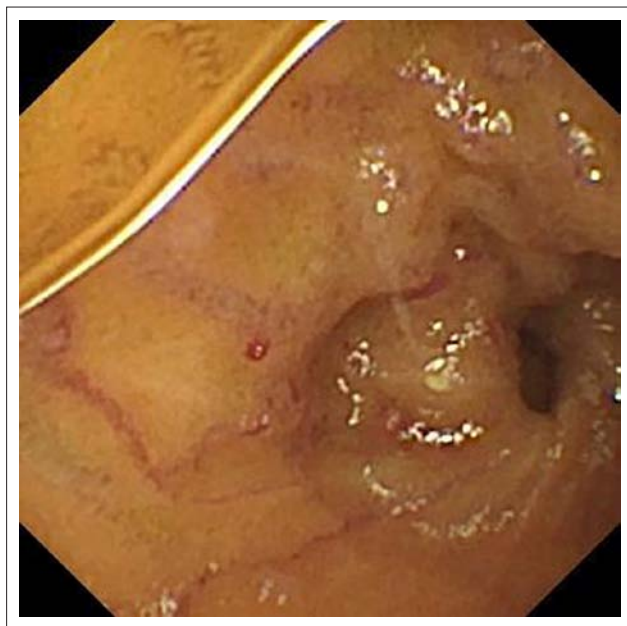


Рис. 5. ВКЭ-изображение неэпителиальной доброкачественной опухоли подвздошной кишки (кавернозная гемангиома) пациентки К.

Fig. 5. VCE image of nonepithelial benign tumour of ileum (cavernous hemangioma), patient K.

мер видеокapsульного изображения и результат работы программы, реализующей алгоритм диагностики. Тип опухоли гистологически подтвержден.

Выводы

Применение разработанного алгоритма в клинической практике позволит не только высказаться о наличии или отсутствии опухолевого поражения тощей или подвздошной кишки, но и с точностью свыше 86 % предположить тип этого поражения.

Разработанный диагностический алгоритм является поддержкой принятия решений врача-клинициста в задаче дифференцировки опухолевых поражений тощей или подвздошной кишки на три основных типа: эпителиальные доброкачественные опухоли, неэпителиальные доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли.

Дифференциальный диагноз типа опухолевого поражения тощей или подвздошной кишки с помощью разработанного диагностического алгоритма позволяет не только выработать тактику лечения таких пациентов (динамическое наблюдение, консервативная терапия, оперативное лечение), но и определить сроки (экстренное, срочное, плановое) и метод (внутрипросветный эндоскопический, лапароскопический, лапаротомический) оперативного лечения.

 The screenshot shows a software window titled "Заключение по капсуле" (Conclusion by capsule). It features a 3D model of an "EndoCapsule" device. Below the model is a table of findings with dropdown menus for each parameter. The findings are as follows:

ОПИСАНИЕ ВИДЕОКАПСУЛЬНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ	
Пол пациента	Женский
Деформация стенки	Внутрипросветная опухолевая деформация
Ход складок	Деформация хода складок без прерывания
Регулярность слизистой	Деформация (укорочение и/или утолщение) ворсинок при неизменной слизистой оболочке
Дольчатое строение	Отсутствие дольчатого строения
Цвет слизистой оболочки	Очаговые единичные изменения цвета слизистой оболочки (ярко-гиперемированная, синюшная, белесоватая) на фоне неизменной окружающей слизистой оболочки
Сосудистый рисунок	Хорошо прослеживающийся, усиленный сосудистый рисунок слизистой оболочки
Полиповидные изменения	Множественные, местами сливные полиповидные образования неправильной формы и структуры

 At the bottom, there is a button "Заключение системы поддержки принятия решений" (Conclusion of the decision support system) and a final diagnosis: "НЕЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ" (Non-epithelial benign tumor).

Рис. 6. Окно программы «Заключение по ВКЭ»

Fig. 6. "VCE Conclusion" software window

Литература / References

1. Яццкий Н.А., Седнев А.В. Опухоли тонкой кишки в практике хирурга. В кн.: Савельев В.С., ред. 80 лекций по хирургии. М.: Литтерра, 2008 [Yaitsky N.A., Sednev A.V. Tumours of the small intestine in the practice of the surgeon. In: Savelyev V.S., ed. 80 Lectures on Surgery. Moscow: Litterra, 2008 (In Rus.)].
2. Drozdzal M., Segui S., Vitrià J., Malagelada C., Azpiroz F., Radeva P. Adaptable image cuts for motility inspection using WCE. Comput Med Imaging Graph. 2013;37(1):72–80. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2012.09.002
3. Iakovidis D.K., Tsevas S., Polydorou A. Reduction of capsule endoscopy reading times by unsupervised image mining. Comput Med Imaging Graph. 2010;34(6):471–8. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2009.11.005
4. Satrya G.B., Muhammad R.U., Shin S.Y. Detection of small colon bleeding in wireless capsule endoscopy videos. Comput Med Imaging Graph. 2016;54:16–26. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2016.09.005
5. Szczypinski P., Klepaczko A., Pazurek M., Daniel P. Texture and color based image segmentation and pathology detection in capsule endoscopy videos. Comput Methods Programs Biomed. 2014;113(1):396–411. DOI: 10.1016/j.cmpb.2012.09.004
6. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Электронный ресурс]. <https://www.R-project.org>
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998 [Glantz S. Biomedical statistics. Moscow: Practica, 1998 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением оперативной эндоскопии ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». Контактная информация: efedo@mail.ru.

Иванова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением эндоскопии АО «Клиника К+31». Контактная информация: katendo@yandex.ru.

Раузина Светлана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: rauzina@mail.ru.

Селезнев Денис Евгеньевич — научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист отделения эндоскопии АО «Клиника К+31». Контактная информация: endoDen@yandex.ru.

Будыкина Анна Владимировна* — ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: budykina.rsmu@yandex.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Information about the authors

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Scientific and Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Operational Endoscopy of the City Clinical Hospital No. 31. Contact information: efedo@mail.ru.

Ekaterina V. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific and Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Endoscopy of the Clinica K+31. Contact information: katendo@yandex.ru.

Svetlana E. Rauzina — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Medical Cybernetics and Informatics, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: rauzina@mail.ru.

Denis E. Seleznev — Researcher, Scientific and Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopy Specialist, Department of Endoscopy of the Clinica K+31. Contact information: endoDen@yandex.ru.

Anna V. Budykina* — Assistant, Department of Medical Cybernetics and Informatics, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: budykina.rsmu@yandex.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

Поступила: 09.10.2017

Received: 09.10.2017

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Иберогаст®



Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью² (класс 1A)³ для многоцелевой терапии функциональной диспепсии и СРК⁴



 **Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой**

 **Уменьшает основные симптомы СРК и функциональной диспепсии (боль, нарушения стула, жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения, тошнота)⁴**

 **Снижает висцеральную гиперчувствительность⁵**

 **Начинает действовать с первых минут⁶**



L.RU.MKT.CC.04.2017.1733

1. Уникальность комбинации 9 лекарственных подтверждается патентом Европейского патентного ведомства № 019477 от 30.04.2014, дата подачи заявки 25.06.2009.

2. При исследовании 315 пациентов с функциональной диспепсией на 56 день наблюдения достоверное улучшение симптомов со стороны ЖКТ (в том числе эпигастральной и спастической боли в животе) при приеме Иберогаста (на 6,9 ± 4,8 балла) по сравнению с группой плацебо (на 5,9 ± 4,3 балла), p < 0,05, von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann KJ., Maffert-Herter P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007 Jun; 102(6):1268-75.

3. Functional Gastrointestinal Diseases – Effective Treatment Using Multi-Target Therapy // G-TELEX 02.2011.

4. Ottlunger B., Storr M., Maffert-Herter P., Allescher HD. STW 5 (Iberogast®) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders Wien Med Wochenschr. 2013 Feb; 163(3-4):65-72.

5. Liu CY, Müller MH, Glatzle J., Weiser D., Kelber O., Enck P., Grundy D., Kreis ME. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 759 – 64.

6. По данным исследования 272 пациентов самое раннее значимое улучшение симптомов определялось через 5 минут, а клинически значимое улучшение симптомов происходило в среднем через 15-30 минут. Vinson BR., Holtmann G. Onset of Action and Efficiency of STW 5 in the Clinical Setting in Patients With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterology. 2013. - V.144, Issue 5, S.1, S682.

Иберогаст®. Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 18 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга - из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. **Особые указания:** следует учитывать возможность взаимодействия с лекарственными средствами, метаболизм которых осуществляется с участием системы цитохрома P450 (корни солодки, плоды расторопши, цветы ромашки могут оказывать ингибирующее действие на ряд изоферментов цитохрома P450). В случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 14 дней необходима консультация врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе, управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ЛП-000094, **инструкция по применению** от 13.01.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Держатель регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Кэр АГ, Петер Мериан Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцария.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ТРИМЕДАТ®

РИТМ ПИЩЕВАРЕНИЯ, КАК ПО НОТАМ



Предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

- **Контроль спазма¹**

Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

- **Контроль боли¹**

Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

- **Контроль моторики²**

Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)



РУ ЛСР-005534/07



РУ ЛП-004600 от 20.12.2017 г.

Детям – 3 раза в день³

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)³
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)³
с 12 лет 100-200 мг (1-2 таблетки)³

Взрослым

200 мг - 3 раза в день³
или
300 мг - 2 раза в день⁴

Курс 4 недели³

1. Яковенко Э. П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // РМЖ (Русский медицинский журнал). - 2009. - Т.11. - № 2. - С. 48-53.
2. Агафонова Н. А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению // Доктор. Ру. - 2015. - № 2-1. - С. 55-58.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®
4. Инструкция по медицинскому применению Тримедат® Форте

Имеются противопоказания, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.



Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND»

С.С. Кардашева, И.М. Картавенко, Н.Б. Максимова, Е.Ю. Юрьева, И.Р. Попова, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучение опыта применения тримебутина малеата в повседневной практике врача амбулаторного и стационарного звена при лечении пациентов с синдромом функциональной диспепсии (СФД).

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов с диагнозом СФД. Методы исследования: заполнение опросника 7 × 7 до начала лечения и на 7, 14, 28 дни лечения, опросника SF36 до лечения и на 28-й день. Лечение проводили тримебутином (Тримедат®) в стандартной дозировке 200 мг × 3 раза в день в течение 28 дней. **Результаты.** В исследуемой группе у 45 пациентов (45 %) установлен синдром боли в эпигастрии (СБЭ), у 3 пациентов (3 %) — постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС), у 52 пациентов (52 %) — сочетание синдромов. Сочетание СФД с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) отмечено у 15 пациентов (15 %), с синдромом раздраженного кишечника (СРК) — в 21 случае (21 %). Тримебутина малеат (Тримедат®) оказался эффективным при всех вариантах СФД: СБЭ, ППДС и их сочетании; средний балл физического компонента здоровья на фоне лечения увеличился с $48,02 \pm 5,62$ до $52,97 \pm 4,17$ балла ($p < 0,0001$), а психического компонента здоровья — с $48,48 \pm 10,83$ до $51,79 \pm 8,51$ балла ($p < 0,0001$).

Выводы. Основные клинические варианты синдрома функциональной диспепсии (СБЭ и ППДС) часто сочетаются друг с другом (52 %), а также с СРК (21 %) и ГЭРБ (15 %). Применение тримебутина у пациентов, страдающих СФД, сопровождается уменьшением выраженности основных симптомов и достоверным повышением качества жизни.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, тримебутин, опросник SF36

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке ПАО «Валента Фарм».

Для цитирования: Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрьева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):67–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76>

Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the “TREND” Observational Study

Svetlana S. Kardasheva, Ilona M. Kartavenko, Natalia B. Maksimova, Elena Yu. Yurieva, Irina R. Popova, Chavdar S. Pavlov, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. This research is aimed at investigating the experience of applying trimebutine maleate in the daily practice of physicians managing patients with functional dyspepsia syndrome (FDS).

Materials and methods. The study included 100 patients diagnosed with FDS. The patients were asked to complete a 7 × 7 and SF36 questionnaires before and on the 7th, 14th, 28th days of treatment. The treatment was performed using trimebutine (Trimedat®) in a standard dosage of 200 mg × 3 times a day for 28 days.

Results. In the group under study, 45 (45 %), 3 (3 %) and 52 (52 %) patients suffered from epigastric pain syndrome (EPS), postprandial distress syndrome (PPDS) and a combination of both syndromes, respectively. The combination of FDS with gastroesophageal reflux disease (GERD) was noted in 15 patients (15 %). Irritable bowel syndrome (IBS) was present in 21 cases (21 %). Trimebutine maleate (Trimedat®) has been proven effective in all FDS forms,

such as EPS, PPDS and their combination. In the course of treatment, the average score of the patients' physical and mental health increased from 48.02 ± 5.62 to 52.97 ± 4.17 points ($p < 0.0001$), and from 48.48 ± 10.83 up to 51.79 ± 8.51 points ($p < 0.0001$), respectively.

Conclusion. The main clinical forms of functional dyspepsia syndrome (EPS and PPDS) are frequently manifested in combination either with each other (52 %), or with IBS (21 %) and GERD (15 %). The use of trimebutine in the treatment of patients with FDS is shown to result in a decrease in the severity of its main symptoms and a reliable increase in the quality of patients' life.

Keywords: functional dyspepsia, trimebutine, SF36 questionnaire

Conflict of interest: the study was conducted with the support of the *Valenta Pharm* pharmaceutical company.

For citation: Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the "TREND" Observational Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):67–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76>

Больные с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют значительную часть пациентов, ежедневно встречающихся в практике как гастроэнтеролога, так и интерниста. От 2 до 5 % обращений к врачам общей практики и от 20 до 40 % всех обращений к гастроэнтерологам связаны с диспептическими симптомами. Распространенность симптомов диспепсии в популяции варьирует от 10 до 30 %, что обуславливает важность этой проблемы для здравоохранения. Большая часть этих пациентов не имеют органических заболеваний ЖКТ и составляют группу функциональной диспепсии.

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, разработанными Международной рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), под синдромом функциональной диспепсии (СФД) понимают комплекс расстройств гастродуоденальной зоны, включающих в себя:

- чувство переполнения в эпигастрии после еды;
- быстрое насыщение (неспособность съесть нормальную порцию пищи);
- боли или жжение в эпигастрии, возникающие после еды или без связи с приемом пищи [1–3].

Дополнительно к основным клиническим проявлениям при СФД могут встречаться тошнота, отрыжка, чувство вздутия в эпигастрии.

Диагноз СФД является диагнозом исключения и требует проведения обследования пациента (в том числе — эзофагогастродуоденоскопии) для исключения органических заболеваний (например, язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые могут проявляться похожими симптомами.

Современная классификация включает три основных варианта СФД:

1) постпрандиальный дистресс-синдром, проявляющийся чувством переполнения и тяжести в эпигастрии после еды и/или быстрым насыщением, возникающими не менее 3 дней в неделю;

2) синдром боли в эпигастрии, проявляющийся болью и/или чувством жжения в эпигастрии, не

обязательно четко связанными с приемом пищи, беспокоящими не менее 1 дня в неделю;

3) смешанный вариант, при сочетании вышеперечисленных симптомов.

Основными патофизиологическими механизмами СФД в настоящее время считаются: расстройства гастродуоденальной моторики (нарушение аккомодации фундального отдела, антродуоденальной координации, изменение миоэлектрической активности и распределения пищи в желудке, замедление эвакуации из желудка); воспалительные изменения в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; висцеральная гиперчувствительность; психосоциальные факторы [1]. Соответственно, большой интерес вызывает эффективность препаратов, регулирующих гастродуоденальную моторику и уменьшающих висцеральную гиперчувствительность. К таким препаратам, с многофакторным механизмом действия, относится тримебутина малеат, который уже в течение длительного времени (синтезирован в 1969 г. во Франции) успешно применяется в лечении функциональной диспепсии, функциональных билиарных расстройств, синдрома раздраженного кишечника у детей и взрослых. Тримебутин является аналогом энкефалинов и агонистом периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов, проявляющим умеренную аффинность ко всем трем типам рецепторов. На фоне введения тримебутина наблюдаются модуляция гастродуоденальной моторики с ускорением эвакуации содержимого из желудка, повышение порога висцеральной болевой чувствительности, регуляция тонуса желчевыводящих путей и сфинктера Одди, толстой и тонкой кишки [4]. Клинические исследования показывают эффективность применения тримебутина при всех проявлениях СФД, включая боль в эпигастриальной области и дискинетические постпрандиальные проявления как у детей, так и у взрослых [5–7]. Назначение тримебутина дополнительно к стандартной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с язвенной болезнью и ГЭРБ повышает эффективность лечения за счет улучшения эвакуаторной и моторной функций желудка по сравнению с группой пациентов, принимавших только ИПП [8, 9].

Цель исследования: изучение опыта применения тримебутина малеата в повседневной практике врача амбулаторного и стационарного звена и его эффективности при лечении пациентов с СФД. Исследование было одобрено локальным Комитетом по этике.

Материалы и методы исследования

Наблюдательная программа по протоколу «TREND» одобрена локальным Комитетом по этике при ПМГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 11–16 от 14.12.2016). Исследование проведено на базе клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (27 мужчин, 73 женщины, средний возраст $31,95 \pm 10,9$ года), проходивших амбулаторное и стационарное обследование. К участию в исследовании допускались пациенты с установленным диагнозом СФД, основанным на Римских критериях IV пересмотра, при добровольном согласии на участие в исследовании, решении лечащего врача о назначении лечения препаратом Тримедат®, а также при исключении «симптомов тревоги», приема прокинетики, спазмолитиков, НПВП.

Соответственно рекомендациям РГА по диагностике функциональной диспепсии [2] после обследования (включавшего анализы крови, исследование кала на скрытую кровь, ЭГДС, УЗИ брюшной полости) были исключены органические заболевания ЖКТ, которые могут проявляться симптомами диспепсии. Первичная диагностика инфекции *H. pylori* не входила в обязательный план обследования для включения в исследование и была проведена только 47 пациентам по назначению лечащего врача. Среди обследованных пациентов тест на инфицирование *H. pylori* оказался положительным у 7 пациентов (14,89 %). Решение о проведении эрадикационной терапии принималось индивидуально после завершения участия в исследовании.

Дизайн исследования предусматривал:

Заполнение пациентами опросника 7 × 7 (7 симптомов за 7 дней) до начала лечения и на 7, 14, 28 дни лечения. Опросник 7 × 7 был разработан РГА при поддержке ОАО «Валента Фарм» и рекомендован к применению в клинической практике для оценки выраженности и динамики симптомов СФД и СРК [10].

Заполнение пациентами опросника SF36 до начала и на 28-й день лечения для оценки качества жизни.

Проведение лечения соответственно рекомендациям РГА по диагностике и лечению функциональной диспепсии, исключая назначение прокинетики и спазмолитиков. Всем пациентам назначался препарат Тримедат® в стандартной дозировке 200 мг × 3 раза в день в течение 28 дней.

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной и выводной статисти-

ки. Для оценки значимости изменений показателей до и после лечения применялся непараметрический критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Все этапы исследования завершили 97 пациентов, 3 пациента были потеряны для наблюдения.

Результаты исследования

В исследуемой группе клинические варианты СФД распределились следующим образом: у 45 пациентов (45 %) отмечался синдром боли в эпигастрии (СБЭ), у 3 пациентов (3 %) — постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС), у 52 пациентов (52 %) — сочетание синдромов (рис. 1). В большинстве случаев (98 %) анамнез заболевания составлял более 1 года, а в 31 % случаев — более 5 лет.

Сочетание СФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ в исследуемой группе было отмечено: у 15 пациентов (15 %) — с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); с СРК — в 21 случае (21 %) (рис. 2).

Анализ данных опросника «7 симптомов за 7 дней» у пациентов с СФД

Боль в эпигастрии. До начала лечения боль в эпигастриальной области отмечали 95 из 100 пациентов исходной группы (95 %). Среди этих 95 пациентов у 80 (84 %) больных боли возникали ежедневно или несколько раз в день. Интенсивность боли 38 пациентов (40 %) оценивали как умеренную, 54 больных (56,8 %) — как выраженную и 3 пациента (3,2 %) — как незначительную.

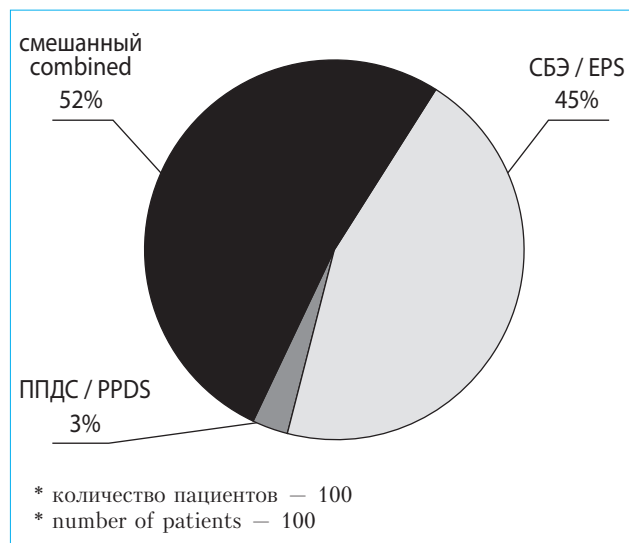


Рис. 1. Распределение пациентов с различными вариантами синдрома функциональной диспепсии: синдромом боли в эпигастрии (СБЭ), постпрандиальным дистресс-синдромом (ППДС) и смешанным вариантом

Fig. 1. Distribution of patients suffering from various forms of Functional Dyspepsia Syndrome: epigastric pain syndrome (EPS), postprandial distress syndrome (PPDS), and combined variant

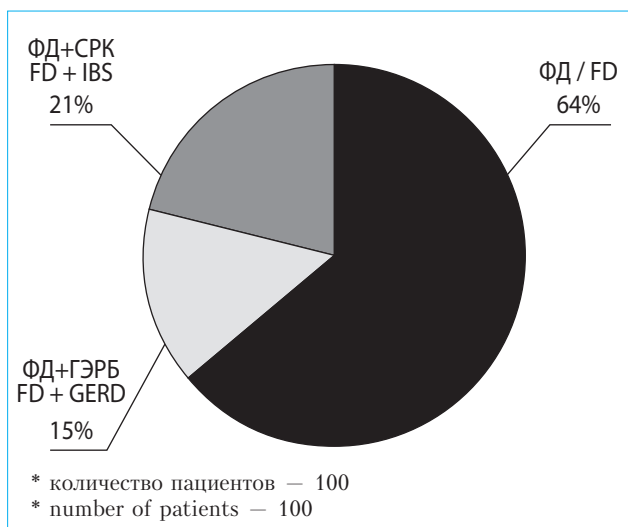


Рис. 2. Частота сочетания функциональных заболеваний ЖКТ: СФД, ГЭРБ и СРК

Fig. 2. Frequency of combination of gastrointestinal tract functional diseases: FDS, GERD and IBS

На 14-й и 28-й день лечения оценивались данные по динамике боли в эпигастрии у 92 пациентов (3 пациента были потеряны для наблюдения).

При анализе симптомов на 7, 14, 28-й день лечения, в сравнении с данными до лечения, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты и интенсивности боли в эпигастриальной области ($p < 0,0001$).

Через 7 дней лечения большинство пациентов отмечали уменьшение интенсивности и частоты боли в эпигастрии. На 14-й день лечения ежедневную боль в эпигастрии отмечали только 5 (5,4 %) пациентов, в остальных случаях боль стала возникать реже, полностью прекратилась у 15 (16 %) пациентов. Интенсивность боли в большинстве случаев стала незначительной (55 % — 51 больной) или умеренной (28 % — 26 пациентов).

Через 28 дней терапии боль в области желудка отсутствовала у 79 (85,8 %) пациентов исходной группы; незначительная боль в эпигастрии не более 1–2 дней в неделю сохранилась у 13 (14,1 %) больных (рис. 3).

Чувство жжения в области эпигастрия. До начала лечения чувство жжения в области эпигастрия отмечали 87 (87 %) пациентов исходной группы. Среди этих 87 пациентов в большинстве случаев жжение в эпигастрии беспокоило ежедневно после еды (62 пациента — 72 %) и носило умеренный (47 пациентов — 54,6 %) или выраженный характер (35 пациентов — 41 %). На 14 и 28 дни лечения динамика симптома оценивалась у 84 пациентов. На фоне лечения отмечалось статистически значимое уменьшение частоты и степени выраженности жжения в эпигастриальной области ($p < 0,0001$). На 14 день лечения жжение в эпигастрии отсутствовало у 23 (27,4 %) пациентов исходной группы, у осталь-

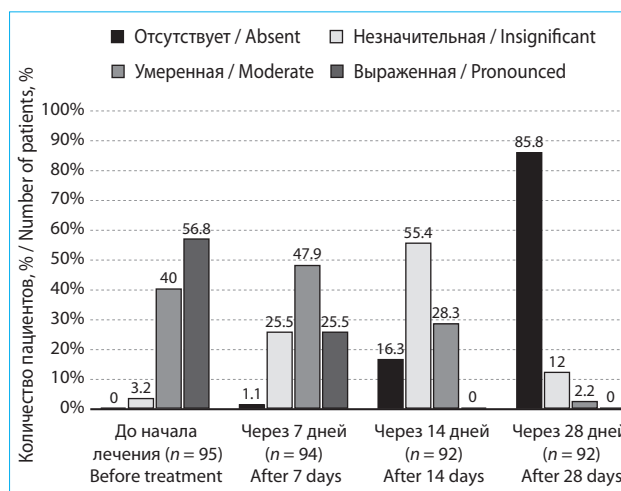


Рис. 3. Динамика интенсивности боли в эпигастриальной области до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 3. Dynamics of pain intensity in the epigastrium before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

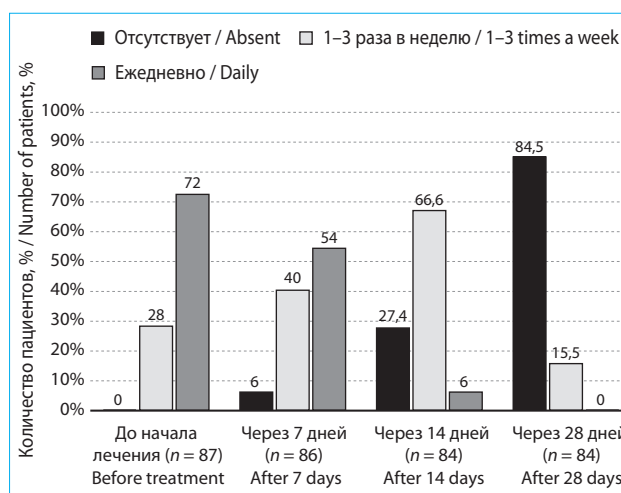


Рис. 4. Динамика частоты возникновения чувства жжения в эпигастриальной области до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 4. Dynamics of the incidence of burning sensation in the epigastrium before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

ных больных интенсивность жжения уменьшилась до умеренной и незначительной степени выраженности. Через 28 дней лечения у большинства пациентов отсутствовало, сохранялось у 13 человек (15 %) с частотой не более 1 раза в неделю незначительной интенсивности (рис. 4).

Чувство переполнения в эпигастриальной области после еды. До начала лечения чувство переполнения в области желудка (в верхней и средней части живота) после еды отмечали 65 пациентов исходной группы (65 %). Среди этих 65 боль-

ных 34 пациента (52,3 %) испытывали чувство переполнения в верхней части живота несколько дней в неделю (1–3 раза в неделю), 31 пациент (47,7 %) — ежедневно или несколько раз в день. На 14-й и 28-й день лечения динамика симптома оценивалась у 62 пациентов. На фоне терапии, при анализе показателей на 7, 14 и 28-й день лечения, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты возникновения чувства переполнения в эпигастрии по сравнению с соответствующими показателями до лечения ($p < 0,0001$). Через 14 дней терапии чувство переполнения в области желудка после еды исчезло у 29 пациентов (47 %), возникало 1–3 раза в неделю у 31 больного (50 %), осталось ежедневное чувство переполнения в эпигастрии у 2 больных. Через 28 дней терапии чувство переполнения в области желудка после еды исчезло у 47 пациентов (92 %) и осталось у 5 пациентов (8 %) не более 1 раза в неделю (рис. 5).

Раннее насыщение. До начала лечения ранее насыщение (неспособность съесть обычную порцию пищи) отмечали 33 пациента (33 %) основной группы. Из этих 33 пациентов в 58 % случаев (19 пациентов) ранее насыщение беспокоило несколько раз в неделю, в 42 % (14 пациентов) — ежедневно или несколько раз в день.

Через 7 дней терапии чувство раннего насыщения больше не беспокоило 7 пациентов (21 %). Раннее насыщение возникало 1–3 раза в неделю у 20 пациентов (61 %), ежедневно — у 6 пациентов (18 %). Через 14 дней терапии динамика симптома оценивалась у 31 пациента. Чувство раннего насыщения больше не отмечалось в 61 % случаев (19 пациентов), у остальных больных данным симптом возникал реже, не более 1 раза в неделю. Через 28 дней терапии чувство раннего насыщения сохранилось только у 3 пациентов (9,7 %) и отсутствовало у 28 больных (90,3 %) (рис. 6).

Уменьшение частоты возникновения чувства раннего насыщения на фоне терапии на 7, 14 и 28 день достигало статистической достоверности ($p = 0,001$).

Дополнительные симптомы. Кроме основных проявлений СФД, часть пациентов испытывали тошноту (19 пациентов) и отрыжку воздухом (7 пациентов). Проведенное лечение привело к быстрому уменьшению выраженности тошноты и отрыжки, а затем к полному исчезновению этих симптомов у всех пациентов (см. табл. 1). На фоне лечения тримебутином наблюдалась положительная динамика у пациентов с сопутствующими проявлениями СРК: у 96 % пациентов ($p \leq 0,002$) отмечалось исчезновение боли в животе, ассоциированной с опорожнением кишечника, в 89 % случаев ($p \leq 0,002$) пациенты отметили значительное уменьшение вздутия живота (см. табл. 1).

Динамика суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» на фоне лечения. До лечения средний суммарный балл опросника 7 × 7 составил $15,48 \pm 4,15$ балла ($N = 99$), через 7 дней — $11,27 \pm 3,82$ ($N = 96$) ($p < 0,0001$), через 14 дней

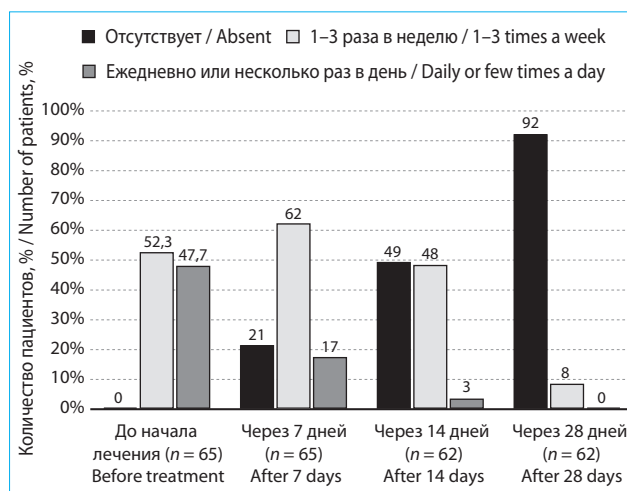


Рис. 5. Динамика чувства переполнения в эпигастрии после еды (частота в неделю) до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 5. Dynamics of the feeling of fullness in the epigastrium after eating (frequency per week) before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

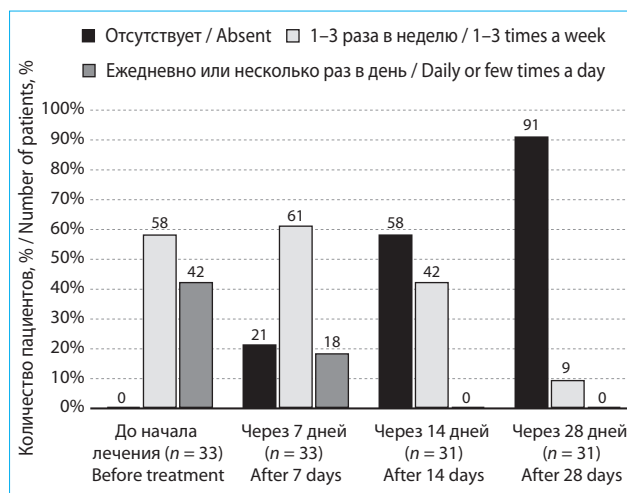


Рис. 6. Динамика частоты раннего насыщения до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 6. Dynamics of the frequency of early satiety before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

$5,06 \pm 2,84$ ($N = 96$) ($p < 0,0001$), через 28 дней — $0,81 \pm 1,27$ ($N = 96$) балла ($p < 0,0001$). На фоне лечения отмечалось уменьшение среднего балла опросника от 15 баллов в начале лечения до 0,8 балла через 28 дней терапии (рис. 7).

Динамика показателей опросника SF36 на фоне лечения. Опросник SF36 не был заполнен 11 пациентами на 1-м визите и 12 пациентами на 3-м визите. Данные представлены у 89 и 88 пациентов соответственно. Статистическая значимость различий оценивалась только для пациентов, у которых были заполнены опросники на двух визитах ($N = 87$). Анализ данных опросника SF36 показал

Таблица 1. Динамика дополнительных симптомов у пациентов с СФД на фоне терапии
Table 1. Dynamics of additional symptoms in patients with FDS in the course of treatment

Симптом Symptom	Отсутствие симптома на 7-й день, абс. кол-во пациентов / Absence of symptom on day 7, abs. number of patients (%)	Отсутствие симптома на 14-й день, абс. кол-во пациентов / Absence of symptom on day 14, abs. number of patients (%)	Отсутствие симптома на 28-й день, абс. кол-во пациентов / Absence of symptom on day 28, abs. number of patients (%)
Боли в животе, уменьшающиеся после опорожнения кишечника / Abdominal pain, decreasing after defecation ($n = 27$)	7 (26 %)*	21 (78 %)*	26 (96 %)**
Вздутие живота / Abdominal distention ($n = 45$)	11 (24 %)*	33 (73 %)*	40 (89 %)**
Отрыжка / Belching ($n = 7$)	5 (71 %)	7 (100 %)	7 (100 %)
Тошнота / Nausea ($n = 19$)	16 (84 %)	18 (95 %)	19 (100 %)

* $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,002$

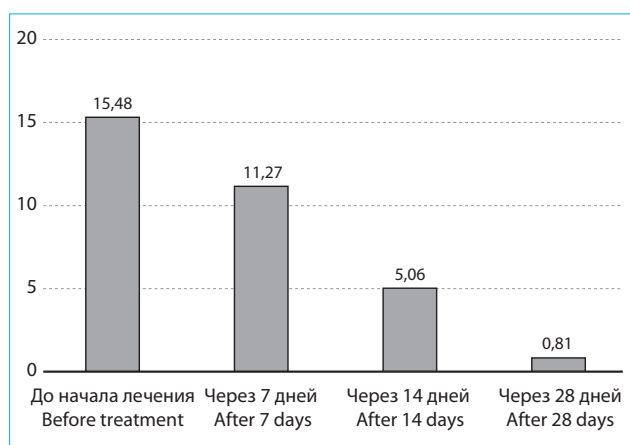


Рис. 7. Динамика среднего значения суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» до лечения, на 7, 14 и 28-й день терапии

Fig. 7. Dynamics of the average value of the total score of the “7 symptoms in 7 days” questionnaire before treatment and on the 7th, 14th and 28th day of treatment

статистически значимое улучшение компонентов физического и психического здоровья у пациентов с функциональной диспепсией на 28-й день терапии. Из представленных данных видно, что средний балл физического компонента здоровья увеличился с $48,02 \pm 5,62$ до $52,97 \pm 4,17$ балла ($p < 0,0001$), а психического компонента здоровья с $48,48 \pm 10,83$ до $51,79 \pm 8,51$ балла ($p < 0,0001$).

Обсуждение полученных результатов

Результаты проведенного наблюдательного исследования показали высокую (в 52 % случаев) частоту сочетания СБЭ и ППДС у больных с функциональной диспепсией, что соответствует данным, представленным в других исследовани-

ях: от 30 до 67 % по данным различных авторов [11–13]. Преобладание смешанного варианта СФД объясняется выборкой из пациентов, которые обращаются к гастроэнтерологу. В общей популяции возрастает доля ППДС, а сочетание СБЭ и ППДС определяется только в 21 % случаев, но сопровождается более частой соматизацией и выраженным снижением качества жизни, что приводит к более активному обращению за медицинской помощью этих пациентов [14, 15].

Достаточно часто отмечается сочетание функциональных желудочно-кишечных заболеваний или переход от одной формы функциональных расстройств к другой с течением времени, что объясняется общностью их патофизиологических механизмов, таких как висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Сочетание СФД с ГЭРБ было выявлено в 15 % случаев, с СРК — в 21 % случаев. По данным других авторов, от 30 до 47 % пациентов с СФД имеют признаки ГЭРБ или СРК [11, 16, 17].

По данным проведенного нами наблюдательного исследования, тримебутина малеат (Тримедат®) оказался эффективным в лечении пациентов с различными вариантами течения СФД и через 28 дней терапии привел к полной регрессии симптомов, таких как быстрое насыщение и чувство переполнения в эпигастральной области — в 90–92 % случаев, боли и жжения в эпигастрии — в 85 %, тошноты и отрыжки воздухом — в 100 %. По данным мета-анализа, в который вошли 24 рандомизированных контролируемых исследования, изучавших эффективность купирования симптомов функциональной диспепсии при назначении метоклопромида, тримебутина, домперидона и итоприда и включившего 4473 пациента с СФД, тримебутин показал себя не менее эффективным в купировании симптомов СФД, чем современные прокинетики [18].

При СФД у большинства больных имеются нарушения гастродуоденальной моторики, однако

Таблица 2. Результаты опросника SF36
Table 2. Results of the SF36 questionnaire

	До лечения / Before treatment $M \pm sd$, $N = 89$	Через 28 дней от начала лечения / 28 days after the beginning of treatment $M \pm sd$, $N = 88$	P^*
Физический компонент здоровья Physical health	48,02 $\pm$ 5,62	52,97 $\pm$ 4,17	<0,0001
Физическое функционирование Physical functioning	93,71 $\pm$ 11,64	98,81 $\pm$ 3,94	<0,0001
Рольное функционирование Role functioning	68,82 $\pm$ 42,52	87,78 $\pm$ 30,56	<0,0001
Интенсивность боли Intensity of pain	56,99 $\pm$ 15,32	79,47 $\pm$ 14,24	<0,0001
Общее состояние здоровья General state of health	66,53 $\pm$ 17,41	69,48 $\pm$ 14,62	0,001
Психический компонент здоровья Mental health component	48,48 $\pm$ 10,83	51,79 $\pm$ 8,51	<0,0001
Жизненная активность Life activity	62,25 $\pm$ 19,16	73,18 $\pm$ 16,51	<0,0001
Социальное функционирование Social functioning	81,60 $\pm$ 20,56	89,35 $\pm$ 14,87	<0,0001
Рольное функционирование, обусловлен- ное эмоциональным состоянием Role functioning as a result of the emotional state	69,66 $\pm$ 42,24	83,33 $\pm$ 33,90	<0,0001
Психическое здоровье Mental health	73,18 $\pm$ 16,51	79,59 $\pm$ 17,31	0,001

четкой корреляции симптома с определенным видом расстройства моторики установить не удастся. Замедление опорожнения, ослабление моторики антрального отдела желудка больше коррелирует с тошнотой и сонливостью после еды. Нарушение антродуоденальной координации коррелирует с переполнением в подложечной области после еды. Нарушение аккомодации желудка определяется в 40–60 % случаев СФД, при этом отмечается корреляция данного вида расстройства моторики с симптомами ППДС, особенно с чувством раннего насыщения.

Тримебутин как агонист трех основных типов (μ , δ , κ) опиоидных рецепторов, расположенных в центральной нервной системе, в мезентериальном и подслизистом нервных сплетениях ЖКТ, в лимфоцитах и макрофагах [19], может оказывать модулирующий эффект на гастроинтестинальную моторику путем непрямого воздействия на гладкую мускулатуру желудка через холинергические и адренергические нейроны и основные энтеральные нейротрансмиттеры [20]. На фоне введения тримебутина наблюдается увеличение концентрации мотилина, снижение постпрандиального уровня гастрина, глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида, вазоактивного интестинального полипептида, что также может объяснять механизм действия препарата. Доказано непосредственное

влияние препарата на гладкомышечные клетки желудка и кишечника через кальциевые и кальцийзависимые калиевые каналы [21]. В исследованиях *in vitro* было показано, что стимулирующий или ингибирующий эффект тримебутина на спонтанные сокращения гладких мышц кишки зависит от предшествующей сократительной активности мышц [4, 22]. Замедление мигрирующего моторного комплекса (ММК) желудка, спровоцированное стрессом в эксперименте на животных, нивелировалось введением тримебутина, который индуцировал преждевременную фазу III ММК. В исследованиях на здоровых добровольцах было выявлено достоверное укорочение lag-периода, предшествующего началу эвакуации содержимого из желудка, и значимое ускорение замедленного опорожнения желудка у пациентов с СФД [23]. Средний уровень базальной и стимулированной секреции при СФД остается в пределах нормы. Однако для пациентов с СБЭ характерен более низкий уровень pH в теле желудка по сравнению с больными с ППДС, что объясняет эффективность антисекреторной терапии при СБЭ [3]. Тримебутин не влияет на базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты желудка, следовательно, его действие при СБЭ имеет другое объяснение [4]. Одним из факторов, участвующих в возникновении болевых ощущений при СФД, является висцеральная гиперчувстви-

тельность. Можно объяснить исчезновение болей нормализующим влиянием тримебутина на это патогенетическое звено СФД. Сродство тримебутина малеата к опиоидным рецепторам обеспечивает антиноцицептивный эффект, в результате чего повышается порог болевой чувствительности и снижается висцеральная гиперчувствительность. На фоне приема тримебутина малеата показано повышение порога болевой чувствительности при растяжении, а также при развитии воспалительных изменений в слизистой оболочке. В клинических исследованиях тримебутин показал себя способным купировать абдоминальную боль, вызванную нарушениями моторики ЖКТ, в том числе была показана его эффективность и безопасность у детей.

Уменьшение частоты и выраженности симптомов диспепсии сопровождается достоверным повышением показателей качества жизни — как физического, так и психического компонентов здоровья.

Литература / References

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut — Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257–61.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Ros J gastroenterol hepatol koloproktol*. 2017;27(1):50–61 (In Rus.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61].
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: Медпресс-информ, 2017. 142 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. Moscow: Medpress-inform, 2017. 142 p. (In Rus.).]
4. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–46.
5. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Narin Y., Montes T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med*. 1999;13(4):231–4.
6. Нижевич А.А., Валеева Д.С., Сатаев В.У., Гафурова К.А., Ахмадеева Э.Н., Ахметшин Р.З. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2017;3(15):5–11 [Nizhevich A.A., Valeeva D.S., Sataev V.U., Gafurova K.A., Akhmadееva E.N., Akhmetshin R.Z. Current approaches to treatment of functional dyspepsia in childhood. *Pediatric Nutrition*. 2017;3(15):5–11 (In Rus.).]
7. Терентьева Н.Г., Терентьева Е.В. Оценка эффективности медикаментозной коррекции физиологической функции желудка с применением информационных технологий. *Теория и практика современной науки*. 2017;1(19):1096–101 [Terentyeva N.G., Terentyeva E.V. Evaluation of the effectiveness of drug correction of the physiological gastric function using information technologies. *Theory and Practice of Modern Science*. 2017;1(19):1096–101 (In Rus.).]
8. Kamiya T., Nagao T., Andou T., Misu N., Kobayashi Y., Hirako M., Hara M., Fujinami T. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol*. 1998;33(6):823–7.
9. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., et al. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(43):193–7.
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхард Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутков В.С. Возможности применения опросника «7 × 7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(3):24–32 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnaudov V.S. Potential of 7 × 7 (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(3):24–32 (In Rus.).]
11. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхард Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(4):14–23 [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23 (In Rus.).]
12. Охлобыстина О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2007 [Okhlobystina O.Z. Some features of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of functional dyspepsia syndrome: Published summary of PhD the-

Выводы

1. Основные клинические варианты функциональной диспепсии (синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром) часто сочетаются друг с другом (52 %), а также с синдромом раздраженного кишечника (21 %) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (15 %).

2. Применение тримебутина у пациентов, страдающих функциональной диспепсией, сопровождается уменьшением выраженности основных симптомов: боли и жжения в эпигастрии, чувства тяжести и переполнения в эпигастрии после еды, чувства быстрого насыщения.

3. Уменьшение частоты и выраженности симптомов диспепсии сопровождается достоверным повышением показателей качества жизни, характеризующих как физический, так и психический компоненты здоровья.

- sis of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2007 (In Rus.)).
13. *Manabe N., Haruma K., Hata J., Imamura H., Kamada T., Kusunoki H., et al.* Clinical characteristics of Japanese dyspeptic patients: is the Rome III classification applicable? *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:567–72.
 14. *Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M.* Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252–62.
 15. *Kim S.E., Kim N., Lee J., Park K.S., Shin J.E., Nam K., et al.* Prevalence and Risk Factors of Functional Dyspepsia in Health Check-up Population: A Nationwide Multicenter Prospective Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018. DOI: 10.5056/jnm18068
 16. *Kaji M.1., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T., et al.* Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(6):1151–6.
 17. *Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., et al.* Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(2):162–9.
 18. *Young Joo Yang, Chang Seok Bang, et al.* Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2017.
 19. *Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J.* Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *J Gastroenterol.* 2014;49(1):24–45.
 20. *Taniyama K., Sano I., Nakayama S., Matsuyama S., Takeda K., Yoshihara C., Tanaka C.* Dual effect of trimebutine on contractility of the guinea pig ileum via the opioid receptors. *Gastroenterology.* 1991;101(6):1579–87.
 21. *Nagasaki M., Komori S., Ohashi H.* Effect of trimebutine on voltage-activated calcium current in rabbit ileal smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 1993 Sep;110(1):399–403.
 22. *Takenaga H., Magaribuchi T., Tamaki H.* Effects of trimebutine maleate (TM-906) on the spontaneous contraction of isolated duodenum and ileum in both guinea pigs and rabbits. *Jpn J Pharmacol.* 1986;40(1):13–20.
 23. *Okano H., Saeki S., Inui A., Kawai Y., Ohno S., Morimoto S., Ohmoto A., Nakashima T., Miyamoto M., Okita M., et al.* Effect of trimebutine maleate on emptying of stomach and gallbladder and release of gut peptide following a solid meal in man. *Dig Dis Sci.* 1993;38(5):817–23.

Сведения об авторах

Кардашева Светлана Станиславовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: skardasheva@rambler.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Картавенко Илона Михайловна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: ilonakartavenko@mail.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Максимова Наталья Борисовна — врач-гастроэнтеролог лечебно-диагностического отделения УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: skardasheva@rambler.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Юрьева Елена Юрьевна — заведующая отделением гастроэнтерологии УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: doctorlena97@yandex.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Попова Ирина Романовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: ptkpir2009@yandex.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Information about the authors:

Svetlana S. Kardasheva* — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: skardasheva@rambler.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Iлона M. Kartavenko — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology of the University Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ilonakartavenko@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Natalia B. Maksimova — Gastroenterologist, Medical Diagnostic Department, University Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: skardasheva@rambler.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Elena Yu. Yurieva — Head of the Department of Gastroenterology, University Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: doctorlena97@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Irina R. Popova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ptkpir2009@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Павлов Чавдар Савович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: chpavlov@mail.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID ID: 0000-0002-6815-6015

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases; Head of the Scientific Research Department of Innovative Therapy, Science and Technology Park of Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: chpavlov@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Expert-Gastroenterologist of the RF Ministry of Healthcare.
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Поступила: 12.09.2018
Received: 12.09.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

24 ноября
2018



XIII Ежегодная монотематическая конференция

**«Хочу все знать
о вирусных гепатитах»**



РОПИП® Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

МАКСАР®

Лекарственный препарат для лечения
острых и хронических заболеваний печени ¹

Ингибирует реакции перекисного окисления липидов ^{2,3}

Уменьшает проявление астенического синдрома
у пациентов с НАЖБП и АБП ³

Снижает уровень маркеров воспаления
(АЛТ, АСТ, ГГТ, лейкоциты, СОЭ, СРБ) ³



Photo by paul morris on Unsplash



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Максар, РУ: Р N003294/01 от 06.02.2014.
2. Ратькин Е.В., Иванов В.В., Ратькин А.В., Чучалин В.С., СГМУ «Антиоксидантные и антирадикальные свойства полифенолов в механизме гепатопротективного действия препаратов маакии амурской», г. Томск, Бюллетень сибирской медицины №5, 2011
3. Отчет по выполнению наблюдательной программы «Изучение опыта применения препарата Максар (маакии амурской древесины экстракт, Россия, ДФО) в рутинной практике врачей стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (неалкогольная жировая болезнь печени с компенсированной функцией печени, алкогольная болезнь печени с компенсированной функцией печени) «MAXAR», М.В. Маевская, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова, Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН), Россия. 690022, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159. **Тел.:** (423) 231-14-30, **Факс:** (423) 231-40-50.
Производитель/Предприятие, принимающее претензии потребителей: 1. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова, Дальневосточного отделения

Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН), Россия. **Адрес:** 690022, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159. **Тел.:** (423) 231-14-30, **Факс:** (423) 231-40-50. **Адрес производства:** 690022, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159. 2. Закрытое Акционерное Общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия. **Адрес:** 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4. **Тел./факс:** (48439) 6-47-41. **Адрес производства:** 249036, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.



Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «MAXAR»)

М.В. Маевская¹, В.Т. Ивашкин¹, В.Д. Луньков¹, С.П. Крыжановский², И.Ю. Пирогова³, Ч.С. Павлов¹, М.С. Жаркова¹, А.Г. Бенишвили⁴, М.А. Морозова⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук», Владивосток, Российская Федерация

³ Центр гастроэнтерологии и гепатологии, ООО «Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

В Российской Федерации заболевания печени чаще всего представлены двумя нозологическими формами: неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП и АБП). Успешное ведение таких пациентов, помимо воздействия на функциональное состояние печени, требует тщательного анализа их неспецифических жалоб, в частности, астенического синдрома, который опосредованно может приводить к обострению заболевания печени и дополнительному экономическому бремени для здравоохранения. Выяснение природы астенического синдрома, поиск методов его разрешения актуальны для указанной популяции пациентов.

Цель: изучить влияние антиоксидантного препарата Максар (экстракт древесины мааки амурской) на органическую и функциональную составляющие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и АБП без признаков декомпенсации заболевания.

Материалы и методы. Наблюдательная программа выполнялась в условиях повседневной клинической практики в трех городах Российской Федерации: Москва, Челябинск, Владивосток. 80 пациентов (40 — с НАЖБП, 40 — с АБП) были подробно обследованы согласно разработанному дизайну. Исследовали лабораторные показатели — маркеры воспалительного процесса в печени (лейкоциты, СОЭ, АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ). Проведено тестирование для объективизации психоэмоционального статуса с помощью шкалы оценки усталости (D-FIS) и четырехмерной шкалы оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ).

Результаты. Согласно опроснику D-FIS у всех пациентов отмечалась усталость, согласно опроснику 4DSQ выявлена корреляция дистресса с уровнем лабораторных показателей у всех участников. Для депрессии и тревоги при НАЖБП такой корреляции не отмечено. Напротив, при АБП все психоэмоциональные нарушения кроме соматизации положительно коррелировали с маркерами воспаления. Астенический синдром у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП имеет сложное происхождение и связан как с воспалительным процессом в печени, так и с психоэмоциональными нарушениями.

Назначение препарата Максар у всех пациентов привело к снижению изучаемых лабораторных показателей — маркеров воспаления и положительно повлияло на их психоэмоциональный статус, что выражалось в уменьшении дистресса, депрессии, тревоги и соматизации согласно опроснику 4DSQ, уменьшении усталости согласно опроснику D-FIS.

Заключение. Результаты наблюдательной программы показали, что пациенты с НАЖБП и АБП часто испытывают различные компоненты астенического синдрома: дистресс, депрессию, тревогу, соматизацию, усталость. Назначение препарата Максар сопровождается снижением лабораторных показателей воспаления и положительно влияет на составляющие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и АБП. На фоне применения препарата возникновения клинически значимых побочных эффектов не зафиксировано.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, воспаление, астенический синдром, дистресс, депрессия, тревога, соматизация

Конфликт интересов: наблюдательная программа выполнялась при финансовой поддержке компании «Мир-Фарм».

Для цитирования: Маевская М. В., Ивашкин В. Т., Луньков В. Д., Крыжановский С. П., Пирогова И. Ю., Павлов Ч. С., Жаркова М. С., Бенишвили А. Г., Морозова М. А. Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «MAXAR»). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):77–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-77-97>

Antioxidants in the Treatment of Chronic Diffuse Liver Diseases (the Results of the “MAXAR” Observational Program)

Marina V. Mayevskaya¹, Vladimir T. Ivashkin¹, Valery D. Lunkov¹, Sergey P. Kryzhanovskiy², Irina Yu. Pirogova³, Chavdar S. Pavlov¹, Maria S. Zharkova¹, Allan G. Beniashvili⁴, Margarita A. Morozova⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

³ Gastroenterology and Hepatology Medical Centre Lotos, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

In the Russian Federation, liver diseases are most frequently represented by two their nosological forms, i.e., non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease (NAFLD and ALD). A successful management of such patients, along with improving the functional state of the liver, requires a careful analysis of patients' nonspecific complaints. In particular, it is important to investigate asthenic syndrome, which can indirectly result in the exacerbation of liver diseases, thus incurring additional economic costs to national healthcare systems. Therefore, the elucidation of the nature of asthenic syndrome and a search for methods for its resolution seem to be highly relevant research tasks.

Aim. This study aims to investigate the effect of the antioxidant drug (the extract of the Amur maackia wood) on the organic and functional components of asthenic syndrome in patients with NAFLD and ALD, who do not show signs of the disease decompensation.

Materials and methods. An observational program was carried out under the conditions of daily clinical practice in three Russian cities: Moscow, Chelyabinsk and Vladivostok. 80 patients (40 with NAFLD, 40 with ALD) were comprehensively examined according to a developed program. A number of laboratory indicators that reveal inflammatory processes in the liver were studied, including leukocytes, ESR, ALT, AST, GGTP and CRP. The patients' psycho-emotional status was assessed using a Daily Fatigue Impact Scale (D-FIS) and a four-dimensional scale for assessing distress, depression, anxiety and somatisation (4DSQ).

Results. According to the D-FIS questionnaire, all the patients showed fatigue. According to the 4DSQ questionnaire, a correlation of distress with the level of laboratory indicators was revealed among all the patients. No such a correlation was noted for depression and anxiety in the patients with NAFLD. On the contrary, in the case of ALD, all psycho-emotional disorders (except for somatisation) were positively correlated with the markers of inflammation. It is shown that asthenic syndrome in patients with both NAFLD and ALD has a complex origin, being associated both with inflammatory processes in the liver and psycho-emotional disorders.

In all cases under study, the prescription of the preparation led to a decrease in the studied laboratory indicators (inflammation markers) and an increase in the patients' psycho-emotional status. The latter improvement was manifested in the reduction of distress, depression, anxiety and somatisation, according to the 4DSQ questionnaire, as well as in the reduction of fatigue, according to the D-FIS questionnaire.

Conclusion. The results of the observational program have shown that patients with NAFLD and ALD frequently experience such components of asthenic syndrome as distress, depression, anxiety, somatisation and fatigue. The prescription of the preparation is found to result in a decrease in laboratory inflammatory indicators. In addition, the preparation is determined to positively affect the components of asthenic syndrome in patients with NAFLD and ALD. In the course of the treatment, no clinically significant side effects were documented.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, inflammation, asthenic syndrome, distress, depression, anxiety, somatisation

Conflict of interest: the observational program was carried out with the financial support of Mir-Pharm.

For citation: Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Lunkov V.D., Kryzhanovskiy S.P., Pirogova I.Yu., Pavlov Ch.S., Zharkova M.S., Beniashvili A.G., Morozova M.A. Antioxidants in the Treatment of Chronic Diffuse Liver Diseases (the Results of the “MAXAR” Observational Program). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):77–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-77-97>

В Российской Федерации заболевания печени чаще всего представлены двумя нозологическими формами: неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП и АБП соответственно) [1, 2]. Правила ведения таких пациентов в период обострения заболевания и нахождения в стационаре хорошо отработаны в отличие от периода ремиссии, когда пациент находится в амбулаторных условиях, а жалобы, как правило, не имеют специфического характера: слабость, утомляемость, плохое настроение, расстройство сна, вегетативные нарушения, что укладывается в понятие «астенический

синдром» или «астения без дополнительных уточнений» и имеет свой шифр в МКБ 10 — R53 [3, 4].

В свою очередь, астенический синдром имеет сложную патогенетическую конструкцию и включает в себя как органическую (непосредственно связанную с течением заболевания), так и функциональную (нарушение оси взаимодействия «печень — мозг») составляющие, что неизбежно снижает качество жизни пациентов и нередко побуждает их решать свои проблемы путем возврата к приему алкоголя или употреблению избыточное количество пищи в целях получения удовольствия,

а не утоления голода. Такой тип мотивации практически всегда приводит пациентов к повторному обострению заболевания и активному обращению к врачу, что несет в себе дополнительное экономическое бремя для здравоохранения. Решение данной проблемы возможно только применением комплексных мер, направленных на активное ведение пациентов не только во время обострения заболевания, но и в период ремиссии. Эти меры должны включать психологическую поддержку, поведенческую терапию и фармакотерапию с потенциалом воздействия как на органическую составляющую астенического синдрома (или собственно проявления заболевания печени), так и его функциональный компонент. Для решения этой задачи может использоваться Максар (экстракт древесины Маакии амурской), разработанный в Дальневосточном отделении Академии наук, обладающий антиоксидантными свойствами и зарегистрированный на территории РФ [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн наблюдательной программы

Максар изучали в рамках наблюдательной программы в условиях повседневной клинической практики врачей стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с НАЖБП и АБП с обязательным условием компенсированной функции печени. Наблюдательная программа носила характер поперечно-продольного исследования (рис. 1), была зарегистрирована и одобрена этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 01-17 от 15.02.2017). Информационный партнер и координатор: общероссийская общественная организация «Российское Общество по Изучению Печени» (РОПИП). Программа выполнена при поддержке ООО «МИР-ФАРМ».

Набор и наблюдение за пациентами производились в трех центрах: Москва, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; Челябинск, Центр гастроэнтерологии и гепатологии, ООО «Медицинский центр «Лотос»; Владивосток, ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук». Научный координатор программы: д.м.н. академик РАН, главный гастроэнтеролог МЗ РФ В.Т. Ивашкин.

Цель наблюдательной программы: изучение влияния препарата Максар на органическую и функциональную составляющие астенического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и алкогольной болез-

нью печени (АБП) без признаков декомпенсации заболевания.

Пациенты

В исследование были включены 80 пациентов с АБП ($n = 40$) и НАЖБП ($n = 40$). Медиана возраста составила 52 (36–61) года, соотношение мужчин и женщин — 1,9:1.

Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте от 18 до 75 лет;
- установленный диагноз АБП, включая цирроз с компенсированной функцией печени: количество баллов по шкале Child-Pugh < 6, индекс Maddray < 32 (см. Приложения 3 и 4 соответственно [8]); установленный диагноз НАЖБП, включая цирроз с компенсированной функцией печени (количество баллов по шкале Child-Pugh < 6);
- пациенты с НАЖБП и АБП, принимающие препарат Максар, или пациенты, которым лечащий врач назначил препарат Максар;
- желание и способность пациента принять участие в программе и выполнять предписания врача;
- наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст младше 18 лет и старше 75 лет;
- отказ от участия в исследовании и/или в подписании формы информированного согласия;
- непереносимость назначенного лекарственного средства или любого из его компонентов;
- НАЖБП с признаками декомпенсации функции печени (количество баллов по шкале Child-Pugh > 6);
- АБП с признаками декомпенсации функции печени (количество баллов по шкале Child-Pugh > 6, индекс Маддрей > 32);
- известная беременность и/или период кормления грудью;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут привести к развитию астенического синдрома;
- прием других препаратов, обладающих гепатотропным и/или психотропным действием (см. Приложение 5);
- другая причина повреждения печени, за исключением алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени с компенсированной функцией печени.

Закончили наблюдательную программу 40 пациентов с АБП и 40 пациентов с НАЖБП, их данные подвергнуты статистической обработке.

Методы исследования и изучаемый препарат

До начала терапии и через 12 недель лечения у пациентов — участников исследования определяли лабораторные показатели, включая признаки системного воспаления: уровень СОЭ и лейкоцитов периферической крови, С-реактивный белок, АЛТ и АСТ, уровень общего билирубина.

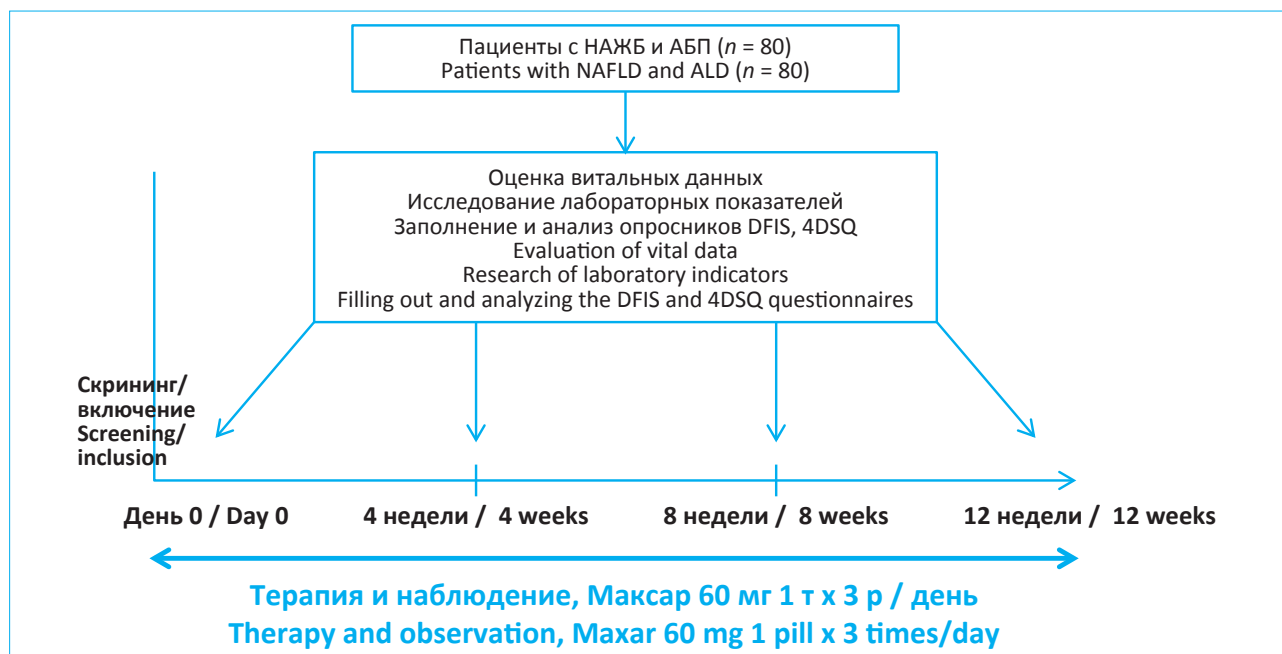


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

Психоэмоциональное состояние характеризовали с помощью опросника «Шкала оценки симптома усталости D-FIS» (см. Приложение 1) [6] и четырехмерного опросника дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (Приложение 2) [7], которые участники исследования заполняли до начала терапии, а также на 4, 8 и 12-й неделях терапии.

Терапию препаратом Максар проводили в соответствии с зарегистрированными показаниями, способом применения и дозирования согласно инструкции [5]. Продолжительность курса лечебного воздействия составила 12 недель. Доза препарата Максар составляла 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день перорально.

Отчет о нежелательных реакциях (НР) осуществлялся согласно требованиям законодательства РФ о порядке отчетности о нежелательных реакциях с установлением предположительной связи с приемом препарата посредством заполнения извещения о НР в соответствии с требованиями к спонтанным сообщениям о НР. Серьезных НР не зарегистрировано.

Статистическая обработка результатов

Анализ полученных результатов проводился путем статистической обработки опросников D-FIS, 4DSQ и лабораторных показателей — маркеров системного воспаления. Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS версия 25.0. Анализ проверки выборки на нормальность был проведен с использованием критерия Колмогорова — Смирнова, получено ненормальное распределение, в связи с чем для дальнейшего анализа использовались непараме-

трические статистические критерии. Номинальные переменные представлены в отчете в виде общего количества (n) и процентного соотношения (%) в группе/подгруппе. Количественные переменные представлены в виде медианы (M) и межквартильного интервала (МКИ) или значений минимума и максимума (мин-макс).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов ($n = 80$) — участников исследования представлены в таблице 1. У всех включенных в исследование пациентов функция печени была компенсирована. Признаки портальной гипертензии (цирроза печени) согласно тем критериям, которые врач использует в своей повседневной практике, были выявлены в 16 % случаев. В 84 % случаев у участников программы как с НАЖБП, так и с АБП заболевание было диагностировано на доцирротической стадии. Соответственно, в эту группу вошли пациенты со стеатозом и стеатогепатитом с разной степенью выраженности фиброза. Дизайн исследования не предполагал каких-либо диагностических рекомендаций/ограничений, кроме критериев включения.

Сравнительный анализ основных клинических и лабораторных показателей в зависимости от этиологии заболевания печени представлен в табл. 2.

Таким образом, включенные в наблюдательную программу пациенты статистически значимо отличались по ИМТ (у пациентов с АБП медиана ИМТ была в пределах нормы, при НАЖБП — составила 30,3 кг/м²), пропорция пациентов

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Main characteristics of patients included in the study

Признак Sign	Пациенты Patients
Пол, м/ж, <i>n</i> (%) Sex, m/f, <i>n</i> (%)	53/27 (66,3/33,8)
Возраст, лет, М (МКИ) Age, years, М (IQR)	52 (36-61)
ИМТ, кг/м ² , М (МКИ) BMI, kg/m ² , М (IQR)	28,5 (24,5–31,3)
Этиология заболевания печени: Etiology of the liver disease:	
- НАЖБ, <i>n</i> (%)	40 (50)
- NAFLD, <i>n</i> (%)	
- АБП, <i>n</i> (%)	40 (50)
- ALD, <i>n</i> (%)	
Стадия заболевания печени: Stage of the liver disease:	
- Стеатоз/стеатогепатит, <i>n</i> (%)	67 (84)
- Steatosis / steatohepatitis, <i>n</i> (%)	
- Цирроз, <i>n</i> (%)	13 (16)
- Cirrhosis, <i>n</i> (%)	
Лейкоциты, тыс./мкл, М (МКИ) Leukocytes, thousand/mcl, М (IQR)	7,1 (5,6–8,7)
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, М (IQR)	11 (9–14)
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, М (IQR)	4,4 (3,5–5,4)
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, М (IQR)	66,5 (43,2–105)
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, М (IQR)	80,5 (64–109)
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, М (IQR)	117,5 (89–156,7)
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, М (IQR)	108 (91–134,6)
D-FIS, баллов, М (МКИ) D-FIS, points, М (IQR)	10 (6–14)
4DSQ:	
- Дистресс, баллов, М (МКИ)	12 (8–18)
- Distress, points, М (IQR)	
- Депрессия, баллов, М (МКИ)	2 (1–4)
- Depression, points, М (IQR)	
- Тревога, баллов, М (МКИ)	6 (4–9)
- Anxiety, points, М (IQR)	
- Соматизация, баллов, М (МКИ)	8 (6–12)
- Somatisation, points, М (IQR)	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; D-FIS — Daily Fatigue Investigation Scale (шкала оценки усталости); 4DSQ — Four Dimensional Symptom Questionnaire (четырёхмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации); М — медиана; МКИ — межквартильный интервал.

Note. BMI is the body mass index; D-FIS — Daily Fatigue Investigation Scale (fatigue rating scale); 4DSQ — Four Dimensional Symptom Questionnaire (four-dimensional questionnaire of distress, depression, anxiety and somatisation); M is the median; IQR is the interquartile range.

Таблица 2. Сравнительный анализ основных клинических и лабораторных показателей в зависимости от этиологии заболевания**Table 2.** Comparative analysis of the main clinical and laboratory indicators, depending on the etiology of the disease

Признак Sign	НАЖБ NAFLD	АБП ALD	Статистическая значимость, <i>p</i> Statistical significance, <i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%) Sex, <i>n</i> (%)			
- мужской - male	23 (57)	30 (75)	0,098*
- женский - female	17 (43)	10 (25)	
Возраст, лет, М (МКИ) Age, years, M (IQR)	52 (34–66)	52 (43–60)	0,780**
ИМТ, кг/м ² , М (МКИ) BMI, kg/m ² , M (IQR)	30,3 (28–34,5)	26,4 (22,9–28,9)	<0,001**
Стадия заболевания печени: Stage of the liver disease:			
- Стеатоз/стеатогепатит, <i>n</i> (%) - Steatosis / steatohepatitis, <i>n</i> (%)	37 (92,5)	30 (75)	0,034*
- Цирроз, <i>n</i> (%) - Cirrhosis, <i>n</i> (%)	3 (7,5)	10 (25)	
Лейкоциты, тыс./мкл, М (МКИ) Leukocytes, thousand/mcl, M (IQR)	7,6 (6,6–9,6)	6,5 (5,1–8,3)	0,028**
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, M (IQR)	10 (6–12)	12 (9–16)	0,003**
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, M (IQR)	4,4 (3,7–5,5)	4,3 (3,4–5,2)	0,509**
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, M (IQR)	105 (98–132)	43,5 (35–48)	<0,001**
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, M (IQR)	64,5 (56–77)	109 (85–145)	<0,001**
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, M (IQR)	100 (61–132)	129 (106–179)	<0,001**
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, M (IQR)	106 (91–136)	110 (88–131)	<0,535**
D-FIS, баллов, М (МКИ) D-FIS, points, M (IQR)	11 (6–13)	8 (7–15)	0,721**
4DSQ:			
- Дистресс, баллов, М (МКИ) - Distress, points, M (IQR)	16 (12–20)	8,5 (6–12)	<0,001**
- Депрессия, баллов, М (МКИ) - Depression, points, M (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	0,208**
- Тревога, баллов, М (МКИ) - Anxiety, points, M (IQR)	5 (2–7)	7 (5–10)	0,005**
- Соматизация, баллов, М (МКИ) - Somatisation, points, M (IQR)	9 (7–12)	6 (4–10)	0,068**

Примечание. * — критерий χ^2 ; ** — критерий Манна — Уитни; М — медиана; МКИ — межквартильный интервал.
 Note. * — criterion χ^2 ; ** — The Mann — Whitney criterion; M is the median; IQR is the interquartile interval.

с циррозом печени была больше в группе АБП, медианы значений лейкоцитов, СОЭ, АСТ, ГГТП были достоверно выше в группе АБП, медиана АЛТ, напротив, была достоверно выше в группе НАЖБП.

Дистресс

Согласно опроснику 4DSQ (четырёхмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации) пациенты с НАЖБП достоверно чаще, чем пациенты с АБП, страдали от умеренно выраженного (клинически значимого) дистресса (стресс, отрицательно влияющий на физиологические функции организма) (>10 баллов): 33 пациента (82,5 %) и 12 пациентов (30 %) соответственно, $p < 0,001$ (критерий χ^2 , рис. 2).

Важно отметить, что пациенты с НАЖБП и умеренно выраженным дистрессом ($n = 33$) имели достоверно более высокие маркеры воспаления в сравнении с теми, у кого дистресс был слабее ($n = 7$): медиана лейкоцитов составила $8 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 6,8–9,8) и $4,78 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 5–11) соответственно, $p = 0,005$ (критерий Краскела – Уоллиса); медиана АЛТ составила 113 (МКИ 103–138) и 87 ед/л (МКИ 75–100) соответственно, $p = 0,002$ (критерий Краскела – Уоллиса). Среди пациентов с АБП выявлена аналогичная закономерность: умеренно выраженный дистресс сочетался с достоверно более высокими показателями – маркерами воспаления в сравнении с теми, кто у кого он был выражен слабее: медиана лейкоцитов составила $9 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ

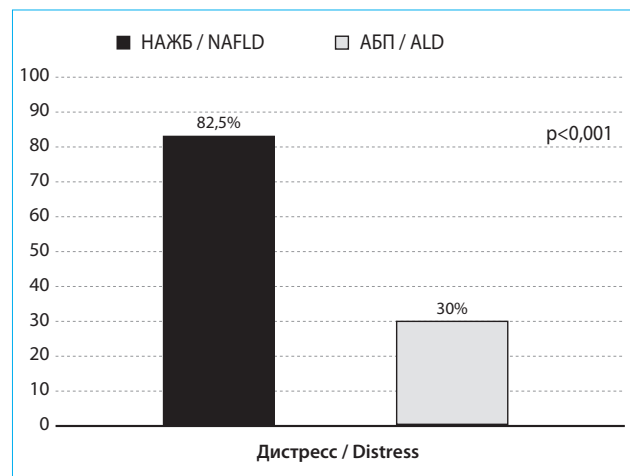


Рис. 2. Пациенты с НАЖБП и АБП с умеренно выраженным дистрессом (>10 баллов)

Fig. 2. Patients with NAFLD and ALD with a moderately pronounced distress (>10 points)

6,6–11,2) и $5,6 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 4,6–7,1) соответственно, $p = 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса); медиана СОЭ – 17 (МКИ 11–24) и 12 мм/ч (МКИ 9–13,7) соответственно, $p = 0,011$ (критерий Краскела – Уоллиса); медиана СРБ – 6,9 (МКИ 5,1–8,7) и 3,6 мг/л (МКИ 3,2–4,4) соответственно, $p < 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса), медиана АСТ – 161 (МКИ 95–202) и 95 ед/л (МКИ 84–136) соответственно, $p = 0,012$ (критерий Краскела – Уоллиса).

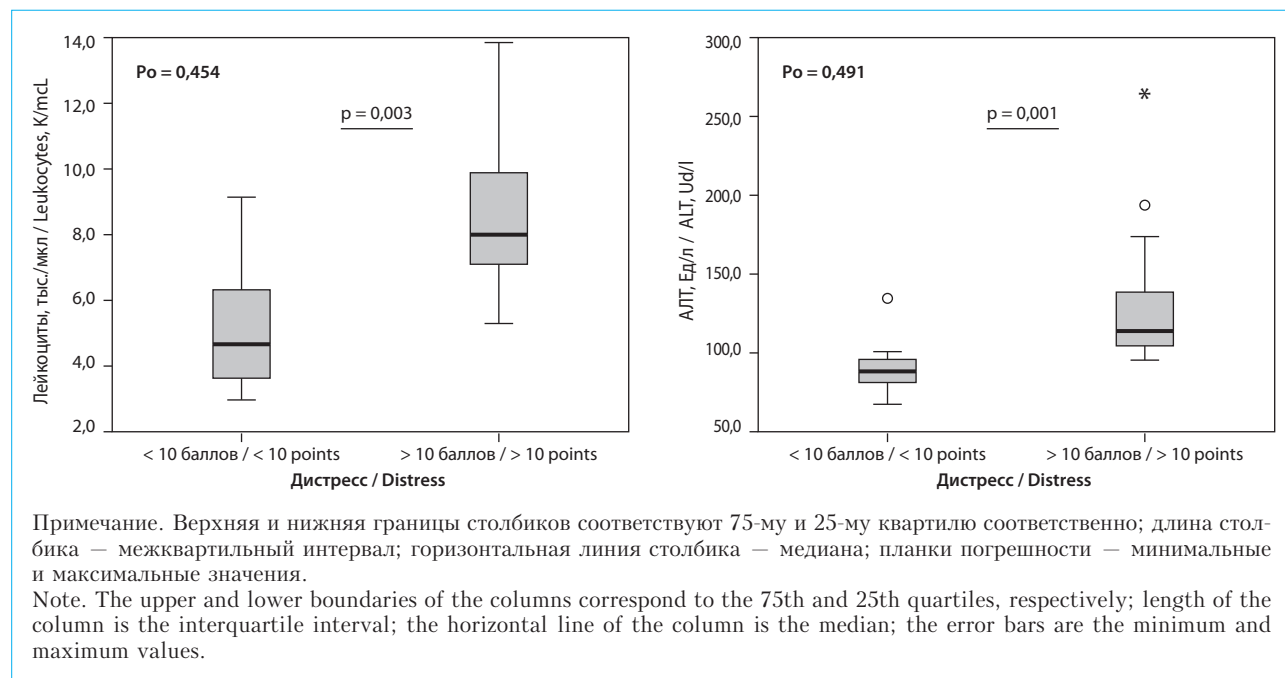


Рис. 3. Корреляция между уровнем лейкоцитов и АЛТ у пациентов с НАЖБ в зависимости от наличия или отсутствия умеренно выраженного дистресса

Fig. 3. Correlation between the levels of leukocytes and ALT in patients with NAFLD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced distress

Выявлена положительная корреляционная связь между умеренно выраженным дистрессом у пациентов с НАЖБ и значением лейкоцитов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($r = 0,454$, $p = 0,003$), а также — уровнем АЛТ ($r = 0,491$, $p = 0,001$; рис. 3).

При проведении корреляционного анализа между основными лабораторными маркерами воспаления у пациентов с АБП и умеренно выраженным дистрессом также выявлена положительная корреляционная связь с уровнем лейкоцитов ($r = 0,509$, $p = 0,001$), СОЭ ($r = 0,408$, $p = 0,009$), СРБ ($r = 0,739$, $p < 0,001$) и АСТ ($r = 0,402$, $p = 0,01$; рис. 4).

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что пациенты с НАЖБП испытывают

клинически значимый дистресс (>10 баллов) достоверно чаще, чем пациенты с АБП (82,5 и 30 % соответственно, $p < 0,001$, критерий χ^2). Умеренно выраженный дистресс сочетался с более высокими значениями лабораторных показателей — маркеров воспаления у всех пациентов. Кроме того, обнаружена положительная корреляционная связь умеренного выраженного дистресса с маркерами воспаления как при НАЖБП, так и при АБП.

Депрессия

Клинически значимый (умеренно выраженный) уровень депрессии согласно опроснику 4DSQ (>2 баллов) с одинаковой частотой встречался как при НАЖБП, так и при АБП: $n = 18$ (45 %) и $n =$

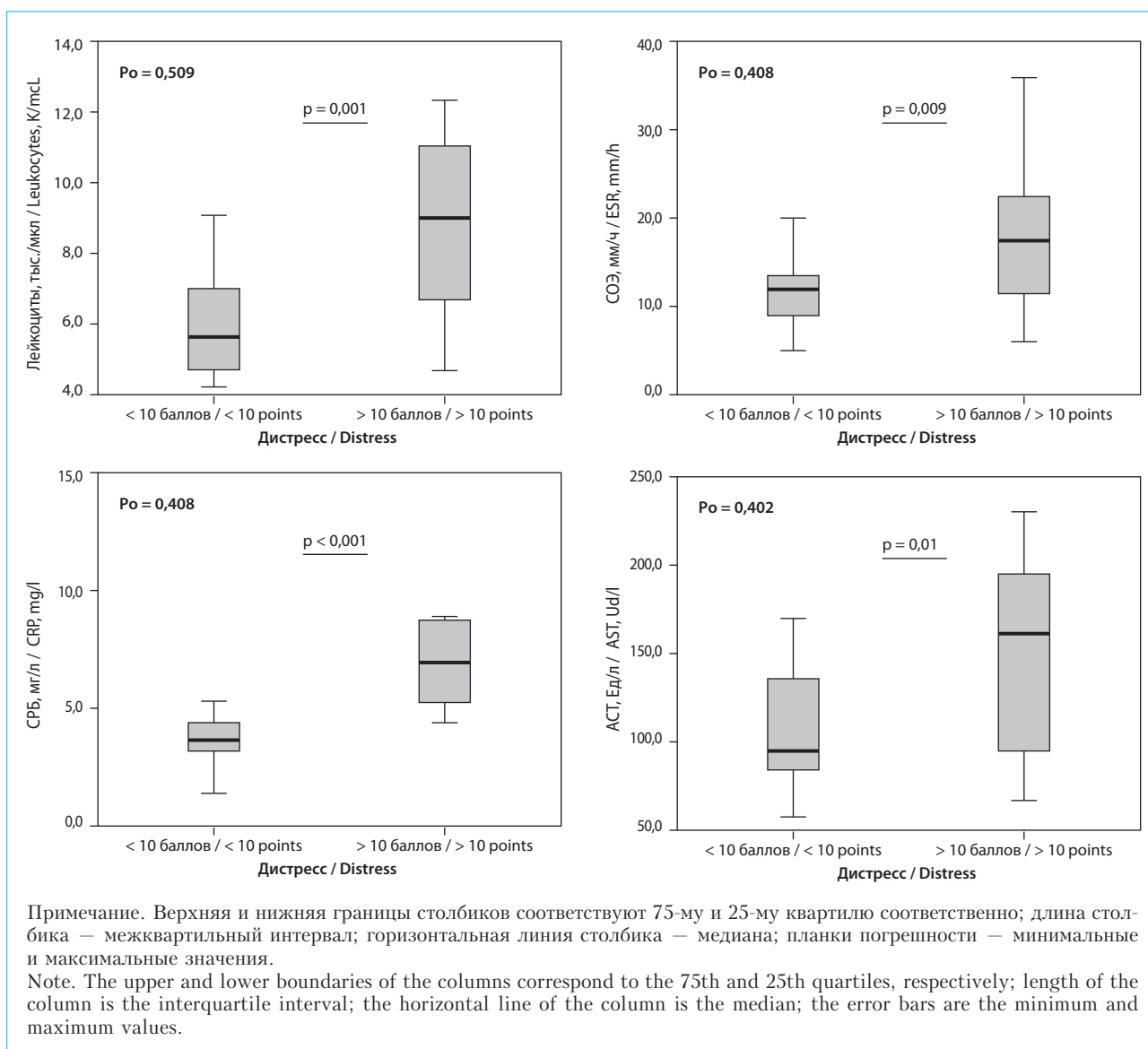


Рис. 4. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ у пациентов с АБП в зависимости от наличия или отсутствия умеренно выраженного дистресса

Fig. 4. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP and AST in patients with ALD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced distress

13 (32,5 %), $p < 0,251$ (критерий χ^2). Статистически значимой связи между умеренно выраженной депрессией и маркерами воспаления при НАЖБП не выявлено, в отличие от АБП, где у аналогичной категории пациентов достоверно выше был уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ в сравнении с пациентами без клинически значимой депрессии.

Медиана лейкоцитов составила $7,8 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 6,5–11) и $5,6 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 4,6–7,3) соответственно, $p = 0,006$ (критерий Краскела — Уоллиса); медиана СОЭ составила 17 (МКИ 9,5–22,5) и 12 мм/ч (МКИ 9–14) соответственно, $p = 0,032$ (критерий Краскела — Уоллиса), медиана СРБ составила 6,8 (МКИ 4,7–8,7) и 3,7 мг/л (МКИ 3,2–4,4) соответственно,

$p < 0,001$ (критерий Краскела — Уоллиса), медиана АСТ составила 168 (МКИ 95–195) и 95 ед/л (МКИ 84–136) соответственно, $p = 0,004$ (критерий Краскела — Уоллиса), подробно лабораторные показатели отражены в Приложениях 6 и 7.

При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимой корреляционной связи между депрессией у пациентов с НАЖБП и их лабораторными показателями — маркерами воспаления в отличие от пациентов с АБП, где депрессия положительно коррелировала с уровнем лейкоцитов ($r_0 = 0,444$, $p = 0,004$), СОЭ ($r_0 = 0,344$, $p = 0,030$), СРБ ($r_0 = 0,674$, $p < 0,001$) и АСТ ($r_0 = 0,461$, $p = 0,003$) (рис. 5).

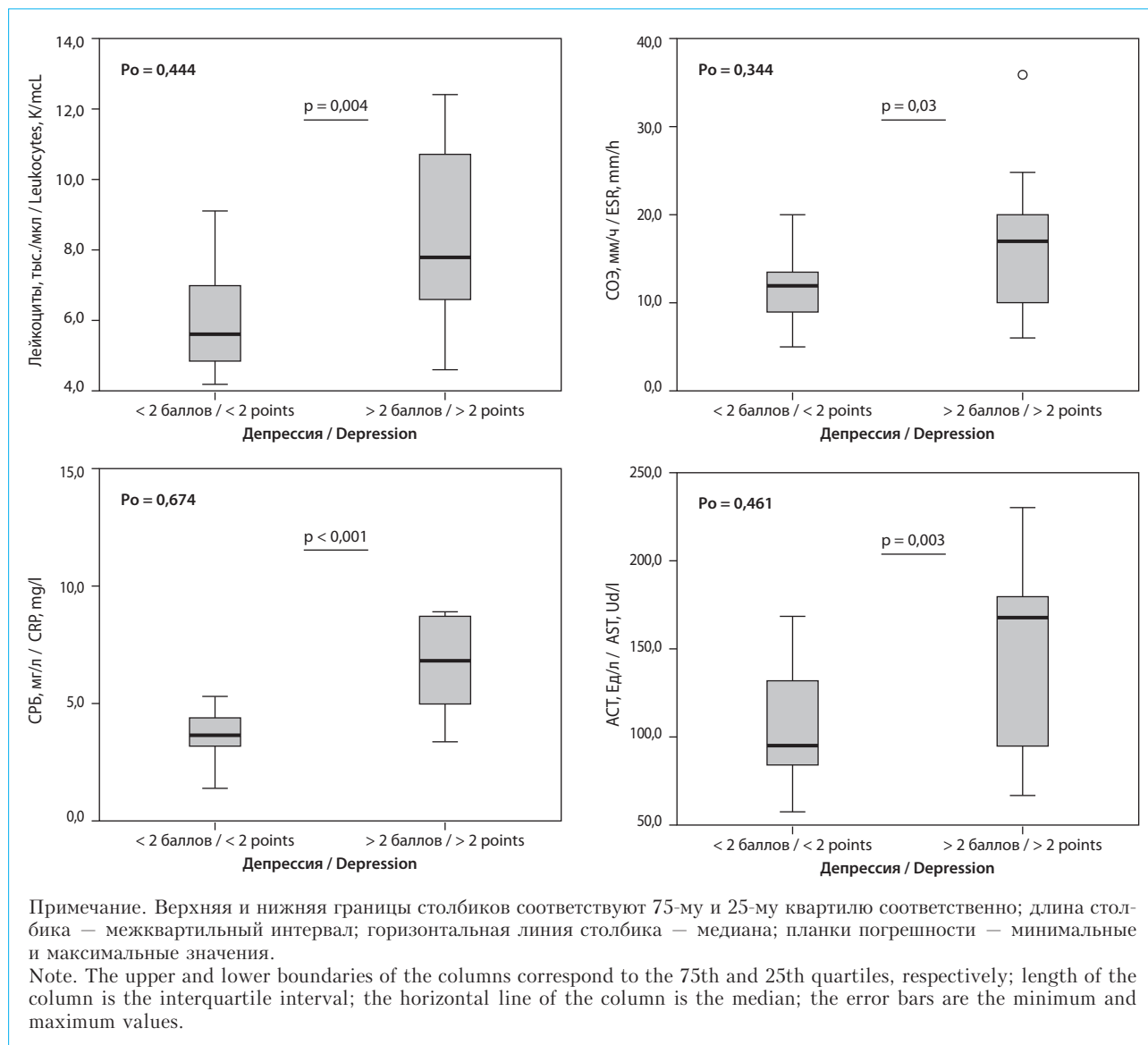


Рис. 5. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ у пациентов с АБП в зависимости от наличия или отсутствия депрессии

Fig. 5. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP and AST in patients with ALD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced depression

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что почти половина пациентов как с НАЖБП, так и с АБП страдает от клинически значимой депрессии (>2 баллов), которая статистически значимо ассоциируется с маркерами воспаления только у пациентов с АБП.

Тревога

Согласно опроснику 4DSQ пациенты с НАЖБП и АБП достоверно не отличались по частоте клинически значимой (умеренно выраженной) тревоги (>8 баллов): 9 пациентов (22,5 %) и 12 пациентов (30 %) соответственно, $p < 0,446$ (критерий χ^2) (рис. 6).

У пациентов с НАЖБП клинически значимый (умеренно выраженный) уровень тревоги (>8 баллов) достоверно ассоциировался только с таким маркером воспаления, как СОЭ, в сравнении с пациентами без клинически значимой тревоги (медиана 12 мм/ч, МКИ 10–14, и медиана 9 мм/ч, МКИ 5–11 соответственно), $p = 0,031$ (критерий Краскела — Уоллиса). При этом у пациентов с АБП клинически значимая тревога достоверно ассоциировалась с более высокими значениями лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ, т.е. всеми изучаемыми маркерами воспаления, в отличие от пациентов с более низким уровнем тревоги (подробно см. Приложения 8 и 9).

Медиана лейкоцитов у пациентов с АБП и клинически значимой тревогой составила $8,5 \times 10^9/\text{л}$, МКИ 6,5–11,2; без клинически значимой тревоги медиана лейкоцитов составила $5,9 \times 10^9/\text{л}$, МКИ 4,7–7,5, $p = 0,010$ (критерий Краскела — Уоллиса). Медиана СОЭ составила 17 (МКИ 11–24) и 12 мм/ч (МКИ 9–14) соответственно, $p = 0,011$ (критерий Краскела — Уоллиса). Медиана СРБ — 6,9 (МКИ 4,7–8,7) и 3,9 мг/л (МКИ 3,2–4,4) соответственно, $p < 0,001$ (критерий Краскела — Уоллиса). Медиана АСТ — 161 (МКИ 95–202) и 95 ед/л (84–136) соответственно, $p = 0,14$ (критерий Краскела — Уоллиса). Медиана

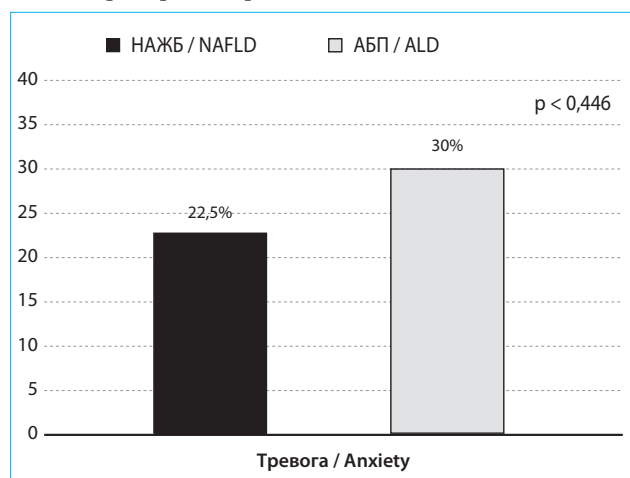


Рис. 6. Тревога у пациентов с НАЖБП и АБП

Fig. 6. Anxiety in patients with NAFLD and ALD

на ГГТ — 166 ед/л (МКИ 130–212) и 121 ед/л (МКИ 98–165) соответственно, $p = 0,45$ (критерий Краскела — Уоллиса).

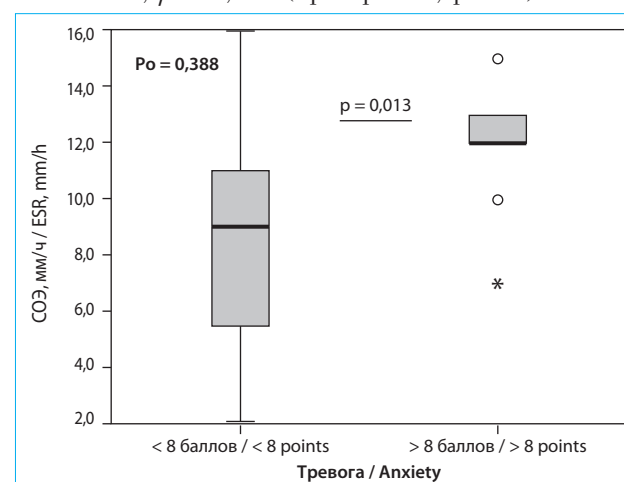
При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между наличием тревоги и уровнем СОЭ ($r = 0,388$, $p = 0,013$) у пациентов с НАЖБ (рис. 7).

При проведении корреляционного анализа между основными лабораторными показателями пациентов с АБП и наличием тревоги выявлены положительные корреляционные связи с уровнем лейкоцитов ($r = 0,412$, $p = 0,008$), СОЭ ($r = 0,408$, $p = 0,009$), СРБ ($r = 0,644$, $p < 0,001$), АСТ ($r = 0,393$, $p = 0,012$) и ГГТ ($r = 0,321$, $p = 0,043$; рис. 7).

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что согласно опроснику 4DSQ в среднем 1/3 пациентов как с НАЖБП, так и АБП страдает от умеренно выраженной тревоги, которая клинически значимо коррелирует с маркерами воспаления преимущественно у пациентов с алкогольной природой заболевания печени.

Соматизация

Клинически значимая или умеренно выраженная (>10 баллов) соматизация чаще (но статистически недостоверно) встречалась у пациентов с НАЖБ, чем с АБП: 18 (45 %) и 10 пациентов (25 %) соответственно, $p = 0,061$ (критерий χ^2 , рис. 9).



Примечание. Верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют 75-му и 25-му квартилю соответственно; длина столбика — межквартильный интервал; горизонтальная линия столбика — медиана; планки погрешности — минимальные и максимальные значения.

Note. The upper and lower boundaries of the columns correspond to the 75th and 25th quartiles, respectively; length of the column is the interquartile interval; the horizontal line of the column is the median; the error bars are the minimum and maximum values.

Рис. 7. Корреляция между уровнем СОЭ и наличием тревоги у пациентов с НАЖБ

Fig. 7. Correlation between the level of ESR and the presence of anxiety in patients with NAFLD

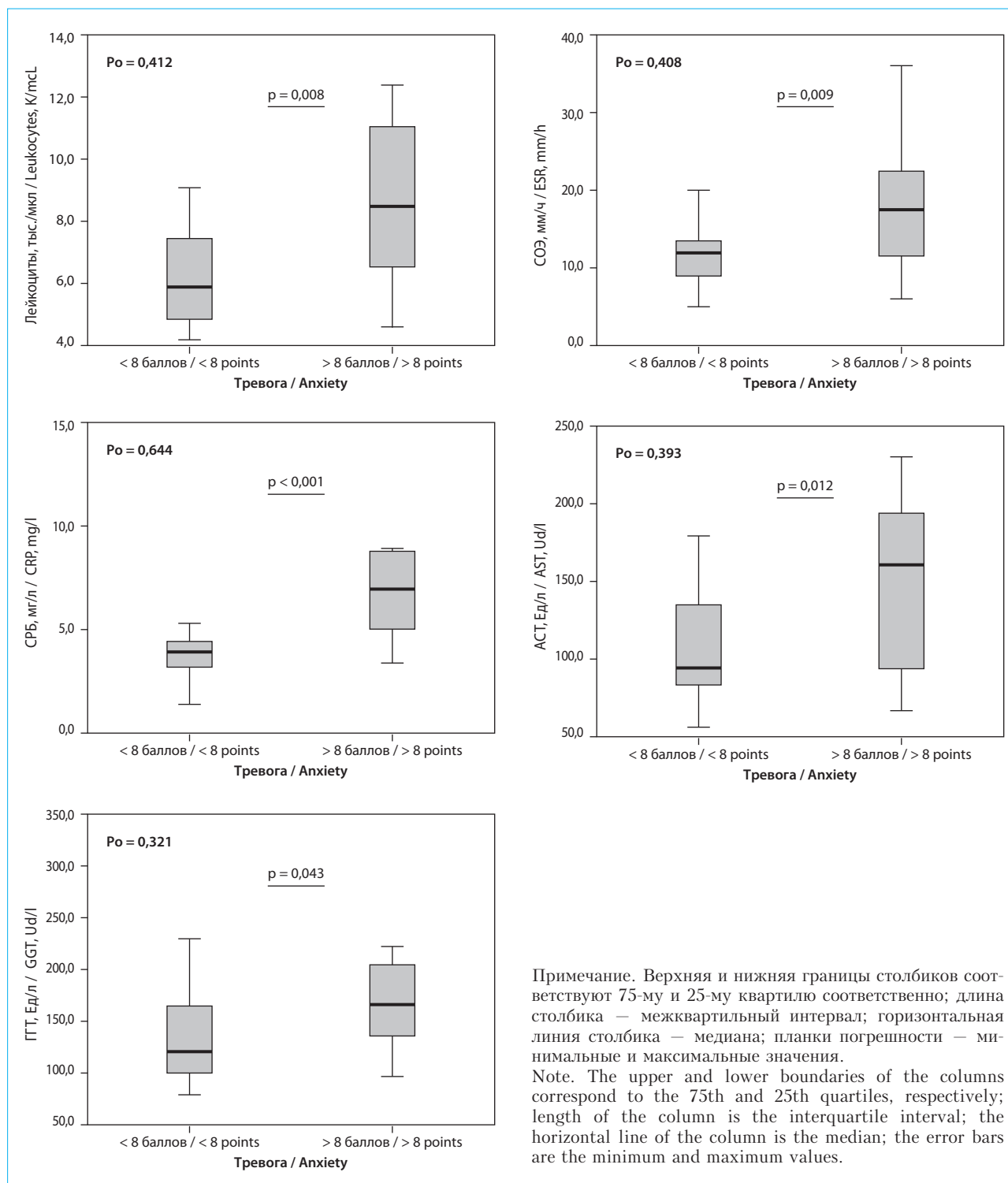


Рис. 8. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СОЭ, СРБ, АСТ и ГГТ у пациентов с АБП в зависимости от наличия или отсутствия тревоги

Fig. 8. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP, AST and GGT in patients with ALD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced anxiety

У пациентов с НАЖБП соматизация ассоциировалась с такими маркерами воспаления, как лейкоциты и АЛТ ($p = 0,034$ и $p = 0,021$ соответственно, критерий Краскела — Уоллиса). Подробная характеристика лабораторных показателей представлена в Приложении 10. Аналогичные результаты получены для пациентов с АБП, у которых соматизация также ассоциировалась с маркерами воспаления в сравнении с теми, у кого соматизации не наблюдалось: достоверные отличия выявлены в значениях лейкоцитов ($p = 0,047$, критерий Краскела — Уоллиса), СРБ ($p < 0,022$, критерий Краскела — Уоллиса), АСТ ($p = 0,001$, критерий

Краскела — Уоллиса) и ГГТ ($p = 0,002$, критерий Краскела — Уоллиса) (подробно см. Приложение 11). Сильная соматизация не выявлена ни у одного пациента, включенного в исследование.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляционная связь между соматизацией и маркерами воспаления при НАЖБП: уровнем лейкоцитов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($r = 0,340$, $p = 0,032$)) и АЛТ ($r = 0,370$, $p = 0,019$; рис. 10). При АБП получена отрицательная корреляционная связь между соматизацией и такими маркерами воспаления, как лейкоциты ($r = -0,318$, $p = 0,046$), СРБ ($r = 0,366$, $p = 0,020$), АСТ ($r = -0,366$, $p < 0,001$) и ГГТ ($p = 0,001$; рис. 11).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что соматизация статистически недостоверно чаще наблюдается у пациентов с НАЖБП, ассоциируется и положительно коррелирует с такими маркерами воспаления, как лейкоциты и АЛТ. У пациентов с АБП соматизация встречается приблизительно у 1/4 части пациентов и ассоциируется с основными маркерами воспаления (лейкоциты, СРБ, АСТ и ГГТ), но при этом соматизация и маркеры воспаления коррелируют отрицательно.

Усталость

Все пациенты, включенные в исследование, жаловались на усталость. Для объективной оценки усталости использовалась шкала D-FIS. Медиана по шкале D-FIS составила 10 баллов для всех включенных в исследование пациентов (МКИ

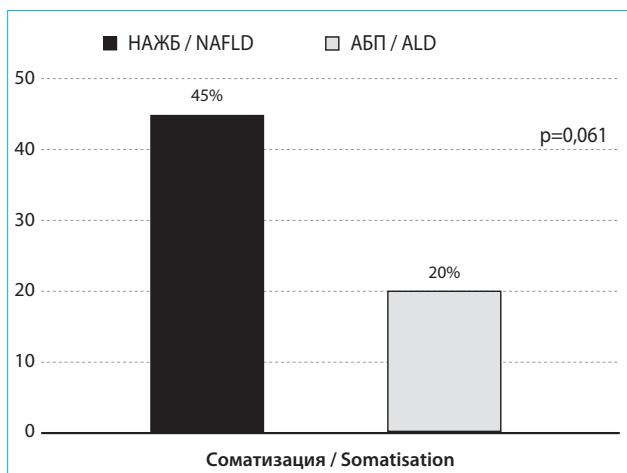
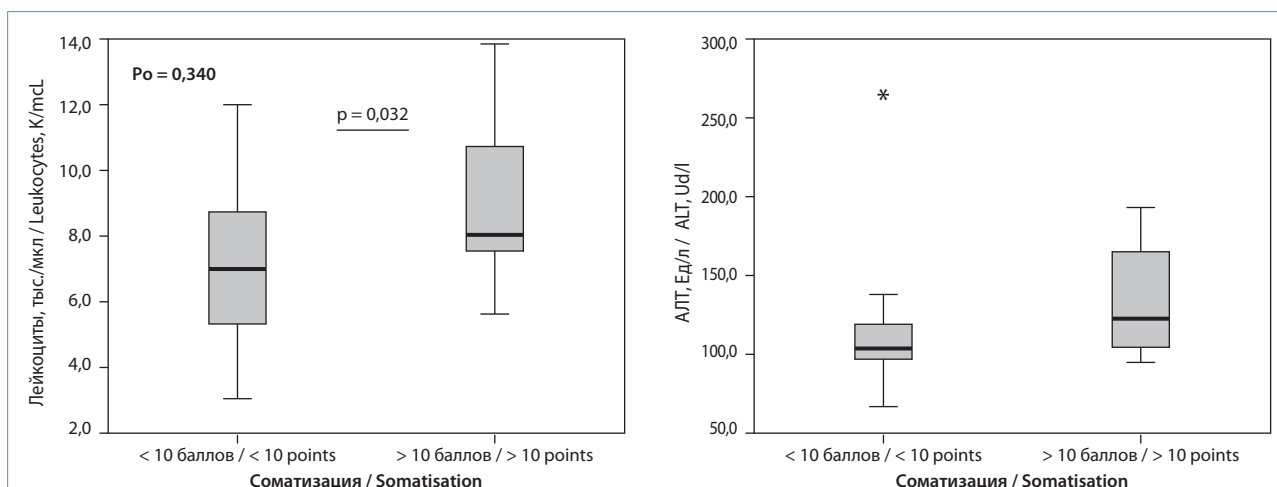


Рис. 9. Соматизация у пациентов с НАЖБ и АБП

Fig. 9. Somatisation in patients with NAFLD and ALD



Примечание. Верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют 75-му и 25-му квартилю соответственно; длина столбика — межквартильный интервал; горизонтальная линия столбика — медиана; планки погрешности — минимальные и максимальные значения.

Note. The upper and lower boundaries of the columns correspond to the 75th and 25th quartiles, respectively; length of the column is the interquartile interval; the horizontal line of the column is the median; the error bars are the minimum and maximum values.

Рис. 10. Корреляция между уровнем лейкоцитов, АЛТ у пациентов с НАЖБ в зависимости от соматизации

Fig. 10. Correlation between the levels of leukocytes and ALT in patients with NAFLD, depending on somatisation

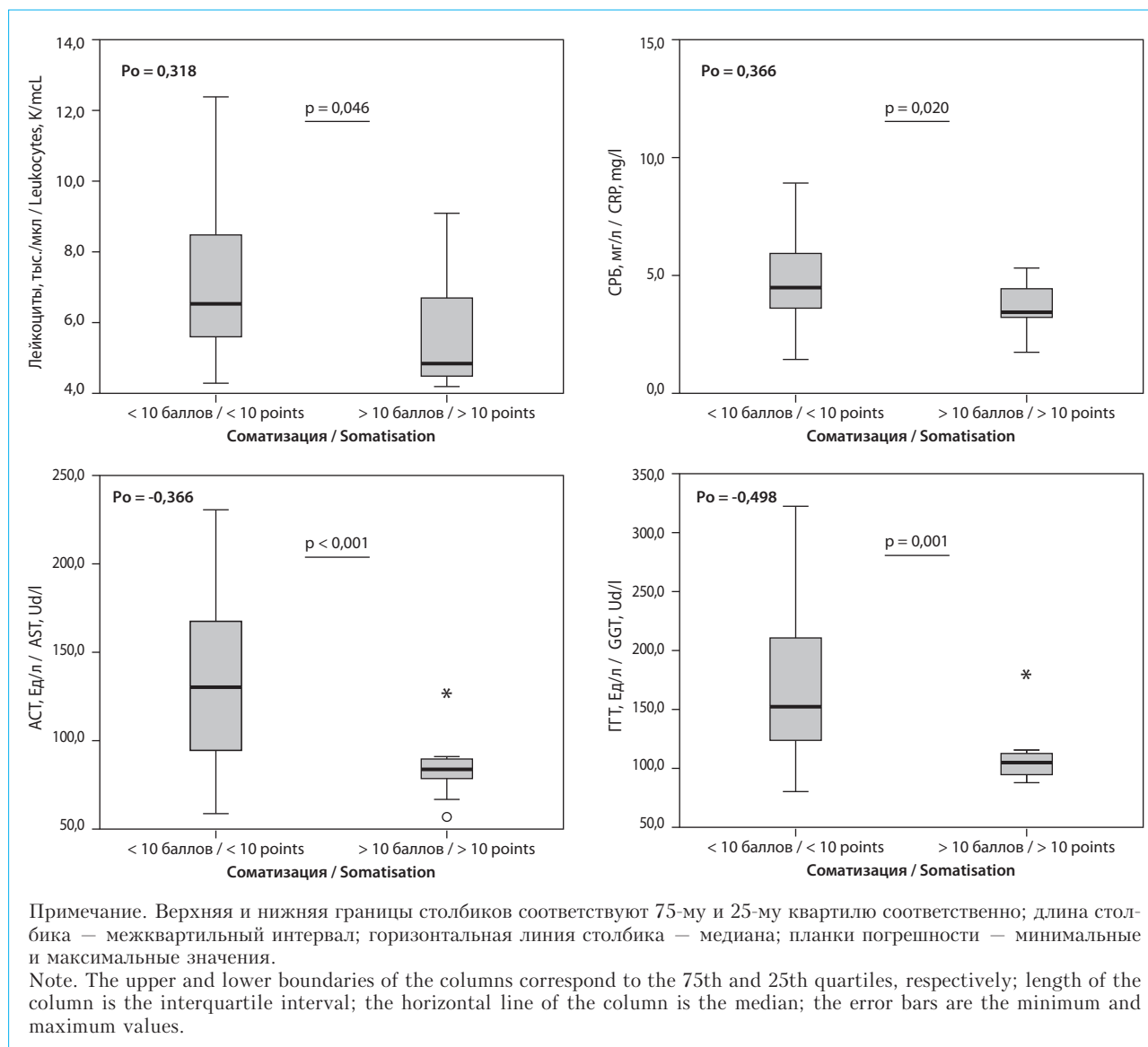


Рис. 11. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СРБ, АСТ, ГГТ у пациентов с АБП в зависимости от соматизации

Fig. 11. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP, AST and GGT in patients with ALD, depending on somatization

6–11 баллов). Достоверных отличий степени выраженности усталости по шкале D-FIS среди пациентов с НАЖБП и АБП не наблюдалось: медианы составили 11 баллов (МКИ 6–13) и 8 баллов (МКИ 7–15) соответственно, $p = 0,721$ критерий χ^2 .

Положительная корреляция между шкалой D-FIS и маркерами воспаления (уровнем лейкоцитов ($r = 0,541$, $p < 0,001$), СРБ ($r = -0,641$, $p < 0,001$) и АСТ ($r = 0,409$, $p = 0,009$)) была выявлена только у пациентов с АБП.

При исследовании корреляции использованных в исследовании шкал между собой у всех включенных в исследование пациентов ($n = 80$) выявлены следующие статистически значимые ($p < 0,05$) закономерности: положительная корреляционная

связь между усталостью с одной стороны и дистрессом, депрессией, тревогой с другой стороны; между дистрессом и депрессией, тревогой; между депрессией и тревогой; между дистрессом и соматизацией (табл. 3).

У пациентов с НАЖБП обнаружена положительная корреляционная связь между дистрессом и депрессией, тревогой, соматизацией; между депрессией и соматизацией; между тревогой и соматизацией (табл. 4). У пациентов с АБП выявлена положительная корреляционная связь между усталостью и дистрессом, усталостью и депрессией, усталостью и тревогой, дистрессом и депрессией, дистрессом и тревогой, депрессией и тревогой (табл. 5).

Таблица 3. Корреляции между шкалами D-FIS и 4DSQ у всех пациентов ($n = 80$)Table 3. Correlation between the D-FIS and 4DSQ scales in all patients ($n = 80$)

Шкалы Scales	D-FIS	Дистресс Distress	Депрессия Depression	Тревога Anxiety	Соматизация Somatisation
D-FIS	1,0	0,404*	0,264*	0,323*	0,007
Дистресс Distress	0,404*	1,0	0,599*	0,373*	0,262*
Депрессия Depression	0,264*	0,599*	1,0	0,326*	0,151
Тревога Anxiety	0,323*	0,373*	0,326*	1,0	0,065
Соматизация Somatisation	0,007*	0,262*	0,151	0,065	1,0

* Статистически значимая корреляция ($p < 0,05$).* Statistically significant correlation ($p < 0.05$).Таблица 4. Корреляции между шкалами D-FIS и 4DSQ у пациентов с НАЖБ ($n = 40$)Table 4. Correlation between the D-FIS and 4DSQ scales in patients with NAFLD ($n = 40$)

Шкалы Scales	D-FIS	Дистресс Distress	Депрессия Depression	Тревога Anxiety	Соматизация Somatisation
D-FIS	1,0	0,193	-0,057	0,203	0,164
Дистресс Distress	0,193	1,0	0,416*	0,652*	0,489*
Депрессия Depression	-0,057*	0,416*	1,0	0,289	0,372*
Тревога Anxiety	0,203	0,652*	0,289	1,0	0,468*
Соматизация Somatisation	0,164	0,489*	0,372*	0,468*	1,0

* Статистически значимая корреляция ($p < 0,05$).* Statistically significant correlation ($p < 0.05$).Таблица 5. Корреляции между шкалами D-FIS и 4DSQ у пациентов с АБП ($n = 40$)Table 5. Correlation between the D-FIS and 4DSQ scales in patients with ALD ($n = 40$)

Шкалы Scales	D-FIS	Дистресс Distress	Депрессия Depression	Тревога Anxiety	Соматизация Somatisation
D-FIS	1,0	0,570*	0,563*	0,535*	-0,106
Дистресс Distress	0,570*	1,0	0,801*	0,653*	-0,054
Депрессия Depression	0,563*	0,801*	1,0	0,574*	-0,065
Тревога Anxiety	0,535*	0,653*	0,574*	1,0	-0,223
Соматизация Somatisation	-0,106	-0,054	-0,065	-0,223	1,0

* Статистически значимая корреляция ($p < 0,05$).* Statistically significant correlation ($p < 0.05$).

Психологический портрет пациента — участника наблюдательной программы

Анализ результатов тестирования участников наблюдательной программы с помощью шкал D-FIS и 4DSQ дает возможность охарактеризовать их психоэмоциональный статус. Все пациенты испытывают субъективное чувство страдания, что выражается в формировании астенического синдрома. Все ощущают усталость, которая в среднем выражена умеренно: медиана составляет 10 баллов, при этом нет достоверных различий по ощущению усталости между пациентами с НАЖБП и АБП.

Психоэмоциональный портрет пациента с НАЖБП согласно проведенному анализу можно описать следующим образом: все пациенты ощущают умеренно выраженную усталость (медиана 11 баллов), 3/4 пациентов (82,5 %) отмечает клинически значимый дистресс (>10 баллов). Дистресс положительно коррелирует с маркерами воспаления, что дает основания предполагать, что в его происхождение вносит вклад органическая составляющая заболевания. Половина пациентов страдает от клинически значимой депрессии (>2 баллов), 1/3 — от клинически значимой тревоги. При этом ни депрессия, ни тревога клинически значимо не коррелируют с маркерами системного воспаления. Половина пациентов (45 %) страдает от соматизации, которая коррелирует с такими маркерами воспаления, как уровень лейкоцитов и АЛТ. Все это вносит свой вклад в развитие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП, который имеет сложную природу и требует воздействия на его две составляющие: органическую и психоэмоциональную. Положительная корреляционная связь между дистрессом и депрессией, тревогой, соматизацией; между депрессией и соматизацией; между тревогой и соматизацией дает основания врачу тщательно изучать психоэмоциональные особенности таких пациентов, которые, несомненно, требуют коррекции.

Все пациенты с АБП испытывают умеренно выраженную усталость (медиана 8 баллов), которая статистически значимо не коррелирует с маркерами воспаления. Только 1/3 страдает от клинически значимого дистресса (30 %) и тревоги (30 %), у них выявлена положительная корреляционная связь с маркерами воспаления. Половина пациентов имеет умеренно выраженную депрессию (>2 баллов), которая, в отличие от пациентов с НАЖБП, статистически значимо коррелирует с маркерами воспаления. Соматизация встречается только у 1/4 части пациентов с АБП и отрицательно коррелирует с маркерами воспаления.

Таким образом, у пациентов с АБП психоэмоциональные нарушения в виде ощущения усталости, дистресса, депрессии и тревоги положительно коррелируют с маркерами воспаления, что дает основание предполагать, что органическая составляющая астенического синдрома у них имеет большее значение, чем психоэмоциональная. Соматизация

(уход в болезнь) у пациентов с АБП по результатам проведенного анализа относится к категории психоэмоционального расстройства и не связана с воспалительным процессом вследствие повреждения печени. При этом выявлена положительная корреляционная связь между усталостью и дистрессом, усталостью и депрессией, усталостью и тревогой, дистрессом и депрессией, дистрессом и тревогой, депрессией и тревогой. Все эти феномены коррелируют, как было указано выше, с маркерами воспаления, в отличие от соматизации, которая в данной части анализа также не показала своей самостоятельной роли. Описанные отклонения в психоэмоциональном статусе пациентов с АБП и их связь с воспалительным процессом необходимо учитывать в клинической практике.

Эффективность препарата «Максар»

Максар назначался пациентам в условиях клинической практики согласно инструкции в дозе 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 12 недель. Эффективность препарата оценивалась по динамике лабораторных показателей — маркеров воспаления согласно протоколу наблюдательной программы и по изменениям в их психоэмоциональном статусе, который оценивался посредством тестирования с применением вопросников D-FIS и 4DSQ. Результаты представлены в табл. 6 и 7.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне применения Максара у всех включенных в исследование пациентов ($n = 80$) статистически значимо снизились лабораторные показатели — маркеры воспаления и уменьшилось субъективное ощущение страдания, что выражается в уменьшении усталости, дистресса, депрессии, тревоги и соматизации. Аналогичные закономерности получены при анализе группы пациентов с НАЖБП (табл. 8 и 9, рис. 12) и АБП (табл. 10 и 11, рис. 13).

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что Максар приводит к достоверному уменьшению маркеров воспаления (лейкоциты, СОЭ, СРБ, сывороточные трансаминазы) у включенных в программу пациентов как с НАЖБП, так и с АБП, и улучшает их общее самочувствие (приводит к уменьшению усталости, дистресса, депрессии, тревоги и соматизации). Поскольку выявлена статистически значимая связь описанных психоэмоциональных нарушений, которые можно объединить понятием астенического синдрома, с маркерами воспаления, то рационально предположить, что действие Максара частично опосредовано через противовоспалительный эффект.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе нет данных о систематизированном описании психоэмоционального состояния пациентов с НАЖБП и АБП с применением опросни-

Таблица 6. Динамика лабораторных показателей на фоне 12-недельного курса Максара

Table 6. Dynamics of laboratory indicators during a 12-week course of MAXAR

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Лейкоциты, М (МКИ) Leukocytes, M (IQR)	7,1 (5,6–8,7)	5,9 (5,1–7,1)	0,001*
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, M (IQR)	11 (9–14)	8 (4–11)	<0,001*
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, M (IQR)	4,4 (3,5–5,4)	3,3 (2,3–4,1)	<0,001*
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, M (IQR)	66,5 (43,2–105)	33 (28–37)	<0,001*
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, M (IQR)	80,5 (64–109)	33 (28–43)	<0,001*
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, M (IQR)	117,5 (89–156,7)	87 (48–112)	<0,001*
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, M (IQR)	108 (91–134,6)	117 (88–199)	0,022*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 7. Динамика баллов по шкалам D-FIS и 4DSQ на фоне приема Максара

Table 7. The dynamics of scores according to the D-FIS and 4DSQ scales under MAXAR treatment

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
D-FIS, М (МКИ) D-FIS, M (IQR)	10 (6–14)	5 (3–7)	<0,001*
Дистресс, М (МКИ) Distress, M (IQR)	12 (8–18)	6 (4–9)	<0,001*
Депрессия, М (МКИ) Depression, M (IQR)	2 (1–4)	1 (0–2)	<0,001*
Тревога, М (МКИ) Anxiety, M (IQR)	6 (4–9)	4 (2–6)	<0,001*
Соматизация, М (МКИ) Somatisation, M (IQR)	8 (6–12)	7 (5–10)	0,010*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 8. Динамика лабораторных показателей пациентов с НАЖБ ($n = 40$) на фоне приема МаксараTable 8. Dynamics of laboratory indicators in patients with NAFLD ($n = 40$) under MAXAR treatment

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Лейкоциты, М (МКИ) Leukocytes, M (IQR)	7,6 (6,6–9,6)	6,5 (5,2–7,7)	0,003*
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, M (IQR)	10 (6–12)	7 (2–9)	<0,001*
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, M (IQR)	4,4 (3,7–5,5)	3,8 (2,2–4,1)	0,001*
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, M (IQR)	105 (98–132)	33 (27–39)	<0,001*

Продолжение таблицы 8

АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Uд/л, М (IQR)	64,5 (56–77)	31 (26–36)	<0,001*
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Uд/л, М (IQR)	100 (61–132)	50 (40–106)	<0,001*
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Uд/л, М (IQR)	106 (91–136)	89 (69–111)	0,022*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 9. Динамика баллов по шкалам D-FIS и 4DSQ на фоне приема Максара (НАЖБ = 40)
Table 9. Dynamics of scores according to the D-FIS and 4DSQ scales under MAXAR treatment (NAFLD=40)

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Дистресс, М (МКИ) Distress, М (IQR)	18 (13,5–20)	9 (6–9)	<0,001*
Депрессия, М (МКИ) Depression, М (IQR)	4 (3–8)	1 (0–2)	<0,001*
Тревога, М (МКИ) Anxiety, М (IQR)	10 (9–12,5)	6 (1–6)	0,007*
Соматизация, М (МКИ) Somatisation, М (IQR)	12 (12–16)	6 (5–9)	<0,001*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

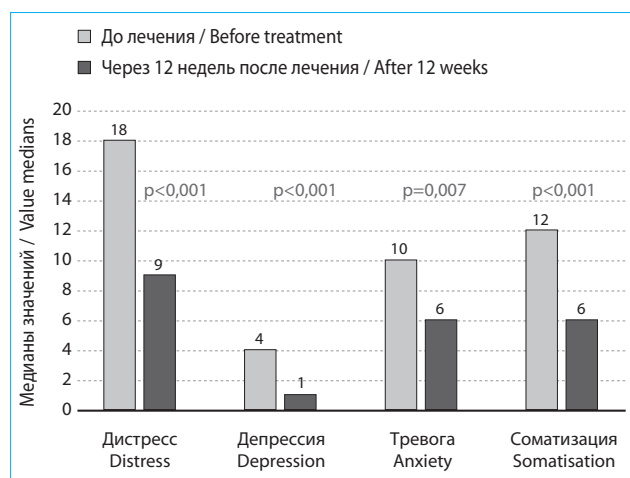


Рис. 12. Динамика баллов по шкале 4DSQ на фоне приема Максара у пациентов с НАЖБП (n = 40)

Fig. 12. The dynamics of scores according to the 4DSQ scale under MAXAR treatment in patients with NAFLD (n = 40)

ка 4DSQ. Преимущество опросника заключается в самой его истории. Четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ) был разработан группой голландских ученых для разграничения неспецифического общего дистресса от депрессии, тревоги и соматизации и апробирован в условиях первичного звена здравоохранения [10]. Опросник состоит из 50 пунктов,

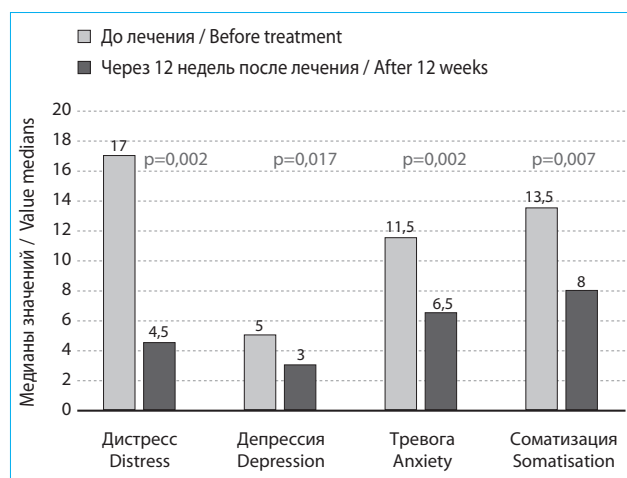


Рис. 13. Динамика баллов по шкалам 4DSQ на фоне приема Максара (АБП = 40)

Fig. 13. Dynamics of scores according to the 4DSQ scale under MAXAR treatment (ALD=40)

позволяющих оценивать выраженность симптомов в течение последних 7 дней по четырем доменам: дистресс, депрессия, тревога и соматизация. Для этого разработаны специальные шкалы (см. Приложение 2). Заполнение опросника требует 10 минут. Русскоязычная версия была валидизирована согласно существующим стандартам [7]. Данный опросник успешно используется в повседневной

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей пациентов с АБП ($n = 40$) на фоне приема Максара**Table 10.** Dynamics of laboratory indicators in patients with ALD ($n = 40$) under MAXAR treatment

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Лейкоциты, М (МКИ) Leukocytes, М (IQR)	6,5 (5,1–8,3)	5,6 (5–6,7)	0,065*
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, М (IQR)	12 (9–16)	10 (5–12)	<0,001*
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, М (IQR)	4,3 (3,4–5,2)	3,2 (2,7–4,2)	<0,001*
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, М (IQR)	43,5 (35–48)	43 (35–48)	<0,001*
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, М (IQR)	109 (85–145)	36 (32–44)	<0,001*
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, М (IQR)	129 (106–179)	94 (80–120)	<0,001*
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, М (IQR)	110 (88–131)	198 (165–226)	<0,001*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 11. Эффективность применения препарата Максар у пациентов с АБП и клинически выраженными дистрессом (>10 баллов), депрессией (>2 баллов), тревогой (>8 баллов) и соматизацией (>10 баллов)**Table 11.** Efficacy of MAXAR in patients with ALD and a clinically pronounced distress (> 10 points), depression (> 2 points), anxiety (> 8 points) and somatisation (> 10 points)

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Дистресс, М (МКИ) Distress, М (IQR)	17 (12–22)	4,5 (4–7)	0,002*
Депрессия, М (МКИ) Depression, М (IQR)	5 (4–6,5)	3 (2,5–4)	0,017*
Тревога, М (МКИ) Anxiety, М (IQR)	11,5 (10–13)	6,5 (5–10)	0,002*
Соматизация, М (МКИ) Somatisation, М (IQR)	13,5 (12–16)	8 (7–11)	0,007*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

клинической практике и дает врачу любой специальности возможность провести скрининг психоэмоциональных нарушений у своих пациентов. Этот аспект хорошо освещен у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), что легло в основу разработки специальных подходов для их ведения [11]. Пример с СРК хорошо демонстрирует тот факт, что психоэмоциональные нарушения могут влиять на качество жизни пациентов и эффективность лечения основного заболевания. Опыт применения скринингового вопросника 4DSQ российскими коллегами [7] показал, что приблизительно каждый пятый пациент (18,2 %) нуждается в направлении к психиатру, демонстрируя таким

образом необходимость в мультидисциплинарном подходе к соматическому больному.

Различные психоэмоциональные отклонения изучались у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП. В 2016 г. был опубликован систематический обзор В. Масавеи и соавт. [12], в котором оценивались эмоциональная, когнитивная и поведенческая сферы у пациентов с НАЖБП. В обзор были включены исследования на английском языке, представленные в международных базах цитирования за период с 2005 по 2015 г. Выявлено, что чаще всего у пациентов с НАЖБП встречаются депрессия и тревога, которые негативно влияют на процесс снижения веса тела и контроль над достигнутым

результатом, что необходимо для эффективного лечения НАЖБП. Аналогичные аспекты дискутируются в других работах, где констатируются часто встречающиеся расстройства поведения и психики у пациентов с ожирением (компульсивная еда, депрессия, тревога и т. д.), негативно сказывающиеся на результатах лечения НАЖБП. Существует и другой аспект проблемы — применение психотропных препаратов у данной категории пациентов, когда неалкогольный стеатогепатит вносит свой вклад в их фармакокинетику, а также возникает проблема гепатотоксичности [13]. Усталость у пациентов с НАЖБП дискутируется в ряде работ, она отрицательно влияет на качество жизни пациентов и не всегда коррелирует с воспалительной активностью заболевания [14]. Депрессия демонстрирует прямую корреляционную связь с такими факторами, как женский пол и злоупотребление алкоголем [15]. Помимо депрессии у пациентов с АБП описаны разнообразные отклонения в психическом статусе, такие как тревога, аффективные расстройства и шизофрения [9].

Небольшое количество исследований касается аспекта связи между психоэмоциональными нарушениями при НАЖБП и АБП и собственно поражением печени. В исследовании W. Томепо и соавт. [16] проанализирован вклад больших депрессивных расстройств в течение и ответ на лечение у 258 пациентов с гистологически доказанной НАЖБП, период наблюдения составил 48 недель. Среди них депрессия была диагностирована у 32 пациентов (12,5 %). Именно у этих пациентов были более высокими значения АЛТ, АСТ, ГГТП и ферритина, более тяжелые гистологические признаки стеатоза печени и активности гепатита в сравнении с теми, у кого депрессии не было. Эти пациенты хуже отвечали на стандартную терапию НАЖБП (в основном — модификацию образа жизни). Исследователи делают заключение о том, что пациенты с НАЖБП и большими депрессивными расстройствами имеют более тяжелое (лабораторно и гистологически доказанное) повреждение печени и резистентны к стандартной терапии. Соответственно, необходимы дальнейшие действия для адаптации таких пациентов к эффективным программам лечения заболеваний печени. В работе C Elliot и соавт. [17] показано, что у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП наблюдаются продолжительные по времени (период наблюдения в исследовании составил 3 года) трудности в выполнении повседневных обязанностей, наблюдается корреляция когнитивных нарушений с уровнями альбумина и билирубина.

80 пациентов — участников наблюдательной программы МАХАР (40 пациентов — с НАЖБП, 40 пациентов — с АБП, все — с компенсированной функцией печени) были подробно обследованы согласно разработанному дизайну. Помимо исследования их лабораторных показателей — маркеров

воспалительного процесса в печени им было предложено пройти тестирование для объективизации их психоэмоционального статуса. Для этого они заполняли шкалу оценки усталости (D-FIS) и четырехмерную шкалу оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ). Подобных работ в литературе не встречается. В результате выполненной наблюдательной программы получены интересные данные, которые позволили создать психоэмоциональный портрет пациента с НАЖБП и АБП. Согласно вопроснику 4DSQ дистресс коррелирует с уровнем лабораторных показателей — маркеров воспаления у всех участников. Для депрессии и тревоги при НАЖБП такой корреляции не выявлено. Напротив, при АБП все психоэмоциональные нарушения положительно коррелируют с маркерами воспаления, кроме соматизации. Наши данные согласуются с данными литературы, где изучалась связь депрессии и усталости с нарушением с функционального состояния печени [16, 17]. В итоге можно сделать вывод о том, что астенический синдром у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП имеет сложное происхождение и связан как с воспалительным процессом в печени, так и с психоэмоциональными нарушениями. Это сделало рациональным изучение эффективности природного антиоксидантного препарата Максар в лечении данной популяции. Можно предположить, что Максар уменьшает астенический синдром за счет его антиоксидантного/противовоспалительного эффекта, преимущественно оказывая влияние на его соматическую составляющую. Профиль безопасности препарата Максар хороший, клинически значимых побочных явлений не зарегистрировано.

К ограничениям данной работы следует отнести отсутствие гистологического подтверждения диагноза, что не дает возможности без погрешностей выделить пациентов с неалкогольным стеатогепатитом из общей группы пациентов с НАЖБП. Практической необходимости в гистологической верификации АБП, за исключением определения степени выраженности фиброза, не было. С учетом данных ограничений из общей популяции пациентов — участников программы были выделены те, кто имел клинико-инструментальные признаки портальной гипертензии, то есть цирроза печени (16 %).

В заключение следует отметить, что пациенты с НАЖБП и АБП часто испытывают различные компоненты астенического синдрома (дистресс, депрессию, тревогу, соматизацию, усталость). Назначение препарата Максар сопровождается снижением лабораторных показателей воспаления и положительно влияет на составляющие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и АБП. На фоне применения препарата возникновения клинически значимых побочных эффектов не зафиксировано.

Литература / References

1. *Kotova A., Maevskaya M., Ivashkin V.* Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2014;2(5):99–102.
2. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2015;25(6):31–41 [*Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2015;25(6):31–41 (In Rus.)].
3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(2):24–42 [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Bueverov A.O., et al.* Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(2):24–42 (In Rus.)].
4. The management of non-alcoholic fatty liver disease, EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines, ILC 2016, Barcelona, Spain. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/the-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-easl-easdeaso-clinical-practice-guidelines>.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Максар® P N003294/01 от 27.10.2016 [Instruction for the medical use of the Maxar® preparation P N003294 / 01 dt. 27.10.2016 (In Rus.)].
6. *Fisk J.D., Doble S.E.* Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res*. 2002;11(3):263–72.
7. *Яхно Н.Н., Смелевич А.Б., Терлуин Б., Рейхарт Д.В., Захарова Е.К., Андриященко А.В., Парфенов В.А., Замерград М.В., Арнаутков В.С.* Первичный скрининг пациентов, страдающих автономными (вегетативными) расстройствами в условиях повседневной амбулаторной неврологической практики РФ (СТАРТ 1): применение русскоязычной версии четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (The Four Dimensional Symptoms Questionnaire). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;12:112–22 [*Yakhno N.N., Smulevich A.B., Terluin B., Reikhardt D.V., Zakharova E.K., Andryushchenko A.V., Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Arnautov V.S.* Primary screening of patients suffering from autonomic (vegetative) disorders in the context of everyday outpatient neurological practice in the Russian Federation (START 1): application of the Russian-language version of the 4DSQ (4 FourQ Symptoms Questionnaire). *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;12:112–22 (In Rus.)].
8. *Ивашкин В.Т. (ред.).* Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Издательский дом «М-Вести», 2002 [*Ivashkin V.T. (ed.).* Diseases of the liver and bile ducts. A guide for doctors. 2nd ed. M.: Publishing house “M-Vesti”, 2002 (In Rus.)].
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. <http://www.easl.eu/medias/cpg/Alcoholic-LiverDisease/2018/English-report.pdf>.
10. *Terluin B., van Marwijk H.W., Adèr H.J., de Vet H.C., Penninx B.W., Hermens M.L., van Boeijen C.A., van Balkom A.J., van der Klink J.J., Stalman W.A.* The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. *BMC Psychiatry*. 2006;6:34.
11. *Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т.* Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22 [*Morozova M.A., Rupchev G.E., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Maevskaya M.V., Poluektova Ye.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T.* Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017;27(1):12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22 (In Rus.)].
12. *Macavei B., Baban A., Dumitrascu D.L.* Psychological factors associated with NAFLD/NASH: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(24):5081–97.
13. *Stewart K.E., Levenson J.L.* Psychological and Psychiatric Aspects of Treatment of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2012;16(3):615–29.
14. *Newton J.L., Jones D.E., Henderson E., Kane L., Wilton K., Burt A.D., Day C.P.* Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57(6):807–13.
15. *Weinstein A.A., Kallman Price J., Stepanova M., Poms L.W., Fang Y., Moon J., Nader F., Younossi Z.M.* Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics*. 2011;52(2):127–32.
16. *Tomeno W., Kawashima K., Yoneda M., Saito S., Ogawa Y., Honda Y., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(6):1009–14.
17. *Elliot C., Frith J., Day C.P., Jones D.E., Newton J.L.* Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2383–91.

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0002-6815-6015.

Луньков Валерий Дмитриевич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vdlunkov@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Крыжановский Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук». Контактная информация: priemmodvoran@mail.ru; 690092, г. Владивосток, ул. Кирова, д. 95.

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «МЦ «Лотос», заместитель главного врача ООО «МЦ «Лотос», доцент кафедры факультетской терапии ЮУГМУ. Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru; 454006, г. Челябинск, ул. Труда, д. 118-6.

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: chpavlov@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: margmorozova@gmail.com; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Information about the authors

Marina V. Mayevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Expert-Gastroenterologist of the RF Ministry of Healthcare. ORCID: 0000-0002-6815-6015.

Valery D. Lunkov — Post-graduate researcher, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: vdlunkov@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Sergey P. Kryzhanovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Physician, Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: priemmodvoran@mail.ru; 690092, Vladivostok, Kirova str., 95.

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sci. (Med.), Head of the *Lotos* Centre for Gastroenterology and Hepatology, Deputy Chief Physician of the *Lotos* Centre for Gastroenterology and Hepatology; Ass. Prof., Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: irina_pirogova@inbox.ru; 454006, Chelyabinsk, Truda str., 118-B.

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: chpavlov@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, building 1.

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Center. Contact information: beniashvilia@yandex.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Center. Contact information: margmorozova@gmail.com; 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

Поступила: 05.07.2018

Received: 05.07.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Особенности состояния сосудистого эндотелия у лиц с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника

О.В. Хлынова, Е.А. Степина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Российская Федерация

Цель: оценить особенности состояния сосудистого эндотелия у пациентов с тяжелыми, распространенными и осложненными формами язвенного колита и болезни Крона.

Материалы и методы. В исследование включены 65 пациентов с ЯК ($n = 45$) и БК ($n = 20$) в фазе обострения, а также с впервые выявленными формами заболевания. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции исследовали уровень васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФР) в сыворотке крови и количество десквамированных эндотелиоцитов плазмы (ДЭЦ).

Результаты. Показатели дисфункции сосудистого эндотелия были значимо выше у лиц с тяжелыми, распространенными формами ВЗК. Установлена достоверная взаимосвязь между показателями ЭД и степенью тяжести, локализацией патологического процесса, внекишечными проявлениями и осложнениями заболевания. В работе также определена зависимость показателей дисфункции эндотелия от эндоскопической активности ЯК. Выявлена положительная корреляция уровня ВЭФР и ДЭЦ с маркерами системного воспаления (СОЭ, СРБ и фибриногеном).

Выводы. У пациентов с ВЗК выявлена дисфункция эндотелия, которая выражается в повышении уровня ВЭФР и количества ДЭЦ. Показатели эндотелиальной дисфункции находятся в прямой зависимости от сывороточных маркеров системного воспаления. Величины ВЭФР и ДЭЦ могут выступать в качестве критерия степени активности ВЗК, а также в качестве предикторов тяжелого осложненного течения заболевания.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, язвенный колит, болезнь Крона, васкуло-эндотелиальный фактор роста, десквамированные эндотелиоциты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хлынова О.В., Степина Е.А. Особенности состояния сосудистого эндотелия у лиц с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-98-104>

Specific Features of Vascular Endothelium in Patients with Severe Forms of Inflammatory Bowel Diseases

Olga V. Khlynova, Ekaterina A. Stepina

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Aim. In this work, we set out to assess the specific features of vascular endothelium in patients suffering from severe (pan-ulcerative) and complicated forms of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Materials and methods. The research sample consisted in 65 patients with UC ($n = 45$) and CD ($n = 20$), who were either in the acute phase or had been diagnosed with such conditions for the first time. For assessing endothelial dysfunction (ED), we used such markers as levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood serum and the number of plasma desquamated endotheliocytes (DEC).

Results. The indicators of vascular endothelial dysfunction are shown to be significantly higher in patients with severe, pan-ulcerative forms of inflammatory bowel diseases (IBD). A statistically significant relationship has been established between ED indicators and the severity and localisation of the pathological process, the extra-intestinal manifestations and complications of the disease. A dependence of the endothelial dysfunction indicators on the UC endoscopic activity has been determined. A positive correlation between the levels of VEGF and DEC and the markers of systemic inflammation (ESR, CRP and fibrinogen) has been revealed.

Conclusion. It is determined that, in IBD patients, endothelium dysfunction is manifested in an increase in the VEGF and DEC levels. The indicators of endothelial dysfunction are shown to be directly correlated with the serum markers of systemic inflammation. Therefore, VEGF and DEC values can be used not only as criteria for assessing the intensity of IBD, but also as predictors of a complicated disease course.

Keywords: endothelial dysfunction, ulcerative colitis, Crohn's disease, vascular endothelial growth factor, desquamated endothelialocytes

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Khlynova O.V., Stepina E.A. Specific Features of Vascular Endothelium in Patients with Severe Forms of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-98-104>

В настоящее время воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой наиболее сложную и до конца не решенную проблему современной гастроэнтерологии. Актуальность углубленного изучения различных фенотипов ВЗК определяется неуклонным ростом заболеваемости среди лиц молодой, трудоспособной популяции. Так, средний возраст заболевших составляет 20–35 лет [1, 2]. Согласно данным последних эпидемиологических исследований в России распространенность язвенного колита (ЯК) составляет 20,4 на 100 тыс. населения, а болезни Крона (БК) 3,7 на 100 тыс. населения [3]. При этом авторы отмечают, что особенностью течения ВЗК в различных регионах нашей страны является преобладание тяжелых, осложненных форм заболевания с определенной частотой летальных исходов, что обусловлено, прежде всего, поздней диагностикой патологического процесса [4, 5].

На сегодняшний день нет единого мнения об этиологии и патогенезе ВЗК, несмотря на многолетнюю историю изучения данного вопроса [6]. В качестве патогенетической основы ЯК и БК рассматривается сочетание иммунных нарушений с дисбалансом цитокиновой регуляции, которые в конечном итоге приводят к активации провоспалительных цитокинов, макрофагов и запуску аутоиммунных механизмов [7, 8]. Особое значение придают влиянию наследственной предрасположенности, внешних факторов окружающей среды, а также состоянию кишечной микробиоты [9, 10]. Кроме того, известно, что развитие ЯК и БК сопряжено с формированием дисфункции эндотелия. Так, одним из механизмов развития ВЗК является ишемическое повреждение кишечной стенки в результате снижения перфузии сосудов, дисбаланса в свертывающей системе крови с формированием микротромбозов. Процесс ангиогенеза, который запускается вслед за гипоксическим повреждением сосудов, приобретает патологический характер и приводит к нарушению эндотелиального слоя [11, 12]. В отдельных исследованиях доказано, что наиболее мощным фактором роста сосудов, рост концентрации которого в плазме свидетельствует о повреждении сосудистой стенки, является васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФР). Повышение его концентрации в сыворотке крови сопря-

жено с развитием тяжелых, осложненных форм заболеваний [13, 14]. Вместе с тем в литературе имеются немногочисленные, а порой и противоречивые данные о роли ВЭФР при ВЗК.

В настоящее время доказано, что повреждение эндотелиального слоя сопровождается повышением уровня десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) плазмы. Степень повышения данного показателя, как и ВЭФР, отражает тяжесть повреждения эндотелия. Многие авторы в своих работах отмечают значимость ДЭЦ в развитии диффузных заболеваниях печени, перитонита, острой церебральной ишемии, осложненной беременности и др. [15–18]. Однако в существующих на сегодняшний день публикациях не найдено данных о роли ДЭЦ в развитии и прогрессировании ЯК и БК. Все вышесказанное послужило основой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить особенности состояния сосудистого эндотелия у пациентов с тяжелыми, распространенными и осложненными формами ЯК и БК.

Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2014 по 2016 г. в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» и представляет простое открытое выборочное одномоментное исследование. Получено разрешение локального этического комитета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека (протокол № 3 от 25 марта 2014 года). Каждый участник исследования (65 человек) дал добровольное информированное согласие.

Обследовано 65 больных с ВЗК. Первую группу составили 45 пациентов с ЯК, из них 27 (60 %) мужчин и 18 (40 %) женщин, средний возраст $36,76 \pm 10,84$ года. Во вторую группу было включено 20 пациентов с БК, среди которых было 10 (50 %) мужчин и 10 (50 %) женщин, их средний возраст составил $35,63 \pm 11,25$ года.

В исследование включались пациенты с впервые выявленными формами заболевания, а также с ранее установленным диагнозом ЯК и БК в фазе

обострения. Критериями исключения из исследования были: заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией: гипертоническая болезнь, распространенный атеросклероз, острый инфаркт миокарда, нарушение функции почек, сахарный диабет; патология свертывающей системы крови (болезнь фон Виллебранда, гемофилия, синдром Бернара — Сулье); тяжелая сопутствующая патология (гепатит, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, хроническая болезнь почек, миокардит, тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность), сепсис, ВИЧ-инфекция); прием пациентами препаратов, способных влиять на показатели эндотелиальной дисфункции (антиагреганты, НПВП, статины, ингибиторы АПФ); беременность; ВЗК в стадии ремиссии.

Диагноз ВЗК был установлен согласно рекомендации Российской группы по изучению ЯК и БК при ассоциации колопроктологов России (2013 г.). Заболевание диагностировалось при наличии у пациента характерных анамнестических, клинико-лабораторных и эндоскопических данных с последующим гистологическим подтверждением. Для оценки протяженности поражения, а также при подозрении на наличие стриктур, свищей проводились рентгенологические методы исследования, а именно ирригография и R-скопия ЖКТ с барием.

Тяжесть атаки БК оценивалась по критериям, предложенным Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России. Для определения активности ЯК был применен индекс Мейо. Эндоскопическую активность ЯК определяли по шкале Schroeder.

Всем пациентам проводили исследование маркеров системного воспаления: определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня СРБ, ФНО-альфа, фибриногена, белковых фракций крови (альфа-1 и альфа-2 глобулинов).

Анализ маркеров дисфункции эндотелия: уровень ВЭФР сыворотки исследовали с применением диагностического набора «Вектор БЕСТ» г. Новосибирск. Принцип метода заключался в использовании моно- и поликлональных антител к ВЭФР человека. Референсные значения изучаемого маркера в сыворотке здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет составляют 10–246 пг/мл, средние значения концентрации — 127 пг/мл; оценка ДЭЦ в плазме крови выполнялась по методу Hladovcs, предложенному в 1978 году. Метод заключался в изоляции эндотелия с тромбоцитами с дальнейшим осаждением тромбоцитов под воздействием аденозиндифосфата [19].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 6.1. Характер распределения данных оценивался по критерию Шапиро — Уилка. Для описания количественных данных применялись такие параметры, как среднее арифметическое (M) и

среднее квадратичное отклонение (σ). Достоверность различий двух независимых выборок определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента (t -критерий). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Взаимосвязь показателей, а также значимость различий между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Группу ЯК составили 45 пациентов, из них 27 (60 %) мужчин и 18 (40 %) женщин, средний возраст $36,76 \pm 10,84$ года. У 7 (15,6 %) обследованных пациентов была установлена тяжелая атака заболевания, у 24 (53,3 %) — средняя и у 14 (31,1 %) — легкая. После проведения фиброколоноскопии у 17 (37,8 %) больных диагностировано тотальное поражение кишечника, у 16 (35,6 %) — левостороннее поражение и у 12 (26,7 %) — дистальное (проктосигмоидит). Системные (внекишечные) проявления заболевания выявлены у 26,7 % человек. 15,6 % пациентов с ЯК имели осложненное течение болезни.

Во вторую группу было включено 20 пациентов с БК, среди которых было 10 (50 %) мужчин и 10 (50 %) женщин, их средний возраст составил $35,63 \pm 11,25$ года. По тяжести атаки у пациентов с БК выявлено следующее распределение: тяжелая атака отмечена у 6 человек (30 %), средняя — у 6 (30 %), легкая — у 8 человек (40 %). В соответствии с локализацией патологического процесса терминальный илеит выявлен у 8 человек (40,0 %), колит — у 7 человек (35,0 %), сочетанное поражение толстой и тонкой кишки (илеocolит) — у 5 человек (25,0 %). Осложненные формы заболевания были диагностированы в 66,7 %, а системные проявления в 33,5 % и более чем в 2 раза превышали аналогичные показатели в группе ЯК.

При оценке уровня показателей дисфункции эндотелия от тяжести атаки заболевания максимальные их величины были характерны именно для тяжелых форм ЯК и БК (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие достоверных взаимосвязей между показателями дисфункции эндотелия и тяжестью процесса. При ЯК выявлены положительные сильные связи тяжести заболевания с уровнем ВЭФР и ДЭЦ ($r = 0,8$, $p = 0,000$ и $r = 0,73$, $p = 0,001$ соответственно), при БК ($r = 0,85$, $p = 0,000$ и $r = 0,80$, $p = 0,000$ соответственно).

В работе установлено, что концентрация ВЭФР и уровень ДЭЦ находились в зависимости от распространенности воспалительного процесса в кишечнике. Так, в группе ЯК ВЭФР был достоверно выше при тотальном поражении кишечника и составил $8,69 \pm 4,77 \times 10^4$ /л против $4,63 \pm 3,20 \times 10^4$ /л ($p = 0,043$) при дистальной локализации (проктит). Уровень ДЭЦ также был значительно выше при распространенном колите ($8,69 \pm 4,77$

Таблица 1. Концентрация ВЭФР и ДЭЦ в зависимости от степени тяжести ЯК и БК ($M \pm \sigma$)
Table 1. Concentration of VEGF and DEC, depending on the UC and CD severity ($M \pm \sigma$)

Тяжесть заболевания Severity of the disease	ВЭФР, пг/мл VEGF, pg/ml	ДЭЦ, $\times 10^4$ /л DEC, $\times 10^4$ /l
Язвенный колит Ulcerative colitis		
Легкая Mild	965,81 $\pm$ 335,18*	1,71 $\pm$ 3,99*
Средней тяжести Moderate	504,02 $\pm$ 121,93*	6,00 $\pm$ 4,18*
Тяжелая Severe	279,91 $\pm$ 75,91*	3,40 $\pm$ 2,01*
Болезнь Крона Crohn's disease		
Легкая Mild	272,95 $\pm$ 132,21*	4,33 $\pm$ 1,63*
Средней тяжести Moderate	141,12 $\pm$ 80,00*	5,00 $\pm$ 2,45*
Тяжелая Severe	950,66 $\pm$ 229,57*	14,84 $\pm$ 11,00*

Примечание/Note. * — различия статистически значимы / the differences are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 2. Концентрация ВЭФР и ДЭЦ в зависимости от протяженности поражения кишечника ($M \pm \sigma$)
Table 2. Concentration of VEGF and DEC, depending on the extent of enteropathy ($M \pm \sigma$)

Протяженность поражения The extent of enteropathy	ВЭФР, пг/мл VEGF, pg/ml	ДЭЦ, $\times 10^4$ /л DEC, $\times 10^4$ /l
Язвенный колит Ulcerative colitis		
Проктит Proctitis	452,44 $\pm$ 200,79*	4,63 $\pm$ 3,20*
Левостороннее поражение Left-sided enteropathy	425,82 $\pm$ 192,19*	4,89 $\pm$ 2,67*
Тотальный колит Total colitis	608,96 $\pm$ 372,48*	8,69 $\pm$ 4,77*
Болезнь Крона Crohn's disease		
Терминальный илеит Terminal Ileitis	370,72 $\pm$ 175,26*	5,83 $\pm$ 2,99*
Колит Colitis	485,25 $\pm$ 218,06*	6,17 $\pm$ 3,43*
Энтероколит Enterocolitis	831,45 $\pm$ 388,11*	8,50 $\pm$ 4,36*

Примечание/Note. * — различия статистически значимы / the differences are statistically significant ($p < 0,05$).

против $4,63 \pm 3,20$, $p = 0,047$ при колите). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой связи между уровнем ДЭЦ и распространенностью процесса при ЯК ($r = 0,43$, $p = 0,018$).

У пациентов с БК максимальное значение ВЭФР определялось при сочетанном поражении толстой и тонкой кишки (илеоколит) — $831,45 \pm 388,11$ пг/мл, тогда как при изолированном поражении тонкой кишки (терминальный илеит) иссле-

дуемый показатель составил $370,72 \pm 175,26$ пг/мл ($p = 0,032$). При изучении уровня ДЭЦ также отмечена схожая динамика к повышению при распространенных формах БК ($8,50 \pm 4,36 \times 10^4$ /л при илеоколите против $5,83 \pm 2,99 \times 10^4$ /л при терминальном илеите). В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа показателей дисфункции эндотелия в зависимости от протяженности поражения.

Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, в результате которого была выявлена статистически достоверная зависимость между концентрацией ВЭФР в сыворотке крови и частотой встречаемости распространенных форм БК ($r = 0,53$, $p = 0,033$). Однако статистически достоверной взаимосвязи ДЭЦ с локализацией процесса в кишечнике установлено не было ($r = 0,245$, $p = 0,36$).

Несомненный интерес представляет анализ уровней ВЭФР и ДЭЦ при наличии системных проявлений и осложнений ВЗК. В работе было установлено, что уровень ВЭФР и количество ДЭЦ у пациентов с осложненным течением ЯК достоверно выше, чем у лиц без осложнений заболевания ($829,56 \pm 537,61$ пг/мл и $11,25 \pm 6,85 \times 10^4$ /л против $460,23 \pm 207,18$ пг/мл ($p = 0,006$) и $5,73 \pm 3,28 \times 10^4$ /л ($p = 0,012$) соответственно). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой зависимости осложнений ЯК от уровня ВЭФР ($r = 0,43$, $p = 0,006$) и количества ДЭЦ ($r = 0,45$, $p = 0,012$).

В группе БК отмечена схожая тенденция. Так, уровень ДЭЦ у пациентов с осложнениями заболевания составил $7,55 \pm 3,76 \times 10^4$ /л против $4,60 \pm 1,95 \times 10^4$ /л ($p = 0,101$) у лиц без осложнений. Концентрация ВЭФР в группе с осложненным течением БК также значительно превышала референсные значения ($671,53 \pm 355,02$ пг/мл), тогда как у больных без осложнений данный показатель был значительно ниже ($320,70 \pm 158,37$ пг/мл).

Следует отметить, что уровни ВЭФ и ДЭЦ коррелируют со степенью эндоскопической активности ЯК (наибольшие — $772,10$ пг/мл и $10,88 \times 10^4$ /л — при 3-й степени активности по шкале Schroeder, наименьшие — $280,48$ пг/мл и $4,20 \times 10^4$ /л — при 1-й степени активности). Зависимость показателей дисфункции эндотелия от индекса эндоскопической активности ЯК представлена в табл. 3.

Обращает на себя внимание большая сила и значимость корреляционной связи показателей дисфункции эндотелия и уровня маркеров системного воспаления у больных ВЗК. Так, у пациентов с ЯК выявлена положительная взаимосвязь концентрации ВЭФР с уровнем СОЭ ($r = 0,55$, $p =$

$0,000$) и СРБ ($r = 0,51$, $p = 0,001$). Количество ДЭЦ в группе ЯК прямо коррелировало с величинами СОЭ ($r = 0,39$, $p = 0,003$), СРБ ($r = 0,52$, $p = 0,003$) и фибриногеном ($r = 0,71$, $p = 0,000$). У больных с БК выявлена прямая корреляционная связь уровень ВЭФР с СОЭ ($r = 0,76$, $p = 0,001$), СРБ ($r = 0,70$, $p = 0,002$), ФНО- α ($r = 0,74$, $p = 0,001$) и фибриногеном ($r = 0,57$, $p = 0,02$). А величина ДЭЦ коррелировала с уровнем СОЭ ($r = 0,73$, $p = 0,001$), СРБ ($r = 0,69$, $p = 0,003$), ФНО- α ($r = 0,54$, $p = 0,029$), альфа2-глобулином ($r = 0,67$, $p = 0,004$) и фибриногеном ($r = 0,52$, $p = 0,039$).

Обсуждение

В работе установлено, что дисфункция сосудистого эндотелия имеет место у всех обследованных пациентов с ВЗК. Однако максимальные концентрации показателей повреждения эндотелия отмечены именно при тяжелых формах ЯК и БК. Известно, что длительное, тяжелое течение процесса приводит к более выраженным сосудистым нарушениям, проявляющимся в изменении реологических свойств крови со склонностью к тромбозам, снижении перфузии кишечной стенки с развитием микротромбозов [12].

Нами также было установлено, что уровни ВЭФР и ДЭЦ выше при распространенных формах ЯК и БК. Объяснением данному факту являются результаты исследований, свидетельствующие о том, что степень дисфункции эндотелия находится в зависимости от тяжести атаки заболевания, а также от распространенности процесса в кишечнике [7, 20, 21].

Известно, что степень выраженности дисфункции эндотелия находится в зависимости от наличия системных проявлений и осложнений ВЗК [13, 14]. Доказано, что повреждение сосудов приводит к нарушению трофики кишечной стенки и, как следствие, замедлению репаративных процессов в слизистой оболочке с развитием осложнений форм заболевания. В проведенном нами исследовании уровень показателей дисфункции сосудистого эндотелия также был достоверно выше у паци-

Таблица 3. Показатели дисфункции эндотелия в зависимости от индекса эндоскопической активности ЯК (Schroeder) ($M \pm \sigma$)

Table 3. Indicators of endothelial dysfunction as a function of the endoscopic UC activity index, (Schroeder) ($M \pm \sigma$)

Показатель Indicator	Индекс эндоскопической активности Index of endoscopic activity		
	1	2	3
ВЭФ, пг/мл VEGF, pg/ml	$280,48 \pm 84,22$	$509,39 \pm 153,37$	$772,10 \pm 396,62$
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л DEC, $\times 10^4$ /л	$4,20 \pm 2,82$	$5,42 \pm 4,20$	$10,88 \pm 3,98$

Примечание/Note. * — различия статистически значимы / the differences are statistically significant ($p < 0,05$).

ентов, имеющих системные проявления ЯК и БК, а также с осложнениями основного заболевания.

Следует отметить, что группа БК характеризовалась высокой частотой осложненных форм заболевания (66,7 %), а также системных проявлений (33,5 %), что обусловлено особенностью патологического процесса при данном заболевании, когда в процесс вовлекаются все слои кишечной трубки.

Несмотря на то что в целом изменения показателей повреждения сосудистого эндотелия в обеих группах пациентов были сходными, степень выраженности эндотелиальной дисфункции при тяжелых формах ЯК была значительно ниже, чем при тяжелых формах БК. Полученные результаты можно объяснить, вероятно, тем, что при ЯК воспаление носит поверхностный характер и ограничивается поражением лишь слизистой оболочки кишки, тогда как при БК данный процесс приобретает трансмуральный характер, и, соответственно, вовлечение в патологический процесс эндотелия сосудов у данной группы пациентов более значимо, чем при ЯК.

На сегодняшний день известно, что свойства эндотелия изменяются под действием ряда факторов, одним из которых является продукция медиаторов воспаления. Для понимания взаимоотношений дисфункции сосудистого эндотелия и степени системного воспаления нами проведен корреляционный анализ, где установлены положительные достоверные связи между изучаемыми параметрами. Полученные данные указывают на повреждающее

действие воспалительных агентов на эндотелий сосудов, сопровождающееся гиперпродукцией факторов повреждения эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции. Очевидно, данный механизм развития эндотелиальной дисфункции является ведущим при ВЗК.

Выводы

У пациентов с ВЗК выявлена облигатная дисфункция сосудистого эндотелия, характеризующаяся повышенным уровнем ВЭФР сыворотки и ДЭЦ плазмы крови.

Подтверждена зависимость степени тяжести атаки, распространенности процесса в кишечнике, наличия системных проявлений и осложнений заболевания от выраженности дисфункции эндотелия. При этом ее степень при тяжелых формах БК значительно выше, чем при ЯК, что обусловлено особенностью воспалительного процесса в стенке кишки.

Наличие корреляции между маркерами системного воспаления и показателями эндотелиальной дисфункции указывает на то, что последние могут отражать степень активности ВЗК и выступать в качестве предикторов тяжелого, осложненного течения заболевания.

Внедрение в практику определения уровня ВЭФР и ДЭЦ для оценки степени активности ВЗК позволит достоверно контролировать течение болезни и прогнозировать возможность возникновения системных, осложненных форм ЯК и БК.

Литература / References

1. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Во-
лынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. 2012;3(58):17–22 [Tkachev, A.V., Mkrtychyan L.S., Nikitina K.E., Volynskaya E.I. Inflammatory bowel disease: at the crossing of the problems. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;3(58):17–22 (In Rus.)].
2. Ahn J. Inflammatory Bowel Disease. *Emerg Med*. 2013;304–8.
3. Belousova E.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. *Falk Symposium*. 2006;31.
4. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. Бюл СО РАМН. 2009;2(136):81–9 [Valuyskih E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Polymorphism of inflammation regulative genes in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Byul SO RAMN*. 2009;2(136):81–9 (In Rus.)].
5. Ткачев А.В., Девликамова Т.А., Розенберг Т.Г. Оценка распространенности воспалительных заболеваний кишечника в Ростовской области. В кн.: Гастроэнтерология Юга России. Ростов-на-Дону, 2009. С. 103–4 [Tkachev A.V., Devlikamova T.A., Rozenberg T.G. Estimation of the prevalence of inflammatory bowel diseases in the Rostov region. In: *Gastroenterologiya Yuga Rossii*. Rostov-on-Don, 2009. P. 103–4 (In Rus.)].
6. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004. 88 с. [Khalif I.L., Loranskaya I.D. *Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinic, diagnosis and treatment*. Moscow: Miklosh, 2004. P. 88 (In Rus.)].
7. Бойко Т.И., Стойкевич М.В., Колбасина Е.В., Сорочан Е.В. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2010;1(51):5–10 [Boyko T.I., Stoykevich M.V., Kolbasina E.V., Sorochan E.V. The state of vascular endothelium in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Suchasna gastroenterologiya*. 2010;1(51):5–10 (In Rus.)].
8. Kaser A., Nieuwenhuis E., Glimcher L., et al. Innate immunity in inflammatory bowel disease. *Falk symposium*. 2006;23–4.
9. Jacques C. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and they impact on IBD. *Falk Symposium* 17;2010:411–7.
10. Satsangi J., Morecroft N.B. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterology*. 2003;17:3–18.
11. Рамазанова А.Х., Абдулганиева Д.И., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х., Рамазанов Б.Р. Изменения в системе гемостаза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Инновационные технологии в медицине. 2014;4(80):91–3 [Ramazanova A.Kh., Abdulganieva D.I., Mustafin I.G., Odintsova A.K., Ramaza-

- nov B.R.* Changes in hemostatic system in patients with inflammatory bowel diseases. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine*. 2014;4(80):91–3 (In Rus.).
12. *Scaldaferri F., Lancellotti S., Pizzoferrato M., De Cristofaro R.* Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol*. 2011;17:594–608.
 13. *Alkim C., Sakiz D., Alkim H., et al.* Thrombospondin-1 and VEGF in inflammatory bowel disease. *Libyan J Med*. 2012;7:711–28.
 14. *Schmidinger M.* Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl*. 2013;11(2):172–91.
 15. Булатова И.А., Щекотова А.П., Третьякова Ю.И. Дисфункции эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(1):46–8 [*Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Tretyakova Yu.I.* Endothelial dysfunction in chronic diffuse liver diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;90(1):46–8 (In Rus.)].
 16. Загородняя А.Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях. *Международный медицинский журнал*. 2013;2:21–4 [*Zavgorodnyaya A.N.* Structural features of vascular endothelium in acute cerebral ischemia. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2013;2:21–4 (In Rus.)].
 17. Киселева Н.И. Циркулирующие эндотелиальные клетки как маркер дисфункции эндотелия при беременности, осложненной гестозом. *Вестник ВГМУ*. 2007;6(1):119–25 [*Kiseleva N.I.* Circulating endothelial cells as a marker of endothelial dysfunction in pregnancy complicated by gestosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2007;6(1):119–25 (In Rus.)].
 18. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С., Семенов Ж.С., Миронов А.В. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. *Хирургия*. 2009;17(14):881–90 [*Savelev V.S., Petukhov V.A., An E.S., Semenov Zh.S., Mironov A.V.* Endothelial dysfunction with lipid distress syndrome and dysmetabolic consequences of peritonitis. *Khirurgiya*. 2009;17(14):881–90 (In Rus.)].
 19. *Hladovec J.* Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140–4.
 20. Третьякова Ю.И. Особенности состояния эндотелия сосудов у больных язвенным колитом. *Пермский медицинский журнал*. 2015;32(1):24–9 [*Tretyakova Yu.I.* Features of the state of vascular endothelium in patients with ulcerative colitis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;32(1):24–9 (In Rus.)].
 21. Степина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):187–91 [*Stepina E.A., Khlynova O.V., Tudev A.V.* Diagnostic and prognostic value of endothelial dysfunction markers in patients with ulcerative colitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;97(2):187–91 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Хлынова Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olagakhlynova@mail.ru; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ORCID: 0000-0003-4860-0112

Степина Екатерина Александровна* — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kati.aleksa@yandex.ru; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ORCID: 0000-0002-6176-4026

Information about the authors

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Hospital Therapy, Wagner Perm State Medical University. Contact information: olagakhlynova@mail.ru; 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26. ORCID: 0000-0003-4860-0112

Ekaterina A. Stepina* — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Wagner Perm State Medical University. Contact information: kati.aleksa@yandex.ru; 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26. ORCID: 0000-0002-6176-4026

Поступила: 20.08.2018

Received: 20.08.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени

М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва, Российская Федерация

Цель обзора: охарактеризовать питание пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБ).

Основные положения. Высококалорийная диета даже в течение короткого времени может приводить к увеличению содержания липидов в гепатоцитах и повышению значения АЛТ. Эти изменения происходят значительно раньше, чем прибавка в весе, нарушения метаболизма глюкозы и другие клинически очевидные изменения. На сегодняшний день существует положение о том, что только средиземноморская диета (или средиземноморский тип питания) имеет научные доказательства пользы для здоровья человека. Она рекомендована пациентам с НАЖБП российскими и международными клиническими рекомендациями. Молекулярные механизмы благоприятного воздействия на здоровье человека доказаны для таких компонентов средиземноморской диеты, как полифенолы, каротиноиды, олеиновая кислота, полиненасыщенные жирные кислоты и пищевые волокна. Обогащение средиземноморской диеты оливковым маслом (+10 г) снижает риск развития сахарного диабета на 40 %, добавление в пищу омега-3 жирных кислот приводит к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярного рака. Сбалансированное соотношение омега-3/омега-6 в диете более важно, чем абсолютное количество отдельных жирных кислот. Овощи и фрукты содержат два основных класса антиоксидантов: полифенолы и каротиноиды. У пациентов с НАЖБП *in vivo* и *in vitro* они оказывают противовоспалительное и антифибротическое действие. Пища, приготовленная из цельных зерен, имеет меньший энергетический потенциал в сравнении с продуктами из очищенного зерна. Мясо содержит различные нутриенты, такие как белки, железо, цинк, витамин B₁₂, а также натрий, насыщенные жирные кислоты и холестерин, которые служат факторами риска развития НАЖБП и других кардиометаболических отклонений. Представлено клиническое наблюдение пациента 51 года с НАЖБП и кардиометаболическими нарушениями, даны практические рекомендации по изменению образа жизни и оптимальной терапии с применением полифункциональных препаратов с воздействием на все звенья заболевания.

Заключение. Понятие «правильного» или «здорового» питания, «модификации образа жизни» активно обсуждается в настоящее время как в аспекте профилактики, так и лечения заболеваний печени. Правильное питание имеет большое значение для хорошего жизненного прогноза пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБ).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, кардиометаболические нарушения, оптимальный тип питания, фармакотерапия

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Берлин Хеми».

Для цитирования: Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):105–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>

Liver and Nutrition. An Optimal Diet for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Marina V. Mayevskaya, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. This review study is aimed at characterizing the nutrition of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

General findings. A high-calorie diet, followed even for a short period of time, can lead to an increase in the lipid content in hepatocytes and an increase in ALT values. These changes occur much earlier than weight gain, glucose metabolism disorders and other clinically obvious changes. So far, only the Mediterranean diet (or the Mediterranean type of food) has been scientifically confirmed as beneficial for human health. It is recommended for patients with

NAFLD both by Russian and international clinical guidelines. The molecular mechanisms of beneficial effects on human health have been confirmed for such Mediterranean diet components as polyphenols, carotenoids, oleic acid, polyunsaturated fatty acids and dietary fiber. The enrichment of the Mediterranean diet with olive oil (+10 g) reduces the risk of diabetes mellitus by 40 %. The addition of Omega-3 fatty acids to food reduces the risk of hepatocellular cancer. A balanced ratio of omega 3 and omega 6 in the diet is more important than the absolute amount of individual fatty acids. Vegetables and fruit contain two main classes of antioxidants: polyphenols and carotenoids. In patients with NAFLD, they exhibit an anti-inflammatory and antifibrotic effect both in vivo and in vitro. Food produced from whole grain has a lower energy potential as compared to that produced from refined grain. Meat contains various nutrients, such as proteins, iron, zinc, B₁₂ vitamin, as well as sodium, saturated fatty acids and cholesterol, which serve as risk factors for the development of NAFLD and other cardio-metabolic disorders. In this paper, we present a clinical observation of a 51-year-old patient with NAFLD and cardio-metabolic disorders. Practical recommendations are given on changes in his lifestyle and the choice of optimal therapy with the application of multifunctional drugs affecting all disease aspects.

Conclusion. The concepts of 'correct or healthy' nutrition and 'lifestyle modification' are increasingly attracting much attention both in terms of the prevention and treatment of liver diseases. Proper nutrition is important for a good life prognosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardio-metabolic disorders, optimal nutrition, pharmacotherapy

Conflict of interest: the article was published with the support of the Berlin-Chemie company.

For citation: Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Liver and Nutrition. An Optimal Diet for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):105–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>

Россия вышла на одно из лидирующих мест в мире по распространенности среди населения избыточного веса и ожирения: 24,9 % населения страдает ожирением, распространенность избыточной массы тела / ожирения составляет 46,5 и 51,7 % среди мужчин и женщин соответственно [1–4].

Доказано, что индекс массы тела (ИМТ) и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) тесно коррелируют между собой, что четко прослеживается в интервале ИМТ от 20 до 40 кг/м². В диапазоне ИМТ 25–50 кг/м² каждое увеличение данного показателя на 5 кг/м² ассоциируется с ростом риска смертности от ИБС на 40 % [5]. Эта закономерность чрезвычайно важна для России, поскольку именно заболевания сердечно-сосудистой системы играют основную роль среди причин смерти населения в нашей стране, несмотря на большие достижения в этой области к настоящему времени [6]. Существует прямая связь между ожирением и развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В настоящее время доказано, что НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их фатальных осложнений. И стеатоз, и фиброз печени приводят к формированию диастолической дисфункции, что имеет связь с нарушением захвата глюкозы кардиомиоцитами на фоне инсулинорезистентности, которая также распространяется на миокард [7].

И ожирение, и НАЖБП можно отнести к модифицируемым факторам риска неблагоприятных последствий для здоровья человека, где нормализация массы тела — результат правильного питания и адекватных физических нагрузок — приводит к значительному улучшению прогноза пациента.

В последние годы появились интересные публикации о влиянии на функциональное состояние

печени употребляемых в пищу в течение короткого периода времени жиров и фруктозы. В работе Н. Sobrecases и соавт. [8] изучалось влияние избыточного количества жиров, фруктозы и комбинации жиров с фруктозой на количество липидов в гепатоцитах. В исследование были включены здоровые мужчины ($N = 30$) в возрасте $23,9 \pm 0,4$ г с нормальной массой тела ($22,6 \pm 0,2$ кг/м²), неотягощенной наследственностью по сахарному диабету, не принимавшие никаких лекарств или алкоголя, не курящие. Их разделили на две группы: 1-я группа в течение 7 дней придерживалась изокалорийной диеты, участники 2-й группы получали диету, обогащенную либо фруктозой (+3,5 г фруктозы/кг свободной от жира массы/сутки, что составило +35 % энергии), либо — жирами (+30 % энергии за счет насыщенных жиров), либо — сразу и фруктозой, и жирами (+3,5 г фруктозы/кг свободной от жира массы/сутки, +30 % энергии за счет жиров, в общей сложности +65 % энергии). Содержание липидов в гепатоцитах изучалось методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Помимо этого, в крови натощак исследовались липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), глюкоза и инсулин. По результатам исследования оказалось, что все виды высококалорийной диеты в течение столь короткого времени у молодых и здоровых мужчин повышают содержание липидов в гепатоцитах: обогащение фруктозой — на 16 %, насыщенными жирами — на 86 %, комбинацией фруктозы с насыщенными жирами — на 133 % ($p < 0,05$). При этом ЛПОНП повышались при обогащении фруктозой, снижались при обогащении диеты жирами и не изменялись при обогащении комбинацией фруктозы с жирами. Уровень глюкозы натощак оставался нормальным при всех видах гиперкалорийной диеты, а вот инсулин имел

незначительную, но тенденцию к повышению. Важно отметить, что диета, обогащенная комбинацией фруктозы с насыщенными жирами, приводила к повышению уровня АЛТ (+70 %). Таким образом, гиперкалорийная диета в течение даже короткого времени может стимулировать отложение жира в гепатоцитах без изменения более привычных для клинической практики параметров, таких как масса тела, уровень глюкозы натощак и т. п.

За два года до этого шведские ученые S. Kechagias и соавт. [9] опубликовали небольшую, но очень интересную работу о влиянии высококалорийной диеты (fast-food-based) на уровень АЛТ у молодых здоровых людей. Они включили в исследование 12 мужчин и 6 женщин, средний возраст — 26 лет, которые в течение 4 недель употребляли высококалорийную пищу (привычный дневной калораж был увеличен в 2 раза, целевая прибавка в весе к концу исследования — 5–15 %), ограничивали свою физическую активность до 5000 шагов в день, количество принимаемого алкоголя оставалось на исходном привычном уровне (1-й участник исследования алкоголь не принимал, 2-й принимал 340 г этанола в неделю, остальные 16 человек употребляли менее 140 г этанола в неделю). Анализы крови у всех участников исследовались на старте, еженедельно во время исследования и через 6 месяцев после его окончания. Стеатоз печени изучался методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Контрольная группа была сопоставима по возрасту, полу и антропометрическим данным, анализ всех параметров проводился аналогично исследуемой группе.

В течение всего периода исследования в изучаемой группе среднее значение АЛТ достоверно увеличилось в сравнении с исходным значением (22,1 ед/л исходно и 69,3 ед/л к концу исследования). Аналогичные изменения произошли с массой тела (67,6 кг исходно, 74 кг к концу исследования), ИМТ (21,0 и 23,9 кг/м² соответственно), объемом талии (76,4 и 83,1 см соответственно), процентном содержании жира в массе тела (20,1 и 23,8 % соответственно) и инсулинорезистентностью (0,89 и 1,6 соответственно согласно homeostasis model assessment). Оказалось, что у 14 из 18 участников уровень АЛТ повысился уже в течение 1-й недели, однако при этом только двое имели признаки стеатоза печени. Максимальный рост АЛТ (отношение максимального значения к исходному) коррелировало с употреблением углеводов и сахара (моно- и дисахаридов) к 3-й неделе исследования ($r = 0,45$, $p = 0,06$), стеатоз печени согласно данным магнитно-резонансной спектроскопии коррелировал с увеличением массы тела, но не с уровнем АЛТ. У пациентов контрольной группы подобных изменений не наблюдалось. Разница в уровне АЛТ у лиц исследуемой и контрольной групп к концу исследования была высоко достоверной ($p = 0,001$). У всех участников уровень АЛТ вернулся к норме после возвращения к привычному пита-

нию. Авторы делают вывод о том, что не столько жир, сколько сахар и углеводы приводят к повышению АЛТ.

Таким образом, высококалорийная диета даже в течение короткого времени может приводить к увеличению содержания липидов в гепатоцитах и повышению значения АЛТ. Эти изменения происходят значительно раньше, чем прибавка в весе, нарушения метаболизма глюкозы и прочие клинически видимые изменения.

Понятие «правильного» или «здорового» питания, «модификации образа жизни» активно обсуждается в настоящее время в аспекте как профилактики заболеваний, так и их лечения. Это очень важно для хорошего жизненного прогноза пациентов с НАЖБП.

В 2018 г. был опубликован обзор американских специалистов S. Albhaisi и A. Sanyal [10] о понимании сути, достижениях и перспективах современной фармакотерапии НАЖБП. В обзоре описываются новые и уже зарегистрированные препараты, такие как NDI-010976 (блокирует липогенез *de novo*), витамин Е, обетихоловая кислота (агонист фарнезоидного X рецептора), цениктивирок, элафибранорм (препараты с потенциалом антифибротического действия).

И тем не менее краеугольным камнем лечения НАЖБП остается нормализация массы тела, а рекомендации по фармакотерапии этого заболевания постоянно пересматриваются.

Выше приведены исследования, которые демонстрируют негативный вклад высококалорийной диеты и определенных пищевых ингредиентов в функциональное состояние гепатоцитов. Что же приносит пользу и каким образом?

На сегодняшний день существует положение о том, что только средиземноморская диета (или средиземноморский тип питания) имеет научные доказательства пользы для здоровья человека. Она рекомендована пациентам с НАЖБП российскими и международными клиническими рекомендациями [4, 11]. В 2017 г. S. Zelber-Sagi и соавт. опубликовали обзор [12], в котором показали, почему именно этот тип диеты представляет собой оптимальный выбор в сравнении с другими, например, гипокалорийными диетами. Средиземноморский тип питания дает возможность поддерживать достигнутые результаты по снижению веса тела в течение длительного времени, улучшать и корректировать метаболические изменения (липидный профиль, инсулинорезистентность), уменьшать стеатоз печени. В нескольких наблюдательных исследованиях показано, что данный тип питания уменьшает воспалительные изменения в печени и фиброз, профилактирует развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета (в свою очередь, доказана четкая ассоциация этих состояний с НАЖБП).

Для понимания того, как оценивается приверженность и, соответственно, эффективность среди-

земноморской диеты в клинических исследованиях, необходимо пояснить, что такое Mediterranean Dietary score — это баллы, которые присваиваются участникам в зависимости от того, какие они употребляют продукты и как часто [13]. Обычно количество баллов варьирует от 0 (минимальная приверженность средиземноморскому типу питания) до 9 (максимальная приверженность) [13, 14].

Еще одним инструментом для оценки приверженности определенному типу питания служит международный индекс оценки качества диеты (DQI-I) [15], в котором рассматриваются четыре основных аспекта: ее состав и разнообразие, адекватность, умеренность, баланс (анализируются источники энергии, которую человек получает из пищи). Баллы колеблются от 0 до 100; чем больше баллов, тем выше качество диеты.

В таблице 1 приведены основные исследования, которые дают обоснование положению, что средиземноморский тип питания оптимален для пациентов с НАЖБП [12]. Средиземноморская диета особенно привлекательна из-за своего потенциала улучшения течения НАЖБП даже без снижения веса, что служит основным препятствием в модификации образа жизни лиц определенных возрастных категорий (например, подростков и молодых взрослых людей).

Что включает в себя понятие «Средиземноморская диета» или «Средиземноморский тип питания»? В первую очередь, необходимо отметить, что данный тип питания — научная концепция, которая соотносится с традиционным типом питания до периода глобализации в регионах средиземноморского бассейна, где растут оливковые деревья. Данный тип диеты содержит большое количество природных антиоксидантов, биологически активных компонентов с противовоспалительной активностью и имеет низкий гликемический индекс. Более конкретно, средиземноморский тип питания характеризуется высоким потреблением оливкового масла в качестве основного источника жира, овощей, фруктов и орехов, бобовых культур, цельного зерна, рыбы и морепродуктов, напротив, низким потреблением молочных продуктов, мяса и мясных продуктов и умеренным потреблением этанола. Суточная калорийность этой диеты — 2200 ккал [4, 11, 12, 25].

Молекулярные механизмы благоприятного воздействия на здоровье человека доказаны для таких компонентов средиземноморской диеты, как полифенолы, каротиноиды, олеиновая кислота, полиненасыщенные жирные кислоты и пищевые волокна [12].

Мононенасыщенные жирные кислоты

Основной пищевой компонент средиземноморской диеты — оливковое масло, преимущественно состоит из мононенасыщенных жирных кислот (70–80 %), в основном — олеиновой кислоты (C18:1, n-9) и меньших количеств (до 20 %) альфа-

линоленовой кислоты (омега-3) и пальмитиновой кислоты (до 20 %) — одноосновной насыщенной жирной кислоты.

Оливковое масло высокого качества (первый холодный отжим (extra virgin olive oil (EVOO) и virgin)) содержит большее количество полифенолов, антиоксидантов и фитохимических веществ по сравнению с маслом, изготовленным по технологиям рафинирования и нагревания. В нем выявлено более 30 фенольных компонентов, различающихся по композиции и концентрации из-за большого географического разнообразия, способа культивации, зрелости олив и процесса изготовления. Фенолы в EVOO образуют сложную смесь, включающую в себя феноловые кислоты, феноловые спирты (гидрокситирозол и тирозол), секоридоиды (например, олеуропеин), лигнаны и флавоноиды. Все перечисленные вещества обладают антиоксидантными свойствами.

Положительный эффект оливкового масла на здоровье человека отчетливо продемонстрирован на испанской когорте (40 622 участника) Европейского Проспективного Исследования связи между развитием Рака и Питанием (EPIC) [26]: употребление оливкового масла продемонстрировало снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 26 и 44 % соответственно. В нескольких исследованиях изучался эффект средиземноморской диеты с включением дополнительного количества оливкового масла холодного отжима, что приводило к снижению постпрандиальной глюкозы, липопротеинов низкой плотности, уменьшению оксидативного стресса и т. д. Обогащение средиземноморской диеты оливковым маслом (+10 г) снижало риск развития сахарного диабета на 40 %. Хотя мононенасыщенные жирные кислоты представляют собой важный компонент оливкового масла холодного отжима, они не являются в нем единственным биоактивным веществом. Полифенолы обладают выраженным метаболическим и противовоспалительным действием, что было доказано в клинических исследованиях [12].

Полиненасыщенные жирные кислоты

Полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 и омега-6) не синтезируются в человеческом организме, они поступают в него с продуктами питания. К омега-3 жирным кислотам относится альфа-линоленовая кислота и ее метаболиты: эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Большое количество омега-3 содержится в такой рыбе, как лосось, тунец, скумбрия. Рыбий жир рассматривается в качестве потенциального способа лечения НАЖБП. Через различные механизмы он приводит к снижению аккумуляции липидов в печени, снижению ГГТП, уменьшению воспаления, улучшению чувствительности тканей к инсулину. Эти эффекты продемонстрированы в мета-анализе 10 рандомизированных контролируемых иссле-

Таблица 1. Основные клинические исследования, демонстрирующие связь между высокой приверженностью средиземноморской диете и низким риском развития НАЖБП

Table 1. Basic clinical studies demonstrating the connection between a strong commitment to the Mediterranean diet and low risks of NAFLD

Первый автор (год)	Дизайн исследования	Пациенты (N)	Вмешательство (длительность, тип) / Оценка приверженности диете	Результат		Обобщение результатов
				биопсия печени	определение жира в печени методами визуальной диагностики	
fraser (2008) ¹⁶	Псевдорандомизированное	N = 259 Пациенты с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа	12 месяцев, 3 группы и три вида диеты: мало жиров / много углеводов vs. диета с низким гликемическим индексом vs. средиземноморская диета	н/и	н/и	Значительное снижение АЛТ через 12 месяцев соблюдения средиземноморской диеты vs. диеты с низкожировым или низкогликемическим индексом, вне зависимости от веса, HOMA-IR или TG
Bozzetto (2012) ¹⁷	Рандомизированное контролируемое	N = 45 Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа	8 недель; 4 группы Изокалорийные диеты: много углеводов / клетчатки vs. высокое содержание MUFA ± программа физической активности	н/и	¹ H-MRS	Уменьшение жира в печени на 29 % в группе MUFA vs. уменьшение жира в печени на 4% в группе высоко углеводной диеты вне зависимости от физических нагрузок и веса тела; нет отличий в уровнях АЛТ, АСТ HOMA-IR в плазме крови
Ryan (2013) ¹⁸	Рандомизированное перекрестное	N = 12 Пациенты без сахарного диабета с НАЖБП, подтвержденной биопсией печени	6 недель, средиземноморская диета vs. стандартная низкожировая высокоуглеводная диета	н/и	¹ H-MRS	Снижение жира в печени на 39 % при средиземноморской диете vs. 7 % при низкожировой высокоуглеводной диете, уменьшение инсулинорезистентности по HOMA-IR при средиземноморской диете вне зависимости от снижения веса. Нет отличий в уровнях ГГТП и АЛТ в плазме крови
Kontogianni (2014) ¹⁹	«Случай-контроль»	N = 73 (случай) — пациенты с НАЖБП N = 58 (контроль) — пациенты, сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ	Приверженность средиземноморской диете с балльной оценкой	выполнялась	н/и	Баллы приверженности средиземноморской диете отрицательно коррелировали с тяжестью стеатоза. Пациенты с НАСГ имели более низкую приверженность средиземноморской диете по сравнению с общей группой НАЖБП. Баллы приверженности негативно ассоциированы с HOMA-IR после корректировки на возраст, пол, курение, уровень абдоминального ожирения и сывороточный уровень адипонектина. Выявлена отрицательная корреляция АЛТ и положительная корреляция уровня адипонектина с баллами средиземноморской диеты
Trovato (2014) ²⁰	Неконтролируемое	N = 90 Пациенты с НАЖБП, избыточным весом, без сахарного диабета	6 месяцев, средиземноморская диета	н/и	Шкала яркости печени по данным УЗИ	Значительное снижение уровня жира в печени и HOMA-IR. Нет изменений уровня АЛТ в плазме

Продолжение таблицы 1

Первый автор (год)	Дизайн исследования	Пациенты (N)	Вмешательство (длительность, тип) / Оценка приверженности диете	Результат		Обобщение результатов
				биопсия печени	определение жира в печени методами визуальной диагностики	
Chan (2015) ²¹	Кросс-секционное (поперечное)	N = 797 внешне здоровые взрослые китайцы (220 — НАЖБП)	Приверженность средиземноморской диете, что оценивалось в баллах или посредством DQI-I	н/и	¹ H-MRS	Приверженность средиземноморской диете отрицательно коррелировала с внутрипеченочным содержанием ТГ
Aller (2015) ²²	Кросс-секционное (поперечное)	N = 82 Пациенты с НАЖБП	Приверженность средиземноморской диете, что оценивалось специальными методами	Выполнялась	н/и	Чем выше приверженность средиземноморской диете, тем меньше вероятность развития стеатоза печени и НАСГ
Abenavoli (2015) ²³	Контролируемое	N = 20 Пациенты с НАЖБП	6 месяцев, средиземноморская диета vs. отсутствия лечения	н/и	н/и	Средиземноморская диета приводила к значительному снижению ИМТ, уровня липидов в сыворотке крови, HOMA-IR и FLI. Значения АЛТ и АСТ остались без изменений
Trovato (2016) ²⁴	Кросс-секционное (поперечное)	N = 532 Пациенты с НАЖБП N = 667 лица без НАЖБП	Приверженность средиземноморской диете с балльной оценкой	н/и	Шкала яркости печени по данным УЗИ	Приверженность средиземноморской диете (согласно балльной оценке) — один из наиболее мощных независимых прогностических факторов тяжести жировой печени по данным УЗИ, скорректированной по ИМТ и HOMA-IR

¹ H-MRS — протонная магнитно-резонансная спектроскопия; АЛТ — аланиновая трансаминаза; АСТ — аспарагиновая трансаминаза; ИМТ — индекс массы тела; DQI-I — Индекс Качества Диеты — Международный; FLI — индекс жировой печени; HOMA-IR — модель оценки инсулинорезистентности; MUFA — мононенасыщенные жирные кислоты; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; н/и — не исследовалось; ТГ — триглицериды; УЗИ — ультразвуковое исследование.

дований [27]. В популяционном когортном проспективном исследовании, выполненном в Японии, с включением 90 296 лиц было показано, что добавление в пищу омега-3 жирных кислот приводило к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярного рака, исключая инфицированных вирусами гепатита В и С лиц [28].

Важно отметить, что для достижения здорового состояния организма сбалансированное соотношение омега-3/омега-6 в диете более важно, чем абсолютное количество отдельных жирных кислот. Несбалансированность соотношения омега-3/омега-6 в западной диете способствует развитию ожирения и стимулирует тромбоцитическую и провоспалительную активность, что приводит к развитию атеросклероза, диабета, рака и других заболеваний [29].

Овощи и фрукты

Употребление в пищу овощей и фруктов приводит к снижению смертности от любых причин, в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы опубликовано большое количество экспериментальных исследований, в которых показано, что овощи и фрукты содержат два основных класса антиоксидантов: полифенолы и каротиноиды. Полифенолы — это большой класс фитохимических соединений, которые согласно своей химической структуре делятся на флавоноиды и нефлавоноиды. У пациентов с НАЖБП *in vivo* и *in vitro* они оказывают противовоспалительное и антифибротическое действие. Общим для всех полифенолов является способность ингибировать липогенез *de novo* и стимулировать бета-окисление жирных кислот в печени, более того, они способны подавлять активность стеллальных клеток и карциногенез. Среди флавоноидов имеются убедительные доказательства положительного эффекта кверцетина, антоцианинов, катехинов и полифенолов из сои. Кверцетин содержится в красном луке, яблоках, ягодах, цитрусовых и красном вине [12]. В работе S.K. Panchal и соавт. [30] было показано, что введение кверцетина предупреждало развитие стеатоза печени и воспаления за счет подавления

активности ядерного фактора kB (NFkB) и стимуляции ядерного фактора Nrf-2 (nuclear factor erythroid-derived 2-related factor-2). Антоцианы — это флавоноиды, которые придают голубую, красную и пурпурную окраску фруктам и овощам (клубника, вишни, красный лук, красные апельсины и т. д.). Показано, что сок красных апельсинов (сицилийские апельсины) обладает способностью уменьшать стеатоз печени за счет подавления экспрессии ядерного печеночного рецептора (LXR-альфа) и его таргетного гена — синтазы жирных кислот [12].

Лютеолин — флавоноид, присутствующий в тимьяне, луке, брокколи и цветной капусте, — в эксперименте уменьшал накопление липидов в клеточной модели (HepG2) стеатоза, индуцированного пальмитатом, за счет прямой регуляции экспрессии гена CPT-1 (carnitine palmitoyl transferase 1) и обратной регуляции экспрессии гена FAS (fatty acid synthase) и SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c) [12].

Нефлавоноиды, имеющие пищевое значение, представляют собой фенольные кислоты: ганиновая кислота, танины эллаговой кислоты. Они встречаются в грецких орехах и фундуке, гранатах, хурме. Среди нефлавоноидов большую популярность приобрел ресвератрол из-за его присутствия в красном вине. Экспериментальные исследования показали, что ресвератрол улучшает метаболизм и противодействует старению путем повышения чувствительности тканей к инсулину, увеличения числа митохондрий, снижения уровня инсулино-подобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor-1 — IGF-I), увеличения активности активированной аденозинмонофосфатом протеинкиназы и коактиватора 1альфа-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha — PGC-1alpha), а также уменьшает перекисное окисление липидов путем стимулирования Nrf2-зависимой антиоксидантной реакции [12].

Еще одной важной особенностью средиземноморской диеты служит высокое содержание каротиноидов без провитамина А. Существуют экспериментальные данные о том, что ликопин — ациклический изомер β-каротина, который преимущественно содержится в томатах, может быть эффективным в профилактике НАЖБП. В эксперименте на животной модели НАЖБП было показано, что ликопин предотвращает не только стеатоз и воспаление, но и канцерогенез [12].

Цельные зерна

Употребление цельных зерен в пищу способствует профилактике НАЖБП посредством сложного механизма: позитивное влияние на композицию кишечной микробиоты, что является одним из наиболее важных свойств, и действие определен-

ных фитосоединений. Пища, приготовленная из цельных зерен, имеет меньший энергетический потенциал в сравнении с продуктами из очищенного зерна. В трех исследованиях было показано, что употребляемые в пищу цельные зерна оказывают пребиотический эффект на бифидо- и лактобактерии; увеличивают число бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (бутират и пропионат), которые обладают противовоспалительными свойствами и повышают чувствительность тканей к инсулину.

Одно из наиболее известных фитосоединений в цельных зернах — это донор метильных групп бетаин. Он содержится в пшенице, ржи и в киноа. Эффект бетаина при стеатозе печени заключается в том, что через ряд молекулярных реакций он способствует выведению липидов из печени. Другим важным компонентом цельных зерен служит феруловая кислота. В экспериментальной модели (мыши с метаболическим синдромом) она уменьшала содержание триглицеридов в гепатоцитах. Также стоит упомянуть алкилрезорцинолы, которыми особенно богата рожь. Данные об их позитивном влиянии на стеатоз печени имеются в отдельных работах [12].

Алкогольные напитки

Несмотря на то что умеренное количество вина входит в состав средиземноморской диеты, его употребление пациентами с НАЖБП требует индивидуального решения в каждом конкретном случае совместно с лечащим врачом. Некоторые исследования показывают положительный эффект умеренных количеств вина на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, эти данные противоречивы [12].

Красное мясо (насыщенные жирные кислоты)

Одним из основных положений средиземноморской диеты является редкое употребление в пищу красного мяса и минимизация высоко переработанных мясных продуктов (сосиски, сардельки, копчености и т. п.). Традиционно мясо делят на красное и белое. Все виды мяса, которые получают из млекопитающих, считают красным, поскольку оно содержит больше миоглобина, чем белое (последнее получают из птицы и рыбы). Высоко переработанные (фабрично обработанные, рафинированные) мясные продукты содержат трансжиры и соль [12, 25]. Мясо содержит различные нутриенты, такие как белки, железо, цинк, витамин B₁₂, а также натрий, насыщенные жирные кислоты и холестерин, которые служат факторами риска развития НАЖБП и других кардиометаболических отклонений. Прямая связь между употреблением в пищу мяса и развитием НАЖБП показана в нескольких исследованиях, где не учитывался способ и степень обработки мяса. В Индии было выполнено исследование случай-контроль, где было показано, что

диета не вегетарианского типа была ассоциирована с НАЖБП, в Израиле в поперечном исследовании было показано, что пациенты с НАЖБП употребляют на 27 % больше различных типов мяса, чем лица из группы контроля. В метаанализе проспективных когортных исследований было показано, что употребление в пищу высоко переработанных мясных продуктов и мяса служит независимым фактором риска неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний и развития сахарного диабета 2-го типа [12].

Обобщая все эти данные, можно понять, каким образом сформирована пирамида питания в средиземноморской диете и почему даются определенные рекомендации по употреблению тех или иных групп продуктов (см рис. 1 и табл. 2).

Что такое «одна порция»?

Средние размеры порций: хлеб 25 г, картофель 100 г, паста готовая 50–60 г, овощи 100 г, яблоко 80 г, банан 60 г, апельсин 100 г, дыня 200 г, виноград 30 г, йогурт или молоко 1 чашка (при-

близительно 250 мл), 1 яйцо, мясо 60 г, приготовленная фасоль 100 г [25].

Средиземноморская диета или средиземноморский тип питания — научно обоснованная концепция, которая приносит пользу здоровью человека. Отдельные ее компоненты обладают четкими эффектами, что доказано в клинических и экспериментальных исследованиях. Для пациентов с НАЖБП этот тип питания оптимален еще и потому, что профилактирует ассоциированные с ней метаболические расстройства: сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Приверженность данному типу питания должна пропагандироваться и поощряться сотрудниками здравоохранения повсеместно. В большом объединенном исследовании с включением 55 685 участников из различных когорт было показано, что соблюдение по крайней мере трех из четырех условий: прекращение курения, борьба с ожирением, регулярная физическая активность (не менее 1 раза в неделю), правильное питание (приверженность средиземноморской диете хотя бы на 50 %) у лиц с генетически

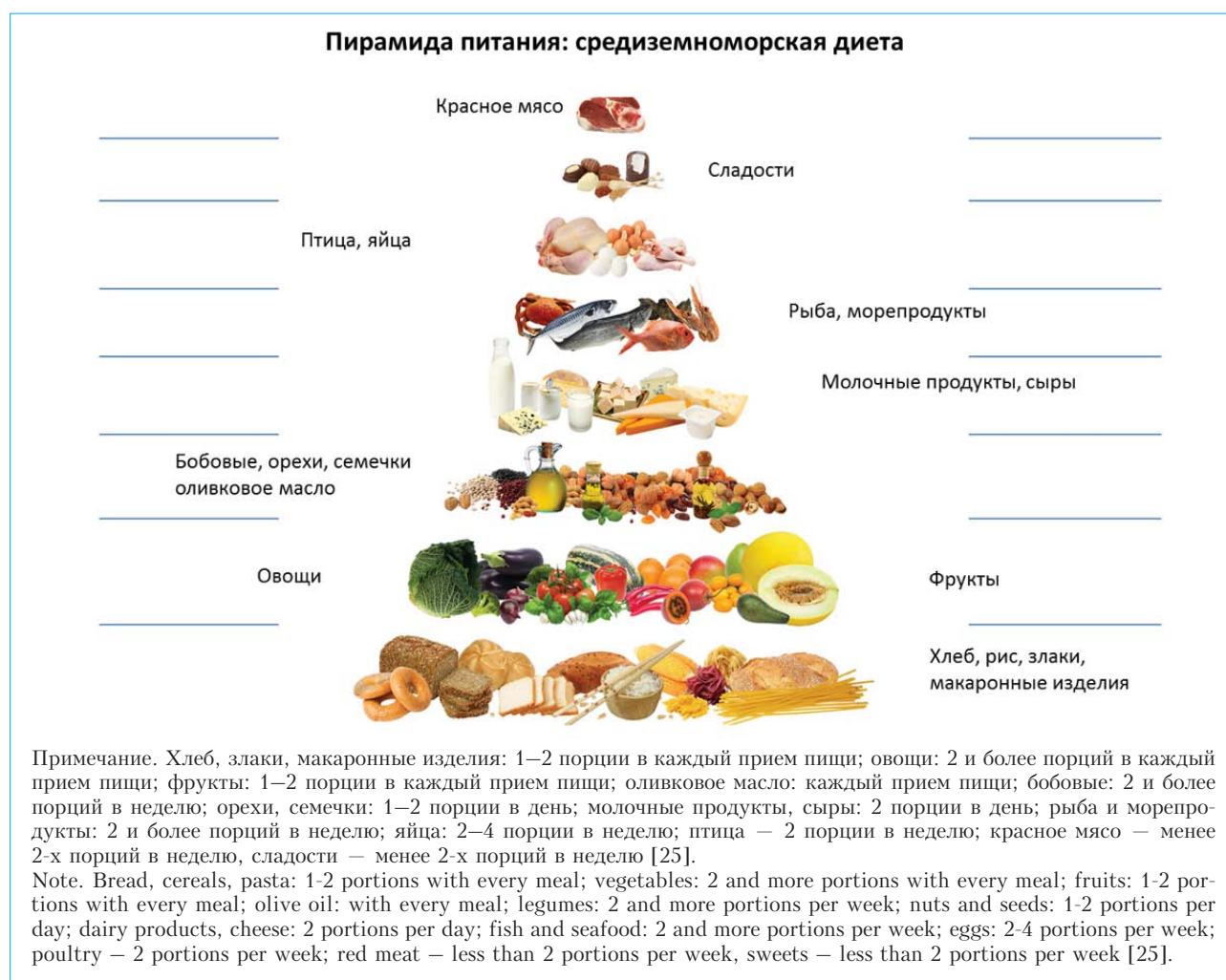


Рис. 1. Пирамида питания: средиземноморская диета

Fig. 1. Food pyramid: Mediterranean diet

Таблица 2. Рекомендации Mediterranean Diet Foundation [31]

Table 2. Mediterranean Diet Foundation recommendations [31]

Продукты Products	Частота употребления Consuming frequency
Оливковое масло Olive oil	Каждый прием пищи With every meal
Овощи Vegetables	2 или более порции в каждый прием пищи 2 or more portions with every meal
Фрукты Fruits	1–2 порции в каждый прием пищи 1–2 portions with every meal
Хлеб и злаки Bread and cereals	1–2 порции в каждый прием пищи 1–2 portions with every meal
Бобовые Legumes	2 или более порции в неделю 2 or more portions per week
Орехи Nuts	1–2 порции в день 1–2 portions daily
Рыба/ морепродукты Fish/seafood	2 или более порции в неделю 2 or more portions per week
Яйца Eggs	2–4 порции в неделю 2–4 portions per week
Птица Poultry	2 порции в неделю 2 portions per week
Молочные продукты Dairy products	2 порции в день 2 portions daily
Красное мясо Red meat	Менее 2 порций в неделю Less than 2 portions per week
Сладости Sweets	Менее 2 порций в неделю Less than 2 portions per week
Красное вино Red wine	Умеренно, если нет противопоказаний, необходимо проконсультироваться с врачом Moderately, if there are no contraindications, need to consult a doctor

доказанной предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям ассоциируется с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 46 % [32].

Принципы средиземноморской диеты могут быть включены в стиль питания в любом обществе и любой географической зоне.

Для повседневной врачебной практики типична следующая клиническая ситуация:

Пациент М., 51 года, обратился в связи с изменениями в печеночных тестах.

АЛТ — 88 ед/л при норме 20–40 ед/л, функция печени сохранена.

Из истории заболевания известно, что с 1994 г. страдает артериальной гипертензией, с 2015 г. постоянно получает гипотензивную терапию. В 2015 г. выявлен узловой тиреотоксический зоб, в 2016 г. выполнена тиреоидэктомия с адекватной заместительной терапией, в 2017 г. диагностирована дислипидемия (ХС — 8,1 ммоль/л, ЛПНП — 4,45 ммоль/л, ЛПВП — 1,4 ммоль/л, ТГ — 2,25 ммоль/л). Данные ЭхоКГ: аортальная регургитация 1–2 степени, митральная регургитация 1 ст., трикуспидальная регургитация 1 ст. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка. Глобальная сократительная функция левого желудочка не нарушена. С-реактивный белок — 6 мг/л. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки стеатоза печени. Клинические данные: рост — 182 см, вес — 100 кг, ИМТ — 31,25 кг/м², ЧСС — 68 уд. в 1 мин, АД 140/80 мм рт. ст. Клинический диагноз сформулирован следующим образом: Комбинированное основное заболевание.

1. Неалкогольная жировая болезнь печени на стадии стеатоза. Фоновое заболевание: ожирение 1 ст. (ИМТ — 31,25 кг/м²).

2. Гипертоническая болезнь 2 ст., высокого риска. Фоновые заболевания: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Дислипидемия 2-го типа.

Пациенту были даны следующие рекомендации:

1. Изменение образа жизни, что включает средиземноморский тип питания и физическую активность. Цель — нормализация массы тела. Подробный расчет объема физических нагрузок и дневной калорийности пищи можно найти в источнике [25].

2. Гипотензивная терапия включает сартаны и бета1-адреноблокаторы.

3. Гиполипидемическая/гепатотропная терапия включает эзетимиб в комбинации со статинами и полиненасыщенными жирными кислотами в сочетании с фосфолипидами (резалют).

Таким образом, удается воздействовать на все звенья обмена холестерина и уменьшить стеатоз печени. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических соединений, препарат действует на уровне щеточной каемки тонкого кишечника и препятствует всасыванию холестерина, что приводит к уменьшению его поступления из кишечника в печень. Таким образом, снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается его выведение из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты) и не ингибирует синтез холестерина в печени (в отличие от статинов).

Гипохолестеринемическое действие статинов основано на их способности конкурентно ингибировать активность гидроксиметилглутарил коэнзимом А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), что сопровождается уменьшением внутриклеточного пула холестерина и возрастанием числа рецепто-

ров к липопротеинам низкой плотности на мембране гепатоцитов с увеличением их захвата.

Резалют® — препарат, в состав которого входят омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты в оптимальном соотношении, рекомендованном ВОЗ [33] в комбинации с фосфолипидами. Соответствие концепции «здорового питания» Резалюта®, зарегистрированного как лекарственный препарат не только в РФ, но и в Германии, не только в его композиции, но и способе производства. Он не содержит никаких красителей, консервантов или стабилизаторов. Резалют® используется как для профилактики, так и для лечения метаболических нарушений, в качестве моно- или комбинированной терапии, как в описанном клиническом наблюдении. Его способность оказывать двойное действие (гепатотропное и непосредственно гипохолестеринемическое) была подтверждена в национальном многоцентровом проспективном исследовании REZALUT-01 с включением 580 пациентов с НАЖБП и другими заболеваниями печени и/или гиперхолестеринемией. Исследование проводилось в 55 лечебных учреждениях шести городов России (Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Новосибирск, Екатеринбург, Ростов-на-Дону). Пациентам назначали препарат Резалют® по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 3 мес. В процессе исследования осуществляли мониторинг биохимических показателей: активности сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и показателей липидного спектра (общего холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)). Результаты исследования продемонстрировали высокую приверженность лечению (более 95 % пациентов соблюдали режим дозирования препарата и сроки

терапии), улучшение общего самочувствия к концу исследования было отмечено подавляющим большинством пациентов (84–100 % случаев), переносимость препарата была хорошей. Важно отметить достоверную положительную динамику со стороны лабораторных показателей, которые изучались в исследовании. В конце лечения отмечалось достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз, общего холестерина, ТГ и ЛПНП ($p < 0,001$, рис. 2) [34–36].

В небольшом исследовании с включением 30 пациентов с НАЖБП показано антиоксидантное действие Резалюта®, что проявлялось достоверным снижением показателей перекисного окисления липидов: малонового альдегида (на 53,7 %, $p < 0,05$) и диеновых конъюгатов (на 43 %, $p < 0,05$) [37].

Важно обратить внимание еще на одно исследование, которое демонстрирует полифункциональность препарата, с включением 82 пациентов старше 35 лет с артериальной гипертензией высокого риска (SCORE > 5 %), дислипидемией с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и нормальными показателями печеночных проб, которые были рандомизированы в две группы: больные (40), получавшие аторвастатин, и больные (42), получавшие аторвастатин в комбинации с препаратом «Резалют Про». При комбинации статинов с Резалютом наблюдалось более выраженное снижение уровня общего холестерина и его фракций, что приводило к дополнительному уменьшению жесткости стенок сосудов и более выраженному улучшению параметров микроциркуляции [38].

Таким образом, существуют доказательства (метаанализы и систематические обзоры, контролируемые исследования), что средиземноморская диета оптимальна для пациентов с не-

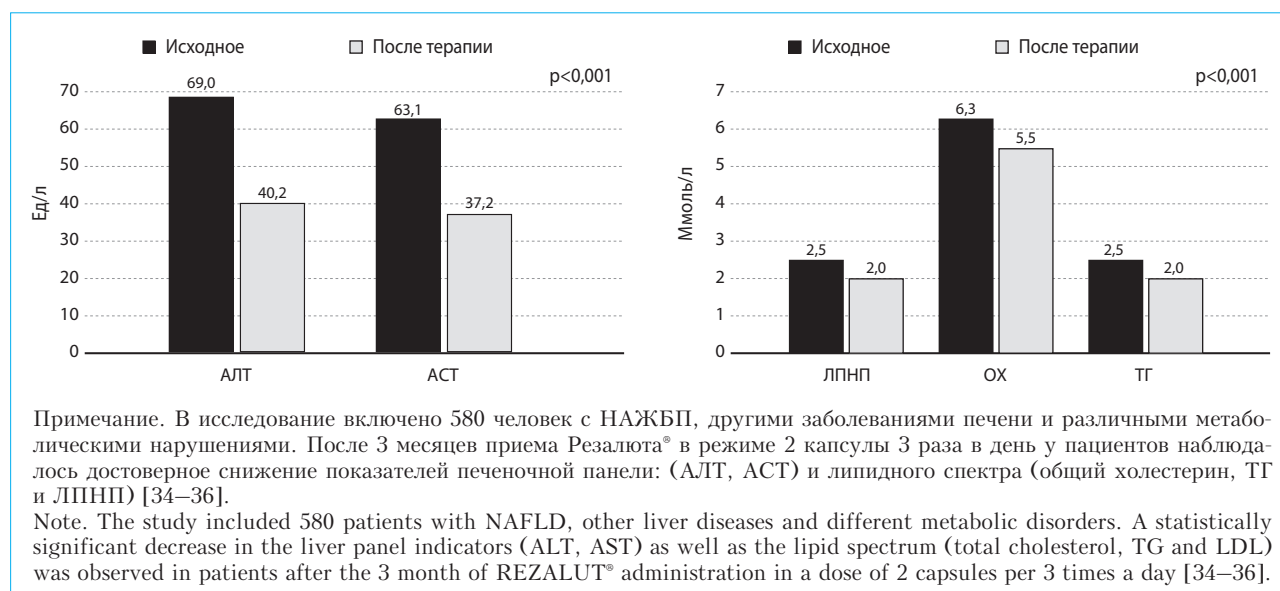


Рис. 2. Результаты многоцентрового исследования REZALUT-01

Fig. 2. The results of REZALUT-01 multi-centre study

алкогольной жировой болезнью печени, она продлевает жизнь, снижает риск сердечно-сосудистых, онкологических и многих других заболеваний. Молекулярные механизмы благоприятного воздействия на здоровье доказаны для таких компонентов средиземноморской диеты, как полифенолы, каротиноиды, олеиновая кислота (мононенасыщенная жирная кислота — основной компонент оливкового масла), полиненасыщенные

жирные кислоты (Резалют®) и пищевые волокна. Включение компонентов средиземноморской диеты в диету западного стиля уменьшает стеатоз печени, который в настоящее время служит независимым фактором риска развития атеросклероза. Резалют® может быть использован у пациентов с метаболическим синдромом для профилактики, в качестве комбинированной и монотерапии в зависимости от клинической ситуации.

Литература / References

1. <http://weekjournal.ru/society/29815/>.
2. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2014;24(5):36–41 [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective out-patient diagnostics of diffuse liver diseases Rus J Gastroenterol Hepatol Colproctol. 2014;24(5):36–41 (In Rus.)].
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов Т.И., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2015; 25(6):31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Rus J Gastroenterol Hepatol Colproctol. 2015;25(6):31–41 (In Rus.)].
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Бугверов А.О., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(2):24–42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Colproctol. 2016;26(2):24–42 (In Rus.)].
5. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Collins R., Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083–96.
6. <https://ritual.ru/poleznaya-informacia/articles/statistika-smernosti-v-rossii/>.
7. Lee Y.H., Kim K.J., Yoo M.E., Yoon H.J., Jo K., Youn J.C., et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. J of Hepatol. 2018;68:764–72.
8. Sobrecases H., Lê K.A., Bortolotti M., Schneider P., Ith M., Kreis R., Boesch C., Tappy L. Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. Diabetes&Metabolism. 2010;36(3):244–6.
9. Kechagias S., Ernersson Å., Dahlqvist O., et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. Gut. 2008;57:649–54.
10. Albhaisi S., Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease. F1000Research. 2018;7:F1000 Faculty Rev-720. DOI: 10.12688/f1000research.14421.1
11. http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/NAFLD_RU.pdf.
12. Zelber-Sagi S., Salomone F., Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. Liver Int. 2017;37(7):936–49.
13. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Stefanidis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease. 2006;16(8):559–68.
14. Trichopoulos A., Costacou T., Bamia Ch, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. N Engl J Med. 2003;348:2599–608.
15. Kim S., Haines P.S., Siega-Riz A.M., Popkin B.M. The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States. J Nutr. 2003;133:3476–84.
16. Fraser A., Abel R., Lawlor D.A., Fraser D., Elhayany A. A modified Mediterranean diet is associated with the greatest reduction in alanine aminotransferase levels in obese type 2 diabetes patients: results of a quasi-randomised controlled trial. Diabetologia. 2008;51:1616–22.
17. Bozzetto L., Prinster A., Annuzzi G., et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2012;35:1429–35.
18. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., et al. The mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013;59:138–43.
19. Kontogianni M.D., Tileli N., Margariti A., et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Nutr. 2014;33:678–83.
20. Trovato F.M., Catalano D., Martines G.F., Pace P., Trovato G.M. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. Clin Nutr. 2015;34:86–8.
21. Chan R., Wong V.W., Chu W.C., et al. Diet-quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. PLoS One. 2015;10:e0139310.
22. Aller R., Izaola O., de la Fuente B., de Luis Roman D.A. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. Nutr Hosp. 2015;32:2518–24.
23. Abenavoli L., Greco M., Nazionale I., et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9:519–27.
24. Trovato F.M., Martines G.F., Brischetto D., Trovato G., Catalano D. Neglected features of lifestyle: their

- relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2016;8:1459–65.
25. *Маевская М.В., Маевский Р.М.* Еда как образ жизни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):104–15 [*Mayevskaya M.V., Mayevsky R.M.* Food as a lifestyle *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(5):104–15 (In Rus.)].
 26. *Buckland G., Mayen A.L., Agudo A., Travier N., Navarro C., Huerta J.M., et al.* Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr.* 2012;96(1):142–9.
 27. *Lu W., Li S., Li J., et al.* Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1459790.
 28. *Sawada N., Inoue M., Iwasaki M., et al.* Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142:1468–75.
 29. *Zarate R., el Jaber-Vazdekis N., Tejera N., Pérez J.A., Rodríguez C.* Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clinical and Translational Medicine.* 2017;6:25.
 30. *Panchal S.K., Poudyal H., Brown L.* Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr.* 2012;142:1026–32.
 31. <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/mediterranean-diet/art-20047801>.
 32. *Khera A.V., Emdin C.A., Drake I., et al.* Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2349–58.
 33. *Simopoulos A.P.* The importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(6):674–88.
 34. *Балукова Е.В., Успенский Ю.П.* Эссенциальные фосфолипиды нового поколения в комплексной терапии дислипидемии. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2012;1:91–4 [*Balukova E.V., Uspensky Yu.P.* Essential phospholipids of the new generation in the complex therapy of dyslipidemia. *Consilium Medicum. Gastroenterology. (App.)* 2012;1:91–4 (In Rus.)].
 35. *Грищенко Е.Б.* Место фосфолипидных препаратов в современной терапевтической практике. *Медицинский Совет.* 2013;3:52–7 [*Gryshchenko E.B.* Place of phospholipid drugs in modern therapeutic practice. *Medical advice.* 2013;3:52–7 (In Rus.)].
 36. *Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г.* Гиполипидемическая терапия и печень. *Российские Медицинские Вести.* 2012;17(1):43–51 [*Bakulin I.G., Sandler Yu.G.* Hypolipidemic therapy and the liver. *Med Vesti.* 2012;17(1):43–51 (In Rus.)].
 37. *Мязин Р.Г.* Неалкогольная болезнь печени: новые возможности терапии. *Медицинский Совет.* 2014;13 [*Myazin R.G.* Non-alcoholic liver disease: New treatment options. *Medit-sinsky Sovet.* 2014; 13 (In Rus.)].
 38. *Драпкина О.М., Зятенкова Е.В., Корнеева О.Н.* Влияние полиненасыщенных фосфолипидов на показатели микроциркуляции, функцию эндотелия сосудов и липидный спектр у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и дислипидемией. *Российские медицинские вести.* 2013;18(1):47–55 [*Drapkina O.M., Zyatenkova E.V., Korneyeva O.N.* Effect of polyunsaturated phospholipids on microcirculation, endothelial function and lipid spectrum in patients with high risk systemic hypertension and dyslipidemia. *Med Vesti.* 2013;18(1):47–55 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-6815-6015.

Information about the authors

Marina V. Mayevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Expert-Gastroenterologist of the RF Ministry of Healthcare.
ORCID: 0000-0002-6815-6015.

Поступила: 22.08.2018

Received: 22.08.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Подозреваете лейкоз?

Это может быть болезнь Гоше¹⁻⁷!

У ПАЦИЕНТОВ С ПРИЗНАКАМИ **СПЛЕНОМЕГАЛИИ**
И/ИЛИ **ТРОМБОЦИТОПЕНИИ** ПРОВОДЯТ ФЕРМЕНТНУЮ
ДИАГНОСТИКУ БОЛЕЗНИ ГОШЕ¹⁻⁶



При подозрении на болезнь Гоше крайне важно провести диагностику. Для этого Вы можете направить пациента к врачу-генетику или позвонить на горячую линию для уточнения лабораторий, проводящих бесплатную диагностику: 8-800-100-24-94

КРАЙНЕ ВАЖНО
ПРОВЕСТИ
ФЕРМЕНТНУЮ
ДИАГНОСТИКУ
БОЛЕЗНИ ГОШЕ

DBS = метод сухой капли крови.

Литература: 1. Mistry P. K., Cappellini M. D., Lukina E. et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am. J. Hematol.* 2011; 86 (1): 110–115. 2. Binesh F., Yousef A., Ordooei M., Bagherinasab M. Gaucher disease, an unusual cause of massive splenomegaly, a case report. *Iran J. Ped. Hematol. Oncol.* 2013; 3 (4): 173–175. 3. Grabowski G. A., Petsko G. A., Kolodny E. H. Chapter 146: Gaucher disease / Valle D., Beaudet A. L., Vogelstein B. et al., eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2014. <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=4748§ionid=45374148>. Accessed July 14, 2014. 4. Thomas A. S., Mehta A. B., Hughes D. A., Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol. Dis.* 2013; 50 (3): 212–217. 5. Mistry P. K., Sadan S., Yang R., Yee J., Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am. J. Hematol.* 2007; 82 (8): 697–701. 6. Stirnemann J., Boutten A., Vincent C. et al. Impact of imiglucerase on the serum glycosylated-ferritin level in Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 2011; 46 (1): 34–38. 7. Di Rocco M. et al. *Pediatr. Blood Cancer.* 2014; 61 (11): 1905–1909.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru.

SANOFI

ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ПРАВА НА ИЗОБРАЖЕНИЯ ПРИНАДЛЕЖАТ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВУ АО «САНОФИ АВЕНТИС ГРУП»



АКТИВИА®

БИФИДОБАКТЕРИИ ACTIREGULARIS®



КИСЛОМОЛОЧНЫЙ ПРОБИОТИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ

Естественная помощь пищеварению!

В ходе многочисленных международных исследований было доказано, что АКТИВИА:

- помогает уменьшить дискомфорт в животе
- улучшает функциональное состояние желудочно-кишечного тракта

товар сертифицирован на правах рекламы



РОССИЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ РЕКОМЕНДУЕТ
ЕСТЬ АКТИВИА КАЖДЫЙ ДЕНЬ!





Принципы рационального питания при запоре

Ю.О. Шульпекова, Д.А. Шептулин, Н.В. Шульпекова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель обзора: рассмотреть актуальность проблемы запора, связанного с дефицитом пищевых волокон, и принципы организации питания с целью его коррекции.

Основное содержание. В странах с западным стилем питания пищевые волокна в рекомендуемых количествах употребляет только порядка 10 % людей, и первичный запор с нормальным транзитом составляет подавляющее большинство случаев. Особенная роль в поддержании функции толстой кишки принадлежит углеводам. Ведение пищевого дневника помогает подобрать оптимальный для пациента тип питания и снизить вероятность метеоризма. Особенно важная роль принадлежит пищевым волокнам — олигосахаридам и полисахаридам. Вязкие волокна в наибольшей степени способны к набуханию и проявляют метаболические эффекты на уровне тонкой кишки. Невязкие и нерастворимые волокна увеличивают объем каловых масс, стимулируют перистальтику и оказывают пребиотическое действие. Низкое содержание пищевых волокон в рационе — фактор, провоцирующий кишечный дисбиоз с сокращением популяции *Bacteroides* и *Ruminococcus*. В регуляции кишечной перистальтики и секреции заметную роль играют также флавоноиды. При запоре функционального происхождения в составе микробиоты существенно снижено содержание представителей родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides*. Изменения состава микрофлоры коррелируют с психопатологическими симптомами. Среди штаммов, проявляющих лечебное действие при запоре: *Escherichia coli* Nissle 1917, пробиотическая смесь VSL#3, комбинированный пробиотик Флорасан-Д, *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) DN-173 010, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus rhamnosus* GG. Для профилактики и коррекции запора создаются продукты функционального питания, обогащенные олиго- и полисахаридами и пробиотиками. Продукция марки «Активия» содержит *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 (*ActiRegularis*) в концентрации не менее 10⁸ КОЕ/г. Потребление кисломолочных продуктов с *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 способствует устранению субклинических дискомфортных ощущений в животе у практически здоровых людей, уменьшает время кишечного транзита и способствует нормализации частоты дефекации при запоре.

Заключение. Первой ступенью лечения запора в большинстве случаев служит нормализация режима питания, введение пищевых волокон, а также добавление пробиотиков в составе продуктов функционального питания или лекарственных препаратов.

Ключевые слова: запор, пищевые волокна, пробиотик, *Bifidobacterium lactis* DN-173 010

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Danone.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В. Принципы рационального питания при запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):117–125. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-117-125>

Principles of Rational Nutrition for Managing Constipation

Yuliya O. Shulpekova, Dmitry A. Sheptulin, Nadezhda V. Shulpekova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow Russian Federation

Aim. The aim of this work was to investigate the problem of constipation associated with a deficiency in dietary fibre and to develop principles for the nutritional management of this condition.

Main findings. In countries characterized by the Western-style diet, only about 10% of people consume an optimal amount of fibre daily. As a result, primary normal-transit constipation is a common problem. A special role in maintaining the function of the colon belongs to carbohydrates. Keeping a food diary helps to choose an optimal type of nutrition for a patient and reduce the likelihood of flatulence. Food fibres (oligosaccharides and polysaccharides) play an especially important role. Viscous fibres are most capable of swelling, thus exhibiting metabolic effects at the level of the small intestine. Non-viscous and insoluble fibres increase the volume of feces, stimulate peristalsis

and exert a prebiotic effect. A low content of fibre in the diet is a factor provoking intestinal dysbiosis followed by a decrease in *Bacteroides* and *Ruminococcus* populations. Flavonoids also play an important role in the regulation of intestinal peristalsis and secretion. Under constipation of functional origin, the microbiota contains a significantly reduced amount of *Bifidobacterium* and *Bacteroides*. Changes in the composition of microflora correlate with psychopathological symptoms. Strains capable of exhibiting a therapeutic effect in constipation include *Escherichia coli* Nissle 1917, a probiotic mixture of VSL#3, Florasan-D combined bacterium, DN-173 010 *Bifidobacterium lactis* (B. lactis), HN019 *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus rhamnosus* GG. For the prevention and management of constipation, functional food products enriched with oligo-, polysaccharides and probiotics are developed. Thus, various products of the Activia brand contain DN-173 010 *Bifidobacterium lactis* (ActiRegularis) at a concentration of at least 10^8 CFU / g. The consumption of fermented milk products with DN-173-010 *Bifidobacterium lactis* contributes to the elimination of subclinical discomfort in the abdomen in practically healthy people, reduces the time of colon transit and helps to normalise the frequency of defecation.

Conclusion. In most cases, the first stage in managing constipation is the normalisation of the diet by means of adding dietary fibre and probiotics into the composition of functional foods or medical preparations.

Keywords: constipation, dietary fibres, probiotic, DN-173-010 *Bifidobacterium lactis*

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Danone.

For citation: Shulpekova Yu.O., Sheptulin D.A., Shulpekova N.V. Principles of Rational Nutrition for Managing Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):117–125. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-117-125>

Запор — синдром, характеризующий нарушение секреторной и эвакуаторной функции толстой кишки. Запор может проявляться в виде редкого стула (<3 раз в неделю), уплотнения консистенции каловых масс, затруднения при дефекации с необходимостью длительного натуживания, ощущением препятствия в прямой кишке, необходимостью применения специальных приемов для облегчения отхождения каловых масс. Если проявления запора сохраняются >3 месяцев, он расценивается как хронический [1, 2]. В противном случае запор можно охарактеризовать как «ситуационный», «эпизодический». Термином «задержка стула» (obstipatio), как правило, обозначают случаи длительного отсутствия дефекации на фоне серьезных неблагоприятных воздействий, требующие специальных мер. Это, например, случаи задержки стула на фоне введения опиоидных анальгетиков, тяжелой кишечной инфекции, гипокалиемии, а также при обездвиженности с развитием калового завала.

Чередование периодов запора и диареи характерно для синдрома раздраженного кишечника.

Распространенность запора в странах с так называемым «западным» стилем питания, характеризующимся недостаточным содержанием растительных волокон, достигает 15–20 % и более. У детей запор нередко связан с недостаточной или неправильно сформированной привычкой к дефекации (которая обычно формируется к 4 годам), а также нерациональным или меняющимся типом питания. Наклонность к запору в пожилом возрасте отчасти связана с возрастным ослаблением перистальтики ректо-сигмоидного перехода, слабостью мышц тазового дна, пониженным потреблением клетчатки, наличием сопутствующих заболеваний. В пожилом возрасте на фоне запора повышается вероятность развития недержания мочи и мочевого инфекций, дивертикулита, стеркоральных язв толстой кишки, делириозных состояний. Каловый завал может со-

провождаться рефлекторным повышением секреции с подтеканием жидкого кала из прямой кишки — так называемой «парадоксальной диареей».

Необходимо установить, выступает запор в роли самостоятельного заболевания или имеет вторичное происхождение (таблица 1) [1–3].

Первичный запор с нормальным транзитом, как правило, обусловлен нарушением ритма питания и дефицитом пищевых волокон, в связи с чем его нередко обозначают как «простой запор», или «запор, зависящий от потребления волокон». В западных странах пищевые волокна в рекомендуемых количествах употребляет только 10 % людей [4]. **Именно на долю простого запора приходится подавляющее большинство случаев обращений пациентов (порядка 90 %).** Важнейшее значение имеет проблема нерационального питания и несбалансированного ограничения приема пищи и жидкости с целью снижения веса.

Запор в рамках функциональных заболеваний кишечника, как правило, характеризуется нормальным временем транзита. Для этого варианта характерно наличие отчетливых позывов на дефекацию, частота дефекаций может быть нормальной, но стул плотный и комковатый, небольшого объема (<200 г в сутки); часто беспокоит чувство неполного опорожнения прямой кишки. Повышение содержания растительных волокон в рационе до рекомендуемых 25–30 г в сутки при достаточном потреблении жидкости обычно приводит к нормализации стула.

Причины идиопатического запора с замедленным транзитом недостаточно изучены. Запор с замедленным транзитом чаще встречается у молодых женщин и нередко проявляется уже в детстве. При запоре с замедленным транзитом отчетливые позывы на дефекацию отсутствуют, стул бывает 1 раз в неделю и реже, хотя его консистенция может сохраняться мягкой. Описаны

Таблица 1. Классификация запора по происхождению

Table 1. Classification of constipation by its origin

Первичный запор Primary constipation	Вторичный запор Secondary constipation
С нормальным транзитом With a normal transit	Индукированный лекарствами (опиоиды, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, верапамил, антихолинергические, антигистаминные, антидепрессанты, фенотиазины, активированный уголь, антипаркинсонические препараты, препараты железа и алюминия, мочегонные и др.) Drug-induced (opioids, beta-blockers, ACE inhibitors, verapamil, anticholinergics, antihistamines, antidepressants, phenothiazines, activated carbon, antiparkinson medications, iron and aluminum preparations, diuretics, etc.)
С замедленным транзитом With a slow transit	Вследствие нарушенной проходимости кишечника (рак, стриктура, гипоганглиоз, болезнь Гиршпрунга) Due to impaired intestinal patency (cancer, stricture, hypoganglion, Hirschsprung's disease)
С нарушением дефекации With a defecation disorder	На фоне болезненных процессов в аноректальной зоне (трещина, осложненный геморрой, парапроктит, пролапс мышц тазового дна и ректоцеле) Against the background of painful processes in the ano-rectal zone (a crack complicated by hemorrhoids, paraproctitis, prolapse of pelvic floor muscles and rectocele)
	Вследствие неврологических заболеваний (паркинсонизм, рассеянный склероз, автономная невропатия и др.) Due to neurological diseases (Parkinsonism, multiple sclerosis, autonomic neuropathy, etc.)
	Вследствие системных метаболических расстройств (гипотиреоз, гиперкальциемия (включая случаи паранеопластических реакций при мелкоклеточном раке легкого), феохромоцитома, порфирия и др.) Due to systemic metabolic disorders (hypothyroidism, hypercalcemia (including cases of paraneoplastic reactions in small-cell lung cancer), pheochromocytoma, porphyria, etc.)
	На фоне системных заболеваний с поражением нервно-мышечных структур (сахарный диабет, амилоидоз, склеродермия, митохондриальные миопатии) Against the background of systemic diseases with the defeat of neuromuscular structures (diabetes mellitus, amyloidosis, scleroderma, mitochondrial myopathies)
	На фоне беременности Against the background of pregnancy
	На фоне психических заболеваний (депрессия, расстройства пищевого поведения) Against the background of mental illness (depression, eating disorders)

тяжелые формы при врожденном гипоганглиозе, редких наследственных висцеральных мио- или нейропатиях, злоупотреблении слабительными («лаксативной болезни»). Крайнюю степень запора с замедленным транзитом обозначают как «инертная кишка»; при этом самостоятельный стул и эффект от назначения слабительных практически отсутствуют. Для оценки транзита проводится рентгенография толстой кишки с рентгенопозитивными метками, продвижение которых оценивают на протяжении 72 часов.

Первичный запор по типу аноректального расстройства связан с нарушением координированного расслабления мышц тазового дна (в особенности лобково-прямокишечной мышцы и наружного анального сфинктера, что обозначается как «анизмус»), а также неадекватным напряжением брюшного пресса при дефекации. Для этого варианта запора характерно длительное бесплодное натуживание, чувство препятствия в прямой кишке при натуживании, необходимость прибегать к специ-

альным мерам для облегчения эвакуации кала — изменение позы, надавливание на тазовое дно, вплоть до ручного извлечения каловых масс. Одна из вероятных причин диссинергии мышц аноректальной зоны — неправильное формирование привычки к дефекации; во многих случаях подобные нарушения фиксируются с детства. Аноректальное расстройство нередко выявляется и при установленном диагнозе синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора [5]. Длительное натуживание может провоцировать пролапс мышц тазового дна и формирование ректоцеле. Для диагностики диссинергии мышц тазового дна, помимо тщательного исследования per rectum, применяются тест изгнания баллончика, аноректальная манометрия, магнитно-резонансная или рентгеновская дефекография [1, 2].

Рациональное питание при запоре. Правильный режим питания и дополнительное введение в рацион некоторых пищевых компонентов эффективны во многих случаях (особенно при запоре

с нормальным транзитом) и позволяют избежать назначения слабительных. В поддержании ритма дефекации важную роль играет достаточно калорийный завтрак, который поддерживает естественный рефлекс опорожнения кишечника в первой половине дня; для сохранения аппетита в утренние часы нужно избегать позднего приема пищи накануне. Напитки с кофеином в утренние часы также стимулируют естественные высокоамплитудные перистальтические сокращения.

Особенная роль в поддержании функции толстой кишки принадлежит углеводам: дисахаридам, олигосахаридам, полисахаридам. Среди естественных дисахаридов наиболее отчетливое послабляющее действие оказывают фруктоза и лактоза. Абсорбция этих дисахаридов во многом определяется генетическими факторами; усвоение фруктозы также зависит от одновременного поступления глюкозы, с которой она усваивается дружелюбно. Невсосавшиеся лактоза и фруктоза способны привлекать воду в просвет кишечника вплоть до развития диареи. Сходным свойством обладают сахарные спирты, которые содержатся в спелых фруктах и ягодах: сорбитол — в косточковых плодах (яблоках, персиках, черносливе), ксилитол — в ягодах. Ведение пищевого дневника с оценкой влияния тех или иных видов пищи (различных фруктов и ягод, меда и молочных продуктов) помогает подобрать оптимальный для пациента тип питания.

Олигосахариды представлены мальтодекстрином (патокой), фруктоолигосахаридами и фруктанами (олигофруктозой и инулином); им принадлежит важная роль в поддержании регулярного стула [6]. Эти соединения фруктозы и глюкозы с различной длиной цепи в небольшом количестве содержатся в растительных продуктах (луке, чесноке, пшенице, цикории, спарже, бананах, артишоке, топинамбуре, помидорах, злаковых, меде, бобовых), а также в молочных продуктах и гидролизуются гликозидазами тонкой кишки [4, 7, 8].

Растительные полисахариды по химическому строению подразделяют на некрахмальные и крахмальные. Некрахмальные полисахариды входят в состав клеточных стенок, а также слизи и камеди (клейкого сока, смолистых веществ) на поверхности и в мякоти растений. К ним относятся целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, β -глюканы и гидроколлоиды [9]. В кишечнике человека нет ферментов для переваривания некрахмальных полисахаридов, и основная их часть перерабатывается микрофлорой. Прежде эти компоненты считались балластными и целенаправленно удалялись при приготовлении блюд, однако сегодня установлена их важнейшая роль для регуляции деятельности кишечника. Крахмальные полисахариды подразделяют на быстро и медленно переваримые (гидролизующиеся амилазой) и устойчивый крахмал. Устойчивый крахмал содержится в зерновых (пшеница, рис), корнеплодах (картофель) и бобовых (чечевица, фасоль, горох) и наряду с не-

крахмальными полисахаридами и олигосахаридами относится к пищевым волокнам. К волокнам по свойствам также близок лигнин — неуглеводное полифенольное соединение в составе клеточных оболочек многих растений и семян.

В зависимости от способности к дисперсии в водной среде пищевые волокна подразделяют на растворимые, которые, в свою очередь, делятся на вязкие, гелеобразующие (например, гуаровая камедь, β -глюканы, псиллиум и устойчивый мальтодекстрин), невязкие (например, инулин, фруктоолигосахариды и декстрин пшеницы), и нерастворимые, волокнистые (например, пшеничные отруби и устойчивый крахмал). Вязкие волокна в наибольшей степени способны к набуханию, за счет чего их объем может увеличиваться в десятки-сотню раз. Метаболические эффекты пищевых волокон (нормализация обмена глюкозы, снижение уровня триглицеридов и холестерина) проявляются на уровне тонкой кишки и значительно коррелируют с вязкостью [10]. Такой эффект отчетливо показан, например, у пектина и оболочек семян подорожника овального — псиллиума. Невязкие растворимые волокна (инулин, фруктоолигосахариды и декстрин пшеницы и др.) и нерастворимые волокна (пшеничные отруби и др.) не проявляют нормализующего действия на обмен глюкозы и холестерина, однако увеличивают объем каловых масс, стимулируют перистальтику и оказывают пребиотическое действие [11, 12]. В особенности выраженным послабляющим эффектом в условиях запора обладают те волокна, которые сохраняют волокнистую структуру при попадании в толстую кишку. Растворимые гелеобразующие пищевые волокна (например, псиллиум) удерживают воду, увеличивают объем и смягчают консистенцию каловых масс, тогда как нерастворимые механически раздражают слизистую оболочку, стимулируя секрецию и перистальтику.

Углеводы в кишечнике служат источником выработки короткоцепочечных жирных кислот, исключительно важных для регуляции кишечной секреции и перистальтики (в особенности, бутират). Бутират стимулирует дифференцировку кишечного эпителия и выработку муцина — среды обитания основных продуцентов масляной кислоты — *Bacteroides* и *Ruminococcus*, а также других анаэробов. Низкое содержание пищевых волокон в рационе (так же, как и чрезмерное содержание жира) — фактор, провоцирующий кишечный дисбиоз с низкой продукцией бутирата [13]. В этих условиях резко сокращается популяция *Bacteroides* и *Ruminococcus*, а также *Lactococcus*, снижается активность ферментов бутираткиназы и фосфатбутирилтрансферазы; недостаточная утилизация ацетил-CoA вместе с избыточным развитием бактерий типа Firmicutes способствуют развитию ожирения [13].

В метаанализе и систематическом анализе показана эффективность пищевых волокон (цел-

люлозы, растительных экстрактов, препаратов подорожника, отрубей и злаковых, частично гидролизованной гуаровой камеди и в особенности псиллиума) в лечении запора [14, 15], даже с замедленным транзитом [16]. Волокна оказывают и противовоспалительное действие, способствуют регенерации эпителия и уменьшают выраженность апоптоза кишечных миоцитов [17]. Информация о содержании пищевых волокон в различных продуктах доступна в многочисленных справочных материалах. Увеличивать их содержание в рационе следует ступенчато — для оценки переносимости и во избежание калового завала при замедленном транзите.

Проблема метеоризма. Вздутие живота — частый симптом, сопутствующий запору, в особенности при функциональных заболеваниях [20]. В основе вздутия может лежать не только избыточная продукция газов, связанная с избыточным бактериальным ростом и дисбиозом, но и висцеральная гиперчувствительность, а также диссинергия мышц брюшного пресса [21, 22]. Источником избыточного газообразования могут служить короткоцепочечные углеводы (англ. fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols, сокращенно англ. FODMAP), о некоторых из которых речь шла выше. В особенности часто метеоризм провоцируют бобовые, богатые олигосахаридами раффинозой и стахиозой, устойчивыми к переработке кишечными гликозидазами в силу стереохимического строения молекул. Кроме того, бобовые содержат ингибиторы протеаз, защищающие семена от повреждения. В представителях семейства крестоцветных (капуста всех видов, редис, брюква, репа, кресс-салат) содержится другой трудноперевариваемый олигосахарид — глюкорафан. Первоначально для уменьшения симптоматики функциональных заболеваний кишечника было предложено резкое ограничение потребления продуктов с FODMAP. Однако последующие работы показали, что это может провоцировать нарушение усвоения железа и кальция. Долгосрочные неконтролируемые исследования показывают, что наиболее обоснован индивидуальный подбор растительных продуктов, богатых углеводами [23]. Для уменьшения метеоризма некоторые авторы рекомендуют ферментированные соевые продукты, а также прием препаратов α -глюкозидазы.

Малоизученные растительные компоненты. Бобовые и злаковые содержат лектины — молекулы белковой или гликопротеидной структуры [24], устойчивые к ферментативному расщеплению [25, 26]. Предположительно, лектины, как и глиадин, могут вызывать иммунные реакции и нарушение функций кишечника.

Другие особенности питания. Следует свести к минимуму употребление алкоголя, так как он способствует обезвоживанию организма, а некоторые алкогольные напитки содержат танины. Эти

вяжущие вещества из группы полифенолов в больших количествах содержатся в неспелых фруктах, а также в гранатах, винограде, гуаве и хурме и могут усугублять запор.

В регуляции кишечной перистальтики и секреции заметную роль играют флавоноиды — полифенольные соединения, содержащиеся в большинстве продуктов растительного происхождения. Флавоноиды стимулируют выработку энтерогормонов, а имеющие строение гликозидов, возможно, прямо влияют на гладкие миоциты. Судя по результатам исследований флавоноида нарингенина, которым особенно богаты цитрусовые и томаты, вещества этой группы перспективны для создания препаратов для лечения и профилактики запора.

Некоторые исследователи связывают развитие функционального запора с реакцией на белок коровьего молока. При энзиматическом расщеплении определенных подтипов β -казеина высвобождаются пептиды, замедляющие кишечный транзит (например, β -казоморфин 7) [27].

Роль кишечной микрофлоры и применение пробиотиков. Предполагается, что влияние микрофлоры на перистальтику и секрецию реализуется через воздействие компонентов цитоплазмы бактерий, конечных продуктов метаболизма (короткоцепочечных жирных кислот, метана, соединений серы), обмен желчных кислот, высвобождение энтерогормонов и иммунные реакции. Доказано, что кишечная микрофлора способна стимулировать или подавлять мигрирующий моторный комплекс [28].

При функциональном запоре и синдроме раздраженного кишечника с запором установлено существенное снижение содержания представителей родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, в части работ также показано снижение *Lactobacillus* и *Prevotella* [29–32]. Уменьшение популяции *Bacteroidetes* сопровождается более выраженным нарушением моторики прямой кишки и сопутствующих эмоциональных расстройств [32]. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника встречается достоверно чаще, чем у здоровых лиц (порядка 37,5 %); при этом определяется более высокий уровень депрессии [32]. Однако сложно ответить на вопрос, в какой степени изменения микрофлоры можно рассматривать как причину или следствие функциональной патологии кишечника и есть ли однозначная связь между изменением определенных бактериальных таксонов и типом нарушений. В свою очередь, индуцированное извне изменение моторики и характера питания заметно влияют на состав микрофлоры [13, 33]. Замедление перистальтики и развитие функционального запора ассоциировано с увеличением популяции метаногенных бактерий, а эффект пробиотиков в лечении запора отчасти связывают с угнетением метаногенов [34].

Ряд пробиотических штаммов обладает отчетливым послабляющим действием. Супернатанты культуры *Escherichia coli* Nissle 1917 усиливают сократительную способность кишечных миоцитов [35]. Назначение пробиотической смеси VSL#3, включающей 8 пробиотических штаммов, сопровождается облегчением запора и вздутия живота [36]. При запоре с замедленным транзитом показан положительный эффект трансплантации фекальной микрофлоры в сочетании с растворимым пищевым волокном (пектином) [37]. Комбинированный пробиотик, в состав которого входят *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* в плацебо-контролируемом исследовании у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором способствовал достоверному уменьшению выраженности боли и нарушений стула, нормализации показателей водородного дыхательного теста, повышению качества жизни больных [38].

В метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 464 показано, что пробиотики обладают достоверным эффектом в отношении лечения запора и уменьшения времени кишечного транзита [39]. Чаще всего в анализируемых работах применялись пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) DN-173 010, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus rhamnosus* GG; средняя доза составила $1,72 \times 10^{10}$ КОЕ/день, а длительность применения — от 10 до 28 дней. Наиболее выраженный послабляющий эффект — от умеренного до значительного — был получен при приеме *Bifidobacterium lactis* HN019 (стандартизованная разность средних 0,72, 95 % ДИ: 0,27–1,18, $p < 0,01$) и *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 (стандартизованная разность средних: 0,54, 95 % CI: 0,15–0,94, $p < 0,01$); в отношении других штаммов и комбинаций штаммов эффект был менее отчетливым, что, возможно, обусловлено меньшим числом работ, где они применялись. Факторы, позволяющие предсказать более высокую эффективность пробиотиков в нормализации стула, — более старший возраст и женский пол [39]. Наиболее отчетливое действие, по-видимому, проявляют именно бифидобактерии. Компоненты цитоплазмы этих бактерий стимулируют перистальтическую активность; кроме того, бифидобактерии обладают способностью к деградации опиоидоподобных пептидов, выделяющихся из пищевых продуктов (в частности, фрагментов казеина и глицина) и оказывают противовоспалительное действие [40].

Для профилактики и коррекции запора создаются продукты функционального питания и пищевые добавки, обогащенные олиго- и полисахаридами и пробиотическими штаммами [18]. В качестве волокон в них включают устойчивый мальтодекстрин, галактоолигосахарид, деполимеризованный алгинат натрия, полидекстрозу, пектин, частично гидролизованную гуаровую камедь, пшеничные от-

руби, кусочки фруктов и злаков [19]. Продукты функционального питания при ежедневном приеме способствуют нормализации тех или иных физиологических процессов (что отличает их от лекарственных средств, применяющихся для лечения заболеваний). В ряде стран разработана система маркировки пищевых продуктов с указанием их положительного эффекта, например: «для нормализации функции кишечника». Продукты функционального питания часто изготавливают также на основе кисломолочных продуктов — важнейших повседневных поставщиков кальция и ценного белка казеина. Такие продукты, заквашенные с помощью традиционных йогуртовых культур (болгарской палочки и термофильного стрептококка), дополнительно обогащают пробиотическими штаммами, пищевыми волокнами, белком. Чтобы продукт для функционального питания был зарегистрирован на рынке, необходимо, чтобы он соответствовал строгим требованиям качества сырья, эффективности и безопасности.

Во многих странах мира кисломолочные продукты функционального питания представлены продукцией марки «Активиа»; в России это единственный зарегистрированный тип продуктов функционального питания. Они содержат упомянутый выше пробиотический штамм *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 (коммерческое наименование — *ActiRegularis*), который показал эффективность в устранении запора. В продуктах Активиа гарантировано высокое содержание этого штамма — не менее 10^8 КОЕ/г. В исследованиях на добровольцах и клинических исследованиях показано, что *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 обладает высокой устойчивостью к бактерицидному действию соляной кислоты и желчи и ускоряет транзит содержимого по ободочной кишке [41]. Продукты Активиа предназначены для повседневного приема в пищу и для поддержания регулярности опорожнения кишечника; они могут применяться независимо от характера стула и не провоцируют развития диареи. В некоторые продукты Активиа дополнительно включены отруби, семена льна, компоненты фруктов, обеспечивающих приятный вкус, служащие дополнительным источником пищевых волокон. Потребление кисломолочных продуктов, содержащих *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, также способствует устранению субклинических дискомфортных ощущений в животе у практически здоровых людей [42, 43]. В определенных ситуациях регулярный прием подобных кисломолочных продуктов, наряду с достаточным содержанием пищевых волокон, целесообразно рекомендовать еще на этапе до назначения слабительных, которое в силу разных причин может оказаться нежелательным. Прежде всего, это категория пожилых людей, у которых в силу возрастных изменений снижается скорость прохождения содержимого по толстой кишке. Пониженный аппетит или риск калового завала зачастую не позволяют достичь оптимально-

го потребления пищевых волокон. В исследовании, проведенном в популяции людей пожилого возраста, убедительно показано, что регулярный прием продуктов Активиа (оптимально — 2 раза в день) у значительной доли пациентов уменьшает время кишечного транзита и способствует нормализации частоты дефекации. Наиболее отчетливо улучшение было выражено при значительном исходном замедлении транзита [44]. По-видимому, именно у таких пациентов регулярный прием кисломолочных продуктов и в особенности продуктов Активиа может дать максимальный эффект. Другая ситуация, когда продукты Активиа могут представлять альтернативу назначению лекарственных препаратов — функциональные заболевания кишечника с преобладанием запора и нетяжелым течением. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании с участием больных синдромом раздраженного кишечника с запором регулярное употребление кисломолочного продукта с *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 способствовало регрессии ощущения распирания в животе и среднего показателя объема живота (в сравнении с группой принимавших «контрольный» кис-

ломолочный продукт без добавления специальных штаммов). На фоне объективно подтвержденного уменьшения времени пассажа кишечного содержимого при приеме *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 в составе кисломолочного продукта выраженность боли в животе и настоятельных позывов на дефекацию достоверно уменьшились [45]. Эффект устранения запора обычно проявляется с конца 1-й или со 2-й недели [46]. Эффект уменьшения метеоризма, повышения частоты стула и качества жизни при функциональной патологии кишечника показан и в других работах [47].

Таким образом, подавляющее большинство случаев запора в повседневной практике представлено первичным простым запором, связанным с недостаточным потреблением волокон, подчас целенаправленным — с целью снижения веса. Запор может приводить к неблагоприятным последствиям. Первой ступенью лечения в большинстве случаев служит нормализация режима приема пищи, введение пищевых волокон и других углеводов, а также добавление пробиотиков в составе продуктов функционального питания или специально предназначенных лекарственных препаратов.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2017;27(3):75–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Ye.A., Baranskaya Ye.K., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenkova V.I., Khlynov I.B. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(3):75–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83 (In Rus.)].
- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Rao S.S., Bharucha A.E., Chiarioni G., Felt-Bersma R., Knowles C., Malcolm A., Wald A. Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1430–42. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.009
- Buddington R.K., Kapadia C., Neumer F., Theis S. Oligofructose Provides Laxation for Irregularity Associated with Low Fiber Intake. Nutrients. 2017;9(12):1372. DOI: 10.3390/nu9121372
- Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. Dis Colon Rectum. 2011;54(12):1560–9.
- Sabater-Molina M., Larqué E., Torrella F., Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. J Physiol Biochem. 2009;65(3):315–28. DOI: 10.1007/BF03180584
- Архипов В.Ю. Инулин и олигофруктоза: эффективность в качестве пребиотического волокна для кондитерской промышленности. Фундаментальные исследования. 2014;9(6):1216–19 [Arhipov V.Yu. Inulin and oligofructose: efficiency as a prebiotic fiber for the confectionery industry. Fundamentalnye issledovaniya. 2014;9(6):1216–19 (In Rus.)].
- Перковец М.В. Что такое пребиотики и с чем их едят?. Пищевая промышленность. 2007;9:68 [Perkovec M.V. What are prebiotics and what they are eaten?. Pishchevaya promyshlennost. 2007;9:68 (In Rus.)].
- Quartarone G. Role of PHGG as a dietary fiber: a review article. Minerva Gastroenterol Dietol. 2013;59(4):329–40.
- Тарасенко Н.А., Филиппова Е.В. Кратко о пребиотиках: история, классификация, получение, применение. Фундаментальные исследования. 2014;6:45–8 [Tarasenko N.A., Filippova E.V. About prebiotics briefly: history, classification, elaboration, clinical application. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;6:45–8 (In Rus.)].
- Kumar V., Sinha A.K., Makkar H.P., de Boeck G., Becker K. Dietary roles of non-starch polysaccharides in human nutrition: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(10):899–935. DOI: 10.1080/10408398.2010.512671
- McRorie J.W. Jr, McKeown N.M. Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. J Acad Nutr Diet. 2017;117(2):251–64. DOI: 10.1016/j.jand.2016.09.021
- Hwang N., Eom T., Gupta S.K., Jeong S.Y., Jeong D.Y., Kim Y.S., Lee J.H., Sadowsky M.J., Unno T. Genes and Gut Bacteria Involved in Luminal Butyrate Reduction Caused by Diet and Loperamide. Genes (Basel). 2017;8(12):350. DOI: 10.3390/genes8120350
- Yang J., Wang H.-P., Zhou L., Xu C.-F. Effect of dietary fiber on constipation: A meta analysis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2012;18(48):7378–83. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7378
- Christodoulides S., Dimidi E., Fragkos K.C., Farmer A.D., Whelan K., Scott S.M. Systematic review with meta-analysis: effect of fibre supplementation on chronic

- idiopathic constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(2):103–16. DOI: 10.1111/apt.13662
16. Polymeros D., Beintaris I., Gaglia A., Karamanolis G., Papanikolaou I.S., Dimitriadis G., Triantafyllou K. Partially hydrolyzed guar gum accelerates colonic transit time and improves symptoms in adults with chronic constipation. *Dig Dis Sci.* 2014;59(9):2207–14. DOI: 10.1007/s10620-014-3135-1
17. Zhai X., Lin D., Zhao Y., Yang X. Bacterial Cellulose Relieves Diphenoxylate-Induced Constipation in Rats. *J Agric Food Chem.* 2018;66(16):4106–17. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b00385
18. Rao M.R., Warrior D.U., Gaikwad S.R., Shevate P.M. Phosphorylation of psyllium seed polysaccharide and its characterization. *Int J Biol Macromol.* 2016;85:317–26. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.12.043
19. Watanabe N., Suzuki M., Yamaguchi Y., Egashira Y. Effects of resistant maltodextrin on bowel movements: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2018;11:85–96. DOI:10.2147/CEG.S153924
20. Shah E.D., Almario C.V., Spiegel B.M.R., Chey W.D. Lower and Upper Gastrointestinal Symptoms Differ Between Individuals with Irritable Bowel Syndrome with Constipation or Chronic Idiopathic Constipation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2018;24(2):299–306. DOI:10.5056/jnm17112
21. Malagelada J.R., Accarino A., Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1221–31. DOI: 10.1038/ajg.2017.129
22. Tremolaterra F., Villoria A., Azpiroz F., Serra J., Aguadé S., Malagelada J.R. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal-wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(4):1062–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.036
23. Staudacher H.M., Kurien M., Whelan K. Nutritional implications of dietary interventions for managing gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(2):105–11. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000421
24. Alatorre-Cruz J.M., Pita-López W., López-Reyes R.G., et al. Effects of intragastrically-administered Tepary bean lectins on digestive and immune organs: Preclinical evaluation. *Toxicology Reports.* 2018;5:56–64. DOI:10.1016/j.toxrep.2017.12.008
25. Campion B., Perrone D., Galasso I., Bollini R. Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) lines devoid of major lectin proteins. *Plant Breed.* 2009;128:199–204. DOI: 10.1111/j.1439-0523.2008.01569.x
26. Pereira-da-Silva G., Carvalho F.C., Roque-Barreira M.C. Neutrophil activation induced by plant lectins: modulation of inflammatory processes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012;11(6):433–41.
27. Crowley E.T., Williams L.T., Roberts T.K., Dunstan R.H., Jones P.D. Does Milk Cause Constipation? A Crossover Dietary Trial. *Nutrients.* 2013;5(1):253–66. DOI: 10.3390/nu5010253
28. Husebye E., Hellström P.M., Midtvedt T. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex. *Dig Dis Sci.* 1994;39:946–56. DOI: 10.1007/BF02087542
29. Chassard C., Dapoigny M., Scott K.P., et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:828–38. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
30. Choi C.H., Chang S.K. Alteration of Gut Microbiota and Efficacy of Probiotics in Functional Constipation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2015;21(1):4–7. DOI: 10.5056/jnm14142
31. Zhu L., Liu W., Alkhouri R., et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014;46:679–86. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014
32. Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические, клинические и социальные аспекты проблемы: Автореферат дис. ...д-ра. мед. наук. М., 2018 [Poluektova E.A. Irritable bowel syndrome: pathophysiological, clinical and social aspects of the problem: Published summary of the dissertation abstract for a scientific degree of the Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2018 (In Rus.)].
33. Kashyap P.C., Marcobal A., Ursell L.K., et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology.* 2013;144:967–77. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.047
34. Attaluri A., Jackson M., Velestin J., Rao S.S. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1407–11. DOI: 10.1038/ajg.2009.655
35. Bär F., Von Koschitzky H., Roblick U., et al. Cell-free supernatants of *Escherichia coli* Nissle 1917 modulate human colonic motility: evidence from an in vitro organ bath study. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:559–66. e16–e17. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01258.x
36. Kim S.E., Choi S.C., Park K.S., et al. Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:111–20. DOI: 10.5056/jnm14048
37. Zhang X., Tian H., Gu L., Nie Y., Ding C., Ge X., Yang B., Gong J., Li N. Long-term follow-up of the effects of fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber as a therapeutic regimen in slow transit constipation. *Sci China Life Sci.* 2018 Feb 6. DOI: 10.1007/s11427-017-9229-1
38. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomised, simple-blind, placebo-controlled trial. *Amer J Clin Med Research.* 2014;3(2):18–23.
39. Miller L.E., Ouwehand A.C. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: Meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2013;19(29):4718–25. DOI: 10.3748/wjg.v19.i29.4718
40. Sakurai T., Yamada A., Hashikura N., Odamaki T., Xiao J.Z. Degradation of food-derived opioid peptides by bifidobacteria. *Benef Microbes.* 2018;10:1–8. DOI: 10.3920/BM2017.0165
41. Marteau P., Cuillerier E., Meance S., Gerhardt M.F., Myara A., Bouvier M., Bouley C., Tondy F., Bommelaer G., Grimaud J.C. Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):587–93.
42. Marteau P., Guyonnet D., Lafaye de Micheaux P., Gelu S. A randomized, double-blind, controlled study and pooled analysis of two identical trials of fermented milk containing probiotic Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 in healthy women reporting minor digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(4):331–e252.
43. Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. *J Dig Dis.* 2009;10(1):61–70.
44. Méance S., Cayuela C., Turchet P., Raimondi A., Lucas C., Antoine J.M. Recent advances in the use of functional foods: effects of the commercial fermented milk with Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 and yoghurt strains on gut transit time in the elderly. *Microb Ecol Health Dis.* 2003;15:15–22.
45. Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., Schlumberger A., Jakob S., Whorwell P.J. Clinical trial: the effects of

a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):104–14.

46. Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol.* 2008;14(40):6237–43.

47. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., Picard C., Mouret M., Mercier C.H., et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, doubleblind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:475–86.

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Шептулин Дмитрий Аркадьевич — студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шульпекова Надежда Владимировна — студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, General Medicine Faculty, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University). Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Dmitry A. Sheptulin — Student, General Medicine Faculty, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University).

Nadezhda V. Shulpekova — Student, General Medicine Faculty, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University).

Поступила: 08.06.2018

Received: 08.06.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Затяжная HBsAg-емия у пациента с острым гепатитом В

К.Р. Дудина, О.О. Знойко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии,
г. Москва, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: проанализировать течение заболевания у пациента с длительной персистенцией HBsAg и ДНК HBV в крови в исходе острого гепатита В и возможное формирование скрытой HBV-инфекции на фоне клинического выздоровления.

Основное содержание. В течение 31 месяца проведено наблюдение больного с документированным острым гепатитом В и последующим выполнением динамической оценки вирусной кинетики, качественной и количественной оценки содержания HBsAg в крови при использовании методов с высокой аналитической чувствительностью, зафиксировавшее длительную персистенцию ДНК HBV в крови и позднюю сероконверсию HBsAg/анти-HBs.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует возможность атипично длительной персистенции HBsAg в исходе острого гепатита В с последующей клинико-лабораторной картиной выздоровления и формирования латентной хронической HBV-инфекции, как пример 5-й фазы хронической HBV-инфекции — HBsAg-негативной, согласно новой классификации, отраженной в клинических рекомендациях по лечению гепатита В (EASL 2017 года).

Ключевые слова: острый гепатит В, HBsAg-емия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дудина К.Р., Знойко О.О. Затяжная HBsAg-емия у пациента с острым гепатитом В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):126–133. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-126-133>

Protracted HBsAg-aemia in a Patient with Acute Hepatitis B

Kristina R. Dudina, Olga O. Znoyko

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Infectious Diseases and Epidemiology,
Moscow, Russian Federation

Aim. This clinical observation was aimed at analysing the course of the disease in a patient with a protracted persistence of HBsAg and HBV DNA in the blood in the outcome of acute hepatitis B and the possible formation of a latent HBV infection in the phase of clinical recovery.

General findings. We carried out a 31-month observation study of a patient suffering from acute hepatitis B. Subsequently, we performed a dynamic assessment of the viral kinetics and qualitative and quantitative assessment of HBsAg in the blood using highly sensitive analytical methods. These methods allowed a protracted persistence of HBV DNA in the blood and a late seroconversion of HBsAg/anti-HBs to be revealed.

Conclusion. The described clinical case demonstrates the possibility of an atypically protracted persistence of HBsAg in the outcome of acute hepatitis B, which is followed by a clinical and laboratory picture of recovery and the formation of latent chronic HBV infection, as an example of the 5th phase of chronic HBV infection (HBsAg-negative), according to a new classification, reflected in the clinical guidelines for the treatment of hepatitis B (EASL 2017).

Keywords: acute hepatitis B, HBsAg-aemia

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Dudina K.R., Znoyko O.O. Protracted HBsAg-aemia in a Patient with Acute Hepatitis B. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):126–133. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-126-133>

Внедрение скрининговых тестов для выявления поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В (HBV) привело к значительному снижению распространенности HBV-инфекции среди доноров крови и в других группах риска, однако такой подход не позволяет обнаружить латентную (скрытую, оккультную) HBV-инфекцию, о клинических проявлениях которой впервые было сообщено в 1978 году [1]. Известно, что при рутинном обследовании больных с хроническим заболеванием печени выполняется тестирование только на наличие HBsAg и анти-HCV в крови, при этом в случае атипичного течения инфекционного процесса вирусная этиология поражения печени может остаться не распознанной, и пациенты будут далее наблюдаться с диагнозом «хронический гепатит или цирроз печени неуточненной этиологии» [2].

Актуальность изучения атипичного течения HBV-инфекции связана с возможностью передачи HBV во время гемотрансфузий, трансплантации органов, а также реактивации HBV при иммунодефицитных состояниях. Благодаря появлению высокочувствительных молекулярно-генетических методов стало возможным изучение особенностей вирусной кинетики при различных вариантах клинических проявлений HBV-инфекции. В 2008 г. на международном семинаре в Италии, посвященном латентной HBV-инфекции, было принято решение рассматривать данный вариант течения HBV-инфекции при выявлении ДНК вируса гепатита В в печени (с низким уровнем (< 200 МЕ/мл) или без ДНК HBV в сыворотке крови) при отсутствии HBsAg в крови [2–4]. По данным ряда авторов, у подавляющего большинства пациентов с латентной HBV-инфекцией уровень вирусной нагрузки в крови составляет менее 15 МЕ/мл [5, 6]. При таком варианте течения HBV-инфекции в ткани печени регистрируется минимальная степень выраженности или отсутствие фиброза печени, но, несмотря на это, возможно развитие неблагоприятных исходов, как и при типичном течении хронической HBV-инфекции [2, 5–8].

Молекулярные механизмы сохраняющегося постоянно низкого уровня репликации HBV у HBsAg-негативных лиц до конца не изучены и обусловлены особенностями взаимодействия вируса с макроорганизмом. Формирование латентной HBV-инфекции связывают с долгосрочным сохранением ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) HBV в ядрах гепатоцитов. Показано, что уровни внутрипеченочной ДНК HBV и кзкДНК при скрытой инфекции ниже, чем при HBsAg-положительном варианте HBV-инфекции. В большинстве случаев регистрируется выраженное подавление экспрессии генов, участвующих в репликации HBV, в результате чего уровень вирусной нагрузки низкий (менее 200 МЕ/мл) и временами неопределяемый [7, 9]. На формирование скрытой HBV-инфекции оказывают влияние различные вариации генома HBV [10–12], в то же время при анализе полноразмерного генома

вируса, выделенного у части пациентов с латентной HBV-инфекцией, отсутствуют какие-либо мутации [13]. Кроме того, вероятными причинами скрытой HBV-инфекции могут быть особенности иммунного реагирования макроорганизма, формирование иммунных комплексов, препятствующих выявлению HBsAg методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также наличие ко-инфекции вирусами гепатита С (HCV) и/или иммунодефицита человека (HIV) [11, 13–17]. Связанные с мутациями в гене S изменения антигенной структуры поверхностного белка могут приводить к формированию циркулирующих иммунных комплексов, состоящих из HBsAg и анти-HBs, неполноценной элиминации HBsAg и избеганию иммунного ответа [18, 19].

Выделяют несколько вариантов течения латентной HBV-инфекции. При серопозитивной латентной HBV-инфекции в крови определяются анти-HBcore IgG в сочетании с или без анти-HBs, в то время как при серонегативной форме (встречается реже) специфические антитела вообще не определяются (не вырабатываются изначально при первичном инфицировании или постепенно снижается их выработка). При стойком обнаружении низких концентраций ДНК HBV в крови и отсутствии специфических антител к HBV (анти-HBcore IgG, анти-HBs) без предшествующей документированной HBsAg-емии речь идет о первичной латентной HBV-инфекции. При серопозитивной латентной HBV-инфекции потеря HBsAg может произойти в исходе острого гепатита В (ОГВ) или спустя несколько лет на фоне течения хронической HBV-инфекции [3, 7, 13]. Отсутствие всех маркеров HBV-инфекции при тестировании крови и их выявление только в ткани печени регистрируется более чем у 20 % пациентов с латентной HBV-инфекцией [8, 13, 17].

У больных со спонтанным и лекарственно-индуцированным клиренсом HBsAg длительное время может присутствовать остаточный уровень HBV в крови, печени и клетках иммунной системы [20, 21], что обеспечивает благоприятные условия для возникновения латентной HBV-инфекции и ее реактивации в условиях иммуносупрессии.

Известно, что при латентной HBV-инфекции возможна клинически значимая реактивация HBV, иногда с развитием гепатита с летальным исходом у пациентов, получающих препараты на основе моноклональных антител (анти-CD20), химиотерапию при злокачественных новообразованиях, иммуносупрессивную терапию при аутоиммунных заболеваниях и трансплантации органов и тканей, что требует обследования данных пациентов на наличие ДНК HBV в крови для своевременного принятия решения о назначении противовирусной терапии [22–25].

Следует отметить, что в настоящее время о латентной HBV-инфекции можно говорить лишь в том случае, если HBsAg в крови не обнаруживается при использовании высокочувствительных лаборатор-

ных тест-систем (с чувствительностью 0,01 МЕ/мл). В случае отсутствия HBsAg в крови в связи с мутациями в гене S (в регионах pre-S1, pre-S2 и S), что обуславливает невозможность выявления HBsAg с помощью коммерческих тест-систем методом иммуноферментного анализа, и при наличии уровней виремии HBV, характерных для типичной хронической HBV-инфекции, речь идет о «ложной» латентной HBV-инфекции [13, 23, 26, 27].

Распространенность скрытой HBV-инфекции в мире различна, что в первую очередь обусловлено тактикой и методами обследования пациентов с хроническими заболеваниями печени [13, 17]. В настоящее время не существует стандартизованного метода выявления ДНК HBV в ткани печени. Единственным надежным диагностическим маркером латентной HBV-инфекции является ДНК HBV, выявленная при помощи высокочувствительной (с пределом обнаружения менее 10 копий/мл) ПЦР («nested» или «real time») с применением праймеров, специфичных для различных регионов генома HBV [3, 7, 13]. В отечественной научной литературе мы не нашли описания клинических примеров, демонстрирующих динамическое наблюдение больных ОГВ с выполнением оценки вирусной кинетики при использовании методов с высокой аналитической чувствительностью и предполагаемой возможностью формирования латентной HBV-инфекции в исходе острого гепатита В. И нам кажется интересным представить для анализа клиническое наблюдение пациента с возможным формированием скрытой HBV-инфекции в исходе острого гепатита В.

В июне 2015 года 36-летний пациент обратился к врачу-инфекционисту за консультацией в связи с обнаружением маркеров HBV-инфекции. До начала марта 2015 г. (включая 2013, 2014 г.) HBsAg, анти-HCV в крови не выявлялись (обследование инициировал самостоятельно с целью выявления инфекционного заболевания, т.к. имелись факторы риска). В июне 2015 г. вновь проходил обследование, так как за прошедшие 3 месяца были незащищенные половые контакты, инъекции с косметологической целью (плазмолитерапия), лечение у стоматолога. При обследовании выявлен HBsAg, HBeAg на фоне обнаружения ДНК HBV (качественный метод), нормальной активности АлАТ и АсАТ, отсутствия антител к HCV в крови.

В августе 2015 г. зарегистрировано первое повышение активности АлАТ и АсАТ и обнаружены анти-HBcore IgM в крови. Пациент был госпитализирован в инфекционный стационар с правильным диагнозом «Острый вирусный гепатит В», среднетяжелая форма. При осмотре в стационаре: состояние средней тяжести, желтушность склер и кожных покровов, печень увеличена, + 2 см из-под края реберной дуги, селезенка у края реберной дуги, признаков острой печеночной энцефалопатии не было. По данным обследования от 31.08.2015 г. анти-HCV, анти-HAV IgM, анти-HDV IgG, RW,

анти-HIV — не обнаружены. По данным УЗИ органов брюшной полости от 01.09.2015 г.: гепатомегалия, диффузные изменения печени и стенки желчного пузыря, полип желчного пузыря, подозрение на микролиты в левой почке. При дополнительном обследовании от 29.09.2015 г.: РНК HCV и РНК HDV — не обнаружены в крови, альфа-фетопротеин < 1,66 МЕ/мл. По результатам обследования диагностирован острый вирусный гепатит В без дельта-агента. Стационарное лечение проводилось с 28.08.2015 по 15.09.2015 г. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение врача-инфекциониста.

Результаты динамического лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Через месяц от начала желтушного периода острого гепатита у пациента практически нормализуется уровень активности АлАТ (АсАТ, общий билирубин — норма) и определяется низкий уровень ДНК HBV в крови. В дальнейшем обращает на себя внимание длительное (более 6 месяцев) выявление HBsAg и низкого уровня виремии HBV в крови с тенденцией к снижению уровней этих показателей на фоне удовлетворительного самочувствия пациента, нормальной активности АлАТ, АсАТ в крови. Согласно рекомендациям ВОЗ, эту клиническую ситуацию уже необходимо рассценивать как хроническую инфекцию, однако назначение противовирусной терапии не рассматривалось в связи с отсутствием показаний к ней согласно международным и российским рекомендациям. В начале апреля 2016 г. (7 месяцев от начала желтушного периода) зарегистрировано в последний раз обнаружение поверхностного антигена HBV в очень низкой концентрации в крови, и уже с мая 2016 г. этот маркер не выявлялся при использовании высокочувствительных коммерческих тест-систем для качественного и количественного определения HBsAg методом ИФА.

В нашем клиническом примере мы видим персистенцию HBsAg и ДНК HBV в крови более 6 месяцев при наличии низкого уровня виремии HBV уже через месяц от начала заболевания. Далее результаты динамического лабораторного обследования демонстрируют исчезновение HBsAg в крови в период от 6–12 месяцев от начала заболевания при сохранении ДНК HBV в крови более 12 месяцев и длительного периода отсутствия анти-HBs в крови. Обращает на себя внимание тот факт, что ДНК HBV в крови выявлялась в очень низких концентрациях (только ультрачувствительным методом ПЦР с чувствительностью 5 МЕ/мл) длительно, спустя 8 месяцев после исчезновения HBsAg в крови. При обследовании методом транзитной фиброэластометрии 09.12.2016 г. фиброз печени отсутствовал — фиброз 0 стадии (4,3 кПа).

В виду сохраняющегося очень низкого уровня виремии HBV и отсутствия анти-HBs в крови было назначено повторное обследование через 6 месяцев. В конце июня 2017 г. ДНК HBV в крови впер-

Таблица 1. Результаты динамического лабораторного обследования

Table 1. Results of dynamic laboratory examination

Дата	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Общий били- рубин, мкмоль/л	Лейко- циты ×10 ⁹ /л	Тром- боциты, ×10 ⁹ /л	ДНК HBV, МЕ/мл	HB- sAg,	Анти- HBs	HBе- Ag	Анти- HBе	Анти- HB core IgM	Анти- HB core IgG
09.03. 2015	-	-	-	-	-	-	не об- нару- жено	-	-	-	-	-
18.06. 2015	40	28	13,7 (пря- мой — 5,5)	-	-	обнаружено	обна- руже- но	-	обна- руже- но	не обна- руже- но	не обна- руже- но	-
31.08. 2015	1877	1201	106 (пря- мой — 61)	3,63	333	обнаружено	обна- руже- но	-	-	обна- руже- но	обна- руже- но	-
07.09. 2015	860	311	55 (пря- мой — 23)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14.09. 2015	189	58	29 (пря- мой — 10)	5,61	194	-	-	-	-	-	-	-
29.09. 2015	48,9	28,3	15,1 (пря- мой — 3,0)	-	-	3,5 × 10 ² (чувствительность 10 МЕ/мл)	обна- руже- но	не обна- руже- но	-	-	обна- руже- но	обна- руже- но
04.03. 2016	-	-	-	-	-	<10 ² (чув- ствительность 10 МЕ/мл)	-	-	-	-	-	-
02.04. 2016	-	-	-	-	-	<150 МЕ/мл (чувствительность <150 МЕ/мл)	обна- руже- но, 0,2 МЕ/ мл*	-	не обна- руже- но	обна- руже- но	-	-
14.05. 2016	13,5	14,8	-	6,48	207	-	не об- нару- жено	не обна- руже- но	-	-	-	-
31.08. 2016	-	-	-	-	-	обнаружено (чувствительность <50 МЕ/мл)	не об- нару- жено	не обна- руже- но	-	-	-	-
28.11. 2016	-	-	-	-	-	-	не об- нару- жено	не обна- руже- но	-	-	-	-
17.12. 2016	-	-	-	-	-	обнаружено, <15 МЕ/мл (чувствительность — 5 МЕ/мл)	0*	не обна- руже- но	-	-	-	-
23.06. 2017	15	13	-	4,55	216	не обнару- жено (чувствительность — 5 МЕ/мл)	0*	не обна- руже- но	-	-	-	-
20.03. 2018	-	-	-	6,2	223	не обнару- жено (чувствительность — 5 МЕ/мл)	не об- нару- жено	169,1	-	-	-	-

* Тест-система «HBsAg Architect» для количественного определения поверхностного антигена HBV (чувствительность — 0,05 МЕ/мл).

* “HBsAg Architect” test system for quantitative determination of the HBV surface antigen (sensitivity — 0.05 IU/mL).

вые не была обнаружена ультрачувствительным методом ПЦР (HBsAg в крови также не выявлялся). При обследовании через 9 месяцев (т.е. спустя 2 года и 7 месяцев от начала острого периода) в крови ДНК HBV также не была обнаружена ультрачувствительным методом ПЦР, отсутствовал HBsAg, и впервые были выявлены анти-HBs в защитном титре (спустя 23 месяца от момента элиминации HBsAg, что атипично, так как в среднем анти-HBs появляются в крови не позже 12 месяцев после исчезновения HBsAg).

Данный клинический пример может демонстрировать, как возможность атипично длительной персистенции HBsAg в исходе острого гепатита В с выздоровлением, так и формирование латентной хронической HBV-инфекции. Согласно ранее проведенным исследованиям, у части больных ОГВ возможна элиминация HBV через 6–12 месяцев от начала заболевания. Так, по данным Yotsuyanagi H. et al., при проведении лабораторной диагностики высокочувствительными методами у 11 % из 113 больных ОГВ, инфицированных генотипом А HBV, элиминация HBsAg произошла в период от 6 до 12 месяцев. Также было показано, что прогнозирование исхода ОГВ возможно уже в первые 3 месяца при мониторингировании кинетики HBsAg и ДНК HBV в крови. В группе пациентов с элиминацией HBsAg в течение первых 3 месяцев от начала заболевания снижение уровня поверхностного антигена и ДНК HBV в крови происходило наиболее быстрыми темпами. В группе пациентов с элиминацией HBsAg в течение 3–6 месяцев от начала заболевания регистрировалось плавное уменьшение их концентраций, в группе пациентов с элиминацией HBsAg в период 6–12 месяцев достоверно медленнее снижались уровни как поверхностного антигена, так и ДНК HBV в крови. Авторами показано, что для группы пациентов с затяжной HBsAg-емией (>6 месяцев) прогностическими маркерами, позволяющими предсказать, произойдет ли элиминация HBsAg в течение 12 месяцев от начала заболевания, являются HBsAg > 1000 МЕ/мл на 12 неделе или уровень ДНК HBV > 10⁶ копий/мл на 8 неделе [28].

В исследовании Du X., 2017 г., также демонстрируется возможность затяжной HBsAg-емии у реконвалесцентов ОГВ, инфицированных преимущественно генотипами В и С HBV. Элиминация HBsAg в крови к 44 неделе от начала желтушного периода была зарегистрирована у 7 % (8/110) пациентов, что сопоставимо с данными Yotsuyanagi H. et al. Длительность виремии HBV не влияла на продолжительность гиперферментемии и гипербилирубинемии, но существенно влияла на время сероконверсии HBeAg и HBsAg. Все пациенты с авиремией HBV в течение 12 недель от начала желтушного периода и только 65 % пациентов с авиремией, зарегистрированной позже 12-й недели, достигли клинического выздоровления в течение 24 недель. В этом исследовании также проде-

монстрирована возможность различной кинетики ДНК HBV, HBeAg и HBsAg у пациентов с ОГВ. У подавляющего большинства (67 %, 74/110) пациентов клиренс ДНК HBV предшествовал элиминации HBsAg в крови. В 33 % (36/110) случаев зарегистрирована сероконверсия HBsAg раньше, чем была зарегистрирована авиремия HBV. У 90 % больных элиминация ДНК HBV в крови достигнута к 17 неделе, а HBsAg — к 19 неделе [29].

Таким образом, как описываемый клинический пример, так и данные цитируемых авторов демонстрируют, что затяжная HBsAg-емия (от 6 до 12 месяцев) может закончиться спонтанной элиминацией поверхностного антигена из крови без формирования классической хронической HBV-инфекции.

Учитывая длительную персистенцию HBsAg и транзитивно выявляемый низкий уровень виремии HBV в исходе желтушной формы острого гепатита у нашего пациента, возникает вопрос, возможно ли данную клиническую ситуацию рассматривать как реактивацию латентной HBV-инфекции, а не острый вирусный гепатит В? Согласно данным литературы, реактивация латентной хронической HBV-инфекции регистрируется преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов (пациенты, получающие химиотерапию или иммуносупрессивную терапию, при ко-инфекции с HCV/HIV). Реактивация хронической HBV-инфекции нами не рассматривается, поскольку наш пациент не относится к перечисленным группам, ранее при неоднократном обследовании HBsAg в крови у него не определялся, а результаты клинико-лабораторного обследования при первичном выявлении HBsAg свидетельствуют о наличии у пациента острой HBV-инфекции. В дебюте заболевания мы видим выявление у пациента HBsAg, HBeAg, ДНК HBV на фоне нормальной активности АлАТ и АсАТ в крови и отсутствия специфических антител (анти-HBcore IgM и анти-HBe). Далее у нашего пациента наблюдается типичная клинико-лабораторная картина ОГВ (желтушная форма), при котором он первично был обследован еще в инкубационном периоде. Именно факт затяжной HBsAg-емии заставил нас проводить более углубленное обследование пациента.

В течение последних 3 лет большинством экспертов, учитывая многолетние исследования в области HBV-инфекции, сформулированы новые представления о фазах течения этой инфекции в организме человека. Фактически уже не вызывает сомнения положение о том, что HBV в большинстве случаев сохраняется в организме переболевшего человека в виде кзкДНК и интегрированных вирусных последовательностей в геном человека в отсутствие HBsAg и возможного наличия анти-HBs в крови. В настоящее время считается, что маловероятно добиться полного излечения от гепатита В с элиминацией кзкДНК и удалением интегрированных вирусных последо-

вательностей в ДНК гепатоцита как при спонтанной элиминации HBsAg в исходе острого гепатита В, так и в результате противовирусной терапии пациентов с HBe-положительным или HBe-негативным хроническим гепатитом В [21, 30].

Наличие большой экспериментальной и исследовательской базы позволило в рекомендациях EASL 2017 года выделить в качестве 5-й фазы хронической HBV-инфекции HBsAg-негативную фазу, которая характеризуется «отсутствием HBsAg в сыворотке и положительными антителами к HBcAg (анти-HBc), на фоне присутствия или отсутствия определяемых уровней антител к HBsAg (анти-HBs)». Эта фаза известна под названием «латентная HBV-инфекция» [31]. Мы считаем, что у нашего пациента наиболее вероятным является переход острой инфекции в латентную (или HBsAg-негативную) хроническую HBV-инфекцию несмотря на появление специфических антител к поверхностному антигену вируса к 32 месяцу от начала ОГВ. Согласно данным литературы, наличие анти-HBs не противоречит факту персистенции HBV, поскольку было показано, что латентная HBV-инфекция может регистрироваться, в том числе, и у HBV-вакцинированных пациентов в различных группах риска независимо от наличия или отсутствия анти-HBs в крови [32–34].

В нашем клиническом примере мы видим атипично длительную (>6 месяцев) персистенцию HBsAg в исходе ОГВ, длительно сохраняющуюся низкую концентрацию ДНК HBV в крови на фоне нормальной активности АлАТ и АсАТ в крови и, возможно, формирование у пациента скрытой (латентной) HBV-инфекции. В настоящее время отсутствуют рекомендации по тактике ведения пациентов с затяжной HBsAg-емией в исходе ОГВ. Учитывая данные научной литературы, кинетику маркеров HBV в представленном клиническом примере, отсутствие в МКБ-10 возможности шифровки латентной HBV-инфекции (по новой номенклатуре, предложенной в рекомендациях EASL 2017 — HBsAg-негативная хроническая HBV-инфекция), необходимо, по нашему мнению, дифференцированный подход при наблюдении пациентов с циркуляцией HBsAg и ДНК HBV в крови свыше 6 месяцев от начала ОГВ. Затяжная HBsAg-емия (от 6 до 12 месяцев) может закончиться спонтанной элиминацией поверхностного антигена из крови без формирования классической хронической HBV-инфекции, но с последующей длительной (пожизненной) персистенцией HBV [35, 36], что не требует проведения противовирусной терапии согласно существующим международным

и российским рекомендациям. При таком варианте течения острой HBV-инфекции необходим динамический мониторинг количественного уровня HBsAg и ДНК HBV в крови: до 12 месяцев от начала желтушного периода — ежемесячно, далее — в зависимости от сложившейся клинической ситуации. При формировании хронического гепатита В — наблюдение пациента согласно существующим российским рекомендациям по тактике ведения больных ХГВ. При первичном подтверждении элиминации HBsAg в крови — проведение повторного качественного (выше чувствительность) и количественного анализа методом ИФА для подтверждения отсутствия HBsAg в крови. Далее необходим мониторинг уровня виремии HBV каждые 6–12 месяцев и количественного уровня анти-HBs в крови, не чаще 1 раза в 12 месяцев. Учитывая возможность очень низкого уровня виремии HBV при скрытой HBV-инфекции, что также мы видим у нашего пациента (см. таблицу 1: через 1 год и 4 месяца от начала заболевания выявлялся уровень вирусной нагрузки в диапазоне от 5 до 15 МЕ/мл), целесообразно применять количественный метод ПЦР, позволяющий выявлять уровни виремии в широком диапазоне — от 5–15 до 10^7 – 10^8 МЕ/мл.

Как известно, латентная HBV-инфекция является проблемой общественного здравоохранения, так как угрожает жизни пациента в случае реактивации HBV на фоне иммуносупрессивной терапии или при лечении препаратами с прямым противовирусным действием (например, в случае микст-инфекции HBV и HCV). В связи с этим для идентификации атипичного естественного течения HBV-инфекции при отсутствии данных за ОГВ необходимо определение полного спектра серологических маркеров: HBsAg, HBeAg, ДНК HBV, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgM и IgG. В группах пациентов с возможным риском реактивации HBV рекомендуется определять ДНК HBV с помощью высокочувствительных молекулярно-генетических методов в комплексе с определением специфических антител (анти-HBcore IgG и анти-HBs) в крови, свидетельствующих о паст-инфекции HBV или о поствакцинальном статусе. Хроническая HBV-инфекция не всегда приводит к прогрессирующему заболеванию печени, требующему противовирусной терапии, что необходимо учитывать при ведении пациентов с выявленной HBV-инфекцией. Однако в случае выявления скрытой HBV-инфекции требуется ее превентивное проведение в виду возможного риска реактивации на фоне иммуносупрессии.

Литература / References

1. Hoofnagle J.H., Seeff L.B., Bales Z.B., Zimmerman H.J. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med.* 1978; 298:1379–83. DOI: 10.1056/nejm197806222982502
2. Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat.* 2002;9:243–57. DOI: 10.1046/j.1365-2893.2002.00344.x
3. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49:652–57. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.014
4. Diarra B., Yonli A.T., Sorgho P.A., et al. Occult Hepatitis B Virus Infection and Associated Genotypes among HBsAg-negative Subjects in Burkina Faso. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018007. DOI: 10.4084/MJHID.2018.007
5. Yuen M.F., Lee C.K., Wong D.K., et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population. *Gut.* 2010;59:1389–93. DOI:10.1136/gut.2010.209148
6. Bamaga M.S., Sobahy T.M., Attar A.A. Quantitative DNA analysis of very low-level hepatitis B viremic patients reporting to the gastroenterology clinic. *Saudi Med J.* 2011;32(2):135–40.
7. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46:160–70. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.007
8. Morales-Romero J., Vargas G., García-Román R. Occult HBV infection: a faceless enemy in liver cancer development. *Viruses.* 2014;6:1590–611. DOI: 10.3390/v6041590
9. Levrero M., Pollicino T., Petersen J., et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2009;51:581–92. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022
10. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res.* 2007;127:164–76. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.021
11. Samal J., Kandpal M., Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):142–63. DOI: 10.1128/CMR.00018-11
12. Zhu H.L., Li X., Li J., Zhang Z.H. Genetic variation of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(13):3531–46. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3531
13. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R., Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol.* 2013;35:39–52. DOI: 10.1007/s00281-012-0327-7
14. Ahmadabadi B.N., Hassanshahi G., Arababadi M.K., et al. The IL-10 promoter polymorphism at position -592 is correlated with susceptibility to occult HBV infection. *Inflammation.* 2012;35:818–21. DOI: 10.1007/s10753-011-9381-x
15. Makvandi M. Update on occult HBV infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8720–34. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8720
16. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:479–86.
17. Ramezani A., Banifazl M., Eslamifar A., Sofian M., Aghakhani A. Occult hepatitis B infection in different high risk patients. *Hepat Mon.* 2012;12:467–8. DOI: 10.5812/hepatmon.7094
18. Lada O., Benhamou Y., Poynard T., Thibault V. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of “a” determinant variants. *J Virol.* 2006;80:2968–75. DOI: 10.1128/jvi.80.6.2968-2975.2006
19. Kim H., Lee S.A., Won Y.S., et al. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1794–803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1794
20. Bläckberg J., Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol.* 2000;33:992–7.
21. Durantel D., Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S117–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.016
22. Hammond S.P., Borchelt A.M., Ukomadu C., et al. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1049–59. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.001
23. Raimondo G., Pollicino T., Romanò L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58:254–7. DOI: 10.1016/j.patbio.2010.02.003
24. Pérez-Alvarez R., Díaz-Lagares C., García-Hernández F., et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:359–71. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
25. Di Bisceglie A.M., Lok A.S., Martin P., et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg?. *Hepatology.* 2015;61:703–11. DOI: 10.1002/hep.27609
26. Vivekanandan P., Kannangai R., Ray S.C., et al. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of occult hepatitis B from liver tissue samples. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):1227–36.
27. Kim H., Lee S.A., Kim D.W., et al. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C. *PLoS One.* 2013;8:e54486. DOI: 10.1371/journal.pone.0054486
28. Yotsuyanagi H., Ito K., Yamada N., et al. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2013;57(7):935–42. DOI: 10.1093/cid/cit348
29. Du X., Liu Y., Ma L., et al. Virological and serological features of acute hepatitis B in adults. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(7):e06088. DOI: 10.1097/MD.00000000000006088
30. Rehmann B., Ferrari C., Pasquinelli C., Chisari F.V. 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;2:1104–8.
31. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
32. Elrashidy H., El-Didamony G., Elbahrawy A., et al. Absence of occult hepatitis B virus infection in sera of diabetic children and adolescents following hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2336–41. DOI:10.4161/hv.29521
33. Lai M.W., Lin T.Y., Liang K.H., et al. Hepatitis B viremia in completely immunized individuals negative for anti-hepatitis B core antibody. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5625. DOI: 10.1097/MD.00000000000005625
34. Powell E.A., Razeqhi S., Zucker S., et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in a Previously Vaccinated Injection Drug User. *Hepat Mon.* 2016;16(2):e34758. DOI: 10.5812/hepatmon.34758
35. Chu C.M., Liaw Y.F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology.* 2007;45:1187–92. DOI: 10.1002/hep.21612
36. McMahon B.J., Holck P., Bulkow L., Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135:759–68. DOI: 10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00006

Сведения об авторах

Дудина Кристина Рубеновна — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dudinakr@mail.ru;
г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63.

Знойко Ольга Олеговна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии.

Контактная информация: olgaznoyko@yandex.ru;
г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63.

Information about the authors

Kristina R. Dudina — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dudinakr@mail.ru;
Moscow, Volokolamskoe highway, 63.

Olga O. Znoyko* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: olgaznoyko@yandex.ru;
Moscow, Volokolamskoe highway, 63.

Поступила: 28.06.2018

Received: 28.06.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

В четвертом выпуске журнала за 2018 год допущена ошибка в написании фамилии автора М.М. Амираслановой. Просим цитировать правильно: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Амирасланова М.М. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):55–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65>

Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Sheptulin A.A., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Amiraslanova M.M. Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):55–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65>

панкреатин
Пангрол® 10000
панкреатин
Пангрол® 25000

Современный капсулированный
ферментный препарат для лечения внешнесекреторной
недостаточности поджелудочной железы с высоким
терапевтическим эффектом^{1,2}



По результатам терапии препаратом Пангрол® 25000 у пациентов
с ферментной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести²:

- диарея и стеаторея отсутствовали
- масса тела увеличилась у пациентов со сниженным индексом массы тела
- признаки гиповитаминоза и мальнотриции не выявлялись



1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности»

Журнал гастроэнтерология» 2014; с. 49-54. Открытое проспективное сравнительное клиническое исследование возможностей применения 13С-ТДТ* для оптимизации коррекции ВНПЖ (внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы) у пациентов с хроническим панкреатитом (ферментный препарат Пангрол® 25000). Срок проведения исследования - 6 месяцев; n = 30. Пангрол® 25000 принимали по 25000 или 50000 ЕД на каждый прием пищи.

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292, Пангрол® 25000 № ЛС001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU_Pan_12_2017_modul. Утверждено 12.2017

х2 ДЕЙСТВИЕ:

- быстрый^{1, 2}
контроль секреции³
- защита слизистой^{4, 5}

ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ⁶ ИПП*

С ДОКАЗАННЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1, 4, 5, 7}

ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{8, 9}

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹⁰ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний.

При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета¹¹.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг

Регистрационный номер: П N011880/01. Торговое название: Париет®. Международное непатентованное название: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анатомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации H.pylori у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что во время суток, но прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), или рефлюкс-эзофагита, рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь 1 раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера — Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг 2 раза в день. Для эрадикации H.pylori рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Побочные действия: исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипомегниемия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

* Ингибитор протонной помпы.

¹ В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГГК. 2017. № 4. С. 75–95. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2014. С. 41. ³ Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. ПМЖ. 2003. № 2. С. 43–48. ⁴ Sarosiek I. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. Dig. Dis. Sci. 2009; 54 (10): 2137–2142. ⁵ Skoczylas T. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (2): 322–328. ⁶ Takiuchi H. et al. Effects of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and E 3810 on the gastric mucin (abstract no. 1404 P). 10th World Congress on Gastroenterology. 1994. В ходе исследования на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола цитопротективный эффект был подтвержден у рабепразола. ⁷ По данным обзора литературы (открытые источники PubMed, MedLine) на 12.01.2018, описание двойного механизма действия: «...Кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами не описаны для других ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, деклассанопразол)». ⁸ McNicholl A. G. et al. Pan-European registry on H.pylori management (HP-EUREG): Interim analysis of first-line treatment with bismuth, amoxicillin and clarithromycin. From guidelines to clinical practice: H.pylori session at UEG Week 2016. ⁹ Ponce J. et al. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. Dig. Dis. Sci. 2004; 49 (6): 931–936. ¹⁰ Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (1): 19–31. ¹¹ Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2016. С. 76–80.

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, этаж 3

Тел.: +7 (495) 755-83-57. Факс: +7 (495) 755-83-58

www.jnj.ru

PHRU/PAR/0118/0002 от 18.01.2018.