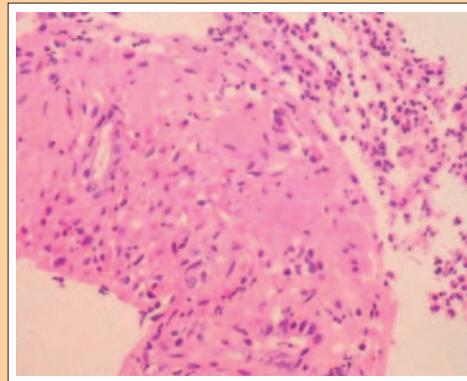
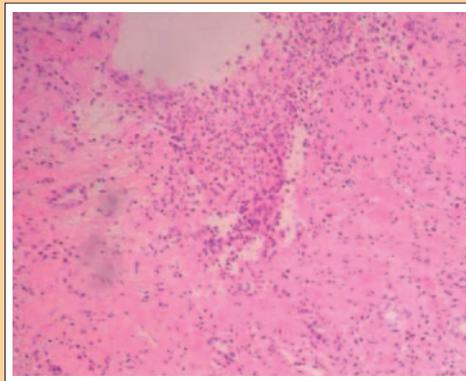
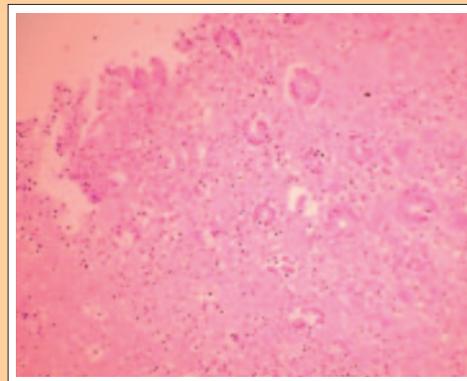




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Эндоскопическая и гистологическая картина толстой кишки у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа с диареей и гематохезией. Пояснения на С. 96–103  
Endoscopic and histological picture of the colon in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1 associated with diarrhea and hematochezia. Explanations are given on P. 96–103

РАБЕПРАЗОЛ

# РАЗО®



- pH** Удобный прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи\*
- pH** Низкий риск лекарственного взаимодействия<sup>1</sup>
- pH** 30 таблеток в упаковке по доступной цене<sup>1</sup>

**№1 РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ**<sup>2</sup>



Рег. №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](http://www.drreddys.ru)

ISSN: 1382-4376 (Print)

Учредитель:  
Общероссийская общественная  
организация «Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация» ([www.gastro.ru](http://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](http://www.gastro-j.ru)

Эл. почта:  
[editorial@gastro-j.ru](mailto: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](http://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 последиplomного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии ([www.gastrohep.ru](http://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

**Блом 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 Нурадинович** — 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](http://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](http://www.gastro-j.ru)

E-mail: [editorial@gastro-j.ru](mailto: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 peer  
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](http://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](http://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. Maevskaya** – 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. Simanenkov** – 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>Б.Д. Старостин</i> Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	7
<i>А.О. Буеверов</i> Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни .....	17
<i>Р.Ф. Баттерворт, А. Канбэй</i> Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени .....	24
<i>С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев, И.С. Богормистров, Е.В. Ким</i> Возможности применения фибринового клея при лечении свищей прямой кишки .....	31

### Оригинальные исследования

<i>А.Ю. Барановский, А.М. Беляев, Э.А. Кондрашина</i> Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению .....	36
<i>В.Д. Луньков, М.В. Маевская, Е.К. Цветаева, А.Г. Мендес, М.С. Жаркова, П.Е. Ткаченко, В.Т. Ивашкин</i> Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени .....	47
<i>А.В. Куренков, Ю.С. Тетерин, О.Д. Олисов, П.А. Ярцев, М.С. Новрузбеков, К.М. Магомедов</i> Роль эндоскопии в лечении билиарных осложнений после ортотопической трансплантации печени .....	62

### Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

<i>В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова</i> Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты .....	68
--	----

### Клинические наблюдения

<i>Е.А. Труш, А.В. Королев, Е.А. Полуэктова, П.В. Павлов, М.Г. Павлова, А.С. Тертычный, Ю.О. Сидорина, Н.А. Понкратова, О.С. Шифрин</i> Дифференциальный диагноз между язвенным колитом и Clostridium difficile-ассоциированной болезнью у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа .....	77
--	----

### Клинические рекомендации

<i>В.Т. Ивашкин, А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Л.К. Пальгова, М.В. Маевская, Э.А. Кондрашина, Н.В. Марченко, Т.П. Некрасова, И.Г. Никитин</i> Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) .....	85
--	----

## Contents

### Reviews

- Boris D. Starostin*  
Contemporary Approaches to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease ..... 7
- Aleksey O. Bueverov*  
Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease ..... 17
- Roger F. Butterworth, Ali Canbay*  
Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ..... 24
- Sergey A. Frolov, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik, Sharof T. Minbaev, Ilya S. Bogormistrov, Evgeny V. Kim*  
Application of Fibrin Glue in the Treatment of Rectal Fistula ..... 31

### Original articles

- Andrey Yu. Baranovsky1, Alexey M. Belyaev2, Elina A. Kondrashina1*  
Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases  
in the RF Northwestern Federal District (NWFD) and Measures to Reduce Them ..... 36
- Valeriy D. Lunkov, Marina V. Maevskaya, Ekaterina K. Tsvetaeva, Ana G. Mendez, Maria S. Zharkova, Petr E. Tkachenko, Vladimir T. Ivashkin*  
Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients  
with Decompensated Liver Cirrhosis ..... 47
- Alexey V. Kurenkov, Yury S. Teterin, Oleg D. Olisov, Petr A. Yartsev, Murad S. Novruzbekov, Kubay M. Magomedov*  
The Role of Endoscopy in the Treatment of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation .... 62

### National college of gastroenterology, hepatology

- Vladimir T. Ivashkin, Oxana Yu. Zolnikova*  
Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota ..... 68

### Clinical cases

- Elizaveta A. Trush, Alexander V. Korolev, Elena A. Poluektova, Pavel V. Pavlov, Maria G. Pavlova, Alexander S. Tertychny, Yulia O. Sidorina, Natalia A. Ponkratova, Oleg S. Shifrina*  
Differential Diagnosis between Ulcerative Colitis and Clostridium Difficile-Associated Disease  
in a Patient with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 ..... 77

### Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Andrey Yu. Baranovsky, Karina L. Raykhelson, Lyudmila K. Palgova, Marina V. Maevskaya, Elina A. Kondrashina, Natalya V. Marchenko, Tatyana P. Nekrasova, Igor G. Nikitin*  
Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians) ..... 85



# Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Б.Д. Старостин

СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель:** осветить современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, а также спорные вопросы в ведении пациентов с ГЭРБ.

**Основные положения.** Снижение массы тела за счет уменьшения калорийности пищевого рациона, правильного распределения его в течение дня, достаточной физической нагрузки должно быть основополагающей рекомендацией немедикаментозного лечения ГЭРБ. ИПП применяют как основной класс лекарственных препаратов при рефлюкс-эзофагите и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), а также при определенных особенностях течения заболевания (например, наличие ночной симптоматики) и при экстраэзофагеальных проявлениях. Эффективность ИПП может зависеть от генетического полиморфизма цитохрома CYP2C19. Для рабепразола характерен преимущественно неферментный путь метаболизма, за счет чего он обладает более стабильным профилем фармакокинетики, в меньшей степени зависящим от полиморфизма CYP2C19. Длительность инициального и поддерживающего курса ИПП определяется формой ГЭРБ. Длительная поддерживающая терапия ИПП показана при эрозивном эзофагите, при наличии пищевода Барретта эта мера рассматривается с позиции канцеропревенции.

**Заключение.** Ключевым средством медикаментозного лечения ГЭРБ служат ИПП. Выбор ИПП осуществляется на основании факторов, которые определяют эффективность и безопасность препаратов данной группы: скорость наступления кислотосупрессивного эффекта, сила кислотосупрессивного эффекта, время наступления клинической ремиссии при ГЭРБ, зависимость от генетического полиморфизма CYP2C19, отсутствие значимого взаимодействия с другими препаратами, наличие плеiotропных эффектов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, ингибитор протонной помпы

**Конфликт интересов:** обзор подготовлен при поддержке компании «Янссен-Силаг».

**Для цитирования:** Старостин Б.Д. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-7-16>

## Contemporary Approaches to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Boris D. Starostin

City Polyclinic No. 38, Saint Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to describe existing approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in accordance with the requirements of evidence-based medicine, as well as to discuss controversial issues in the management of GERD patients.

**Key findings.** Nonmedical GERD treatment should be based on the reduction of body weight by decreasing the calorie intake and its proper distribution throughout the day, as well as by increasing the level of physical activity. Proton-pump inhibitors (PPIs) are used as the main class of drugs for reflux esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD), as well as in cases when the disease is characterized by certain specific features (e.g., the presence of night symptoms) and extraesophageal manifestations. The efficacy of PPI treatment may depend on the genetic polymorphism of the CYP2C19 cytochrome. Rabeprazole is characterized by a predominantly non-enzymatic pathway, providing a more stable pharmacokinetics profile, which is less dependent on the CYP2C19 polymorphism. The duration of the initial and maintenance PPI course is determined by the GERD form. Long-term PPI maintenance therapy is indicated for erosive esophagitis. In the presence of Barrett's esophagus, this measure is considered from the standpoint of cancer prevention.

**Conclusion.** The use of PPIs is considered to be the key approach in the drug treatment of GERD. The choice of a PPI is based on factors that determine the efficacy and safety of such drugs, namely the rate of the onset of acid suppressive effects, the intensity of acid suppressive effects, the time of the onset of GERD clinical remission, the

dependence on the CYP2C19 genetic polymorphism, the absence of significant interaction with other drugs, as well as the presence of pleiotropic effects.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, proton pump inhibitor

**Conflict of interest:** a review is prepared with the support of Janssen-Cilag.

**For citation:** Starostin B.D. Contemporary Approaches to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-7-16>

Актуальность ГЭРБ объясняется распространенностью данного заболевания, существенным снижением качества жизни и работоспособности, что приводит к значимым материальным потерям, а также существенным ростом осложнений данного заболевания, особенно пищевода Барретта, который признан предраковым заболеванием по отношению к аденокарциноме пищевода.

Целью написания данного обзора является освещение современных подходов к лечению ГЭРБ в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, а также спорных вопросов в ведении пациентов с ГЭРБ.

В основе лечения любого пациента с ГЭРБ лежит комплексный подход — сочетание немедикаментозного и медикаментозного методов, эффективных с точки зрения медицины, основанной на доказательствах.

## Немедикаментозная терапия

Обоснованные рекомендации по изменению образа жизни рассматриваются как первоочередные в назначении пациентам с ГЭРБ. Подъем головного конца кровати или сон в положении на левом боку целесообразен лишь у пациентов с симптомами ГЭРБ, появляющимися в горизонтальном положении. Следует отметить, что для пациентов с ГЭРБ созданы специальные матрасы наклонного типа. Такая рекомендация согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Азиатско-Тихоокеанским консенсусом по лечению ГЭРБ от 2009 года (положение 28), Американской коллегии гастроэнтерологии (ACG) [1–4]. Следует исключить продукты или блюда, провоцирующие ГЭРБ (триггеры), если пациент сообщает о таких продуктах, а также ограничить соль и применять достаточное количество пищевых волокон. Важна адекватная физическая активность в соответствии с рекомендациями ВОЗ — регулярные физические упражнения умеренной интенсивности, продолжительностью не менее 30 минут в большинство дней недели. Рекомендации по физической активности могут быть персонализированы в зависимости от возраста пациента, профессиональной занятости и интенсивности труда. У всех пациентов с ГЭРБ следует добиваться, чтобы последний прием пищи был не менее чем за 3 часа до сна.

Прекращение курения, злоупотребления алкоголем может положительно сказываться на течении ГЭРБ. По данным исследования HUNT, проведенного в Норвегии с 1995–1997 по 2006–2009 год, прекращение курения было связано с улучшением симптомов ГЭРБ у пациентов, имеющих нормальный индекс массы тела (ИМТ) и использующих антирефлюксный препарат чаще 1 раза в неделю, а отсутствие эффекта от прекращения курения наблюдало у пациентов с симптомами ГЭРБ и повышенным ИМТ или использующих антирефлюксный препарат менее 1 раза в неделю [5].

Доказано стихание симптомов ГЭРБ или их полное устранение при снижении массы тела или уменьшении индекса массы тела [6–8]. Снижение массы тела за счет уменьшения калорийности пищевого рациона, правильного распределения его в течение дня, достаточной физической нагрузки должно быть основополагающей рекомендацией немедикаментозного лечения и согласуется с ведущими документами по лечению ГЭРБ [1–4].

Другим методом немедикаментозной терапии пациентов с ГЭРБ является укрепление барьерной функции гастроэзофагеального соединения (ГЭС) за счет проведения специальных физических упражнений. Таким вариантом лечения является тренировка мышц, участвующих в дыхании, что приводит к укреплению ножек диафрагмы, являющихся компонентом ГЭС. Итогом такой тренировки служит улучшение моторики, повышение тонуса, уменьшение частоты и общей продолжительности преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [9, 10]. Проспективное рандомизированное исследование выявило положительное влияние абдоминальных дыхательных упражнений при ГЭРБ, что сопровождалось статистически значимым снижением времени с  $\text{pH} < 4$  и улучшением качества жизни. При дальнейшем наблюдении через 9 месяцев пациенты, продолжавшие дыхательные упражнения, существенно снизили прием ИПП [11]. Сообщается также о положительном влиянии йоги на фоне кислотосупрессивной терапии, что приводило к стиханию симптомов у изначально рефрактерных к лечению ИПП пациентов с ГЭРБ [12].

К другим немедикаментозным альтернативным подходам лечения ГЭРБ следует отнести акупунктуру и гипнотерапию [13, 14].

Тщательным образом следует изучить медикаментозный анамнез пациента и исключить препара-

ты, способствующие возникновению ГЭРБ, например за счет влияния на тонус НПС.

### Этиопатогенетический принцип медикаментозной терапии ГЭРБ

Нейтрализация факторов, повреждающих слизистую пищевода, ингибирование образования кислоты на различных этапах ее продукции оказывают лечебный эффект у пациентов с ГЭРБ, таким образом данные факторы могут быть терапевтической мишенью в процессе лечения. Другими мишенями служат нарушенная барьерная функция гастроэзофагеального соединения (уменьшение частоты и продолжительности проходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС), повышение тонуса НПС) или защита слизистой оболочки пищевода (улучшение клиренса, восстановление эпителия пищевода, улучшение моторно-эвакуаторной функции желудка), снижение ее чувствительности к различным раздражителям и повышение порога восприятия, изменение микрофлоры пищевода (см. табл. 1).

### Нейтрализация агрессивных факторов рефлюктата

Безусловно, основным и самым эффективным на сегодняшний день является лечение, направленное на нейтрализацию соляной кислоты. Наиболее эффективными лекарственными препаратами в лечении пациентов с ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В настоящее время

различные организации и ассоциации рекомендуют следующие суточные дозы для лечения пациентов с рефлюкс-эзофагитом: ВОЗ — омепразол 20 мг, эзомепразол 30 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг; Российская гастроэнтерологическая ассоциация — рабепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, омепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг, лансопразол 30 мг, декслансопразол 60 мг; Научное общество гастроэнтерологов России — омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20–40 мг; Канадская ассоциация гастроэнтерологов — омепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг и рабепразол 20 мг.

Выбор ИПП может быть осуществлен на основании знания факторов, которые определяют эффективность и безопасность препаратов данной группы: скорость наступления кислотосупрессивного эффекта, сила кислотосупрессивного эффекта, время наступления клинической ремиссии при кислотозависимом заболевании (например, при ГЭРБ) или показатель эрадикации при *H. pylori*-индуцированных заболеваниях, зависимость от генетического полиморфизма CYP2C19, отсутствие значимого взаимодействия с другими препаратами, наличие плеiotропных эффектов.

Прием ИПП (омепразол, лансопразол, эзомепразол, пантопразол) рекомендуется за 30–60 минут до завтрака (при таком приеме ИПП молекулы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы (протонной помпы) будут активны именно при достижении пиковых концентраций лекарственного препарата в крови), что приводит к устойчивой ингибции кислотообразования [15, 16]. Вместе с тем показано, что фармакокинетика

Table 1. Этиопатогенетические мишени для лечения ГЭРБ

Table 1. Etiopathogenetic targets for GERD treatment

Мишень	Средство воздействия
1. Агрессивные компоненты рефлюктата	ИПП Калий-конкурентные блокаторы протонной помпы Блокаторы $H_2$ -рецепторов гистамина Антациды, алгинаты Урсодезоксихолевая кислота
2. Нарушенная барьерная функция	Агонисты GABA-B-рецепторов Антагонист метаботропных глутаматных рецепторов 5 и холецистокинина (ХЦК) Прокинетики
3. «Кислотный карман»	ИПП ИПП + Алгинаты
4. Восстановление защитных механизмов эпителия пищевода	ИПП ИПП + антацид/алгинат ИПП + ребамипид Ребамипид Сукральфат
6. Снижение чувствительности слизистой оболочки пищевода	Антидепрессанты Антагонисты TRPV1 Акупунктура Гипнотерапия
7. Нарушение микрофлоры пищевода	Пребиотики, метапребиотики, пробиотики

и фармакодинамика оригинального рабепразола (Париет®) не зависят от приема пищи, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве эффективного антисекреторного средства, прием которого удобен для пациентов, что повышает их приверженность лечению [17].

Метаболизируются ИПП системой цитохрома P450 при участии ферментов CYP2C19 и CYP3A4 в той или иной степени. Только для рабепразола характерен преимущественно неферментный путь метаболизма, за счет чего он обладает более стабильным профилем фармакокинетики (наименьший разброс показателя AUC), в меньшей степени зависящим от полиморфизма CYP2C19 [18]. Наследственный генетический полиморфизм CYP2C19 определяет плазменные концентрации ИПП, а следовательно, их кислотосупрессивный эффект. Воздействие генотипа CYP2C19 на метаболизм ИПП значимо у омепразола и эзомепразола, менее выражено у лансопразола и пантопразола, минимально у рабепразола [19, 20].

\*17 аллель гена CYP2C19 ассоциирован с повышенной активностью данного изофермента. Практически каждый третий пациент в Санкт-Петербурге является ультрабыстрым метаболизатором (имеет 1 или 2 дополнительные \*17 аллели). Такой характер метаболизма ИПП предрасполагает к недостаточному эффекту при лечении этими препаратами, что в том числе проявляется как ГЭРБ, рефрактерная к лечению [21]. На практике каждый третий пациент с ГЭРБ будет нуждаться в коррекции дозы ИПП для предупреждения их сниженной эффективности и устранения рефрактерности к проводимой терапии. Согласно рекомендациям экспертов Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов, только рабепразол не требует коррекции дозы у пациентов, являющихся ультрабыстрыми метаболизаторами, для остальных ИПП дозу целесообразно существенно увеличивать от 50 до 400 % (см. табл. 2).

*Таблица 2.* Рекомендации экспертов Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов по коррекции дозы ИПП у пациентов, являющихся ультрабыстрыми метаболизаторами ([http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oh\\_tac/tech/draft\\_comment/rec\\_pharma\\_test\\_20101130.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oh_tac/tech/draft_comment/rec_pharma_test_20101130.pdf))

*Table 2.* Recommendations of the experts of the Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacist's Association concerning the correction of the dosage of PPIs that act as ultrafast metabolizers ([http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oh\\_tac/tech/draft\\_comment/rec\\_pharma\\_test\\_20101130.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oh_tac/tech/draft_comment/rec_pharma_test_20101130.pdf))

Препарат	Коррекция дозы
Омепразол	100–200 %
Лансопразол	200 %
Эзомепразол	50–100 %
Пантопразол	400 %
Рабепразол	Не требуется

Выбор ИПП, крайне актуальный в практической деятельности, может быть сделан на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность различных ИПП. Метаанализ европейских исследований по лечению ГЭРБ, а также метаанализ исследований, проведенных в США, констатировал преимущество рабепразола в скорости и эффективности при лечении пациентов с ГЭРБ [22, 23].

По данным М. Besancon и соавт., рабепразол ингибирует протонные помпы быстрее, чем омепразол, лансопразол и пантопразол [24]. Такое действие рабепразола объясняется высоким показателем рKa1, что приводит к его более быстрой активации. Уже в 1-й день применения рабепразола (Париета®) среднесуточный рН составляет 3,4, что достоверно выше в сравнении с другими ИПП и плацебо [25]. Рабепразол 20 мг в сравнении с эзомепразолом в стандартной дозе 20 мг проявляет более высокую антисекреторную активность как в 1-й ( $p < 0,001$ ), так и на 5-й ( $p < 0,01$ ) дни применения [26, 27].

Метаанализ 57 исследований, основанных на показателях 24-часового рН-мониторирования, выявил относительную силу пяти ИПП в сравнении с омепразолом (показатель, принятый за единицу), что составило 0,23, 0,90, 1,0, 1,60 и 1,82 для пантопразола, лансопразола, омепразола, эзомепразола и рабепразола соответственно [28]. Систематический обзор ИПП, доз и режимов, проведенный D.Y. Graham и A. Tansel, выявил «омепразоловый эквивалент» (ОЭ) различных ИПП, согласно которому пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, омепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг и рабепразол 20 мг соответствуют 9 мг ОЭ, 27 мг ОЭ, 20 мг ОЭ, 32 мг ОЭ и 36 мг ОЭ [29], подтверждая, что рабепразол при сравнении эквивалентных доз ИПП является наиболее сильным кислотосупрессивным препаратом. Рабепразол 20 мг обеспечивает более высокий процент времени с рН > 4 (биомаркер эффективности ИПП при ГЭРБ) суммарно, днем

и ночью, чем пантопризол 40 мг, при  $p < 0,001$  [30]. Более высокая скорость наступления кислотосупрессивного эффекта и его сила при использовании рабепразола (Париета®) согласуется с более ранним наступлением клинико-эндоскопической ремиссии в сравнении с другими ИПП. Так, если для наступления клинической ремиссии при ГЭРБ (отсутствие симптомов ГЭРБ в течении 7 дней) требуется 2–3 дня приема рабепразола 20 мг, то лансопризола 30 мг или эзомепразола 40 мг — 5 дней, эзомепразола 20 мг — 7–8 дней, омепразола 20 мг — 9 дней, а пантопризола 40 мг — 8–10 дней. Устранение симптомов ГЭРБ у пациентов старше 65 лет отмечалось в 100 % случаев при назначении рабепразола 20 мг, против 87 % при назначении омепразола 20 мг и 82 % лансопризола 30 мг [31].

В обзоре сравнительной эффективности различных ИПП для оценки устранения симптомов ГЭРБ [32] установлено, что рабепразол (Париет®) 20 мг может быть более эффективным для купирования симптоматики в течение 4 недель, чем эзомепразол 40 мг. Заживление эзофагита по эндоскопическим данным имеет одинаковые показатели при использовании пантопризола 40 мг или эзомепразола 40 мг через 8–12 недель (характерно увеличение показателей при большей продолжительности) и эквивалентны через 6 месяцев. При сравнении различных доз ИПП выявлено, что не существует различий между эзомепразолом 20 и 40 мг, принятым 1 раз в день, для устранения симптомов ГЭРБ, в том числе нарушений сна. Более высокий процент заживления эзофагита через 4 недели наблюдался при использовании эзомепразола 40 мг 1 раз в день в сравнении с эзомепразолом 20 мг [32]. Улучшение качества жизни в соответствии с Short Form 36 наблюдается при приеме любого ИПП. Исследование, в котором оценивалось качество жизни на фоне приема рабепразола (Париета®) 20 мг или эзомепразола 20 мг или 40 мг, не выявило значимых различий между ИПП, но во всех трех группах наблюдалось значимое повышение качества жизни [32].

Через 6 месяцев после прекращения лечения симптоматический рецидив наблюдается у 90 % с эрозивной рефлюксной болезнью и 75 % при НЭРБ [33]. Американская гастроэнтерологическая ассоциация, оценивая риск и эффективность терапии ИПП в зависимости от ее продолжительности, рекомендовала длительную поддерживающую терапию ИПП для пациентов ГЭРБ с эрозивным эзофагитом, в том числе осложненным пептической стриктурой, а также для пациентов с неосложненной ГЭРБ, которые не смогли отказаться от приема ИПП (с верифицированным диагнозом этого заболевания; проведены 24-часовая рН-импедансометрия, манометрия для исключения функциональной изжоги, ахалазии и других заболеваний) [34].

Наиболее эффективным вариантом поддерживающей терапии является постоянная терапия, при этом рабепразол 10 мг более эффективен, чем омепразол 20 мг [35]. А. Саос и соавт. продемонстрировали, что

рабепразол в полной лечебной дозе был более эффективен, чем в половинной дозе ( $p < 0,005$ ), и оба более эффективны, чем плацебо ( $p < 0,001$ ) [36]. Через 6 месяцев поддерживающей терапии омепразолом 20 мг, лансопризолом 15 мг или рабепразолом 10 мг рецидивы возникли у 25, 30,8 и 4,4 % пациентов с быстрым метаболизмом соответственно, что подтверждает независимость кислотосупрессивного эффекта рабепразола от генотипа CYP2C19 [37]. Через год постоянной поддерживающей терапии рабепразолом 10 или 20 мг либо омепразолом 20 мг рецидивы выявлены у 5, 4 и 5 % соответственно [38]. Через 6 месяцев поддерживающей терапии эзомепразолом 40 мг рецидивы зафиксированы у 12 % [39].

Высокая эффективность рабепразола при проведении поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ сопровождается более высокой приверженностью к проводимой терапии [32]. Отсутствие приверженности и отказ от лечения ИПП могут быть обусловлены недостаточной эффективностью или наличием побочных эффектов лекарственного средства в практической деятельности.

Выбор режима поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ зависит в первую очередь от формы заболевания. При эрозивном эзофагите после успешного курса инициальной терапии лечение в режиме «по требованию» неэффективно (более того, в ряде случаев требуется постоянная терапия в полной дозе), в отличие от неэрозивной рефлюксной болезни, что продемонстрировано в исследованиях с рабепразолом с шестимесячным поддерживающим курсом [40–42]. Сторонники терапии по требованию для поддерживающей терапии при рефлюкс-эзофагите в качестве аргументов за данный вариант ведения пациентов ссылаются на факты снижения количества принимаемого ИПП и более значимый эффект при сравнении с плацебо, однако большинство аргументов, в том числе повышенный риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, свидетельствуют в пользу постоянной поддерживающей терапии при этой форме ГЭРБ (табл. 3).

В соответствии с рекомендациями РГА основной курс приема ИПП может быть 4 недели при НЭРБ или эрозивной рефлюксной болезни (степень А по Лос-Анджелесской классификации), не менее 8 недель при степени В или С [43]. Предиктором быстрого заживления эзофагита является менее выраженная степень повреждения слизистой оболочки пищевода (степени А и В по Лос-Анджелесской классификации). Предикторами медленного заживления эзофагита являются более выраженная степень повреждения (степени С и D по Лос-Анджелесской классификации), выраженная регургитация и более низкое качество жизни [44, 45]. РГА рекомендует продолжительность поддерживающей терапии после заживления эрозий пищевода как минимум 16–24 недели. При возникновении осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ИПП в полной дозе [43].

Таблица 3. Целесообразность терапии по требованию при рефлюкс-эзофагите  
Table 3. The expediency of on-demand therapy in reflux esophagitis

За	Против
1. Снижение количества принимаемого ИПП 2. Экономический эффект (?)	1. Сохранение симптомов 2. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства ИПП (эффективность ИПП нарастает к 4–7 дням приема) 3. Более частое рецидивирование рефлюкс-эзофагита 4. Повышенный риск развития осложнений ГЭРБ 5. Снижение или отсутствие превентивного эффекта по отношению к аденокарциноме пищевода 6. Отсутствие экономического эффекта (рост затрат на лечение рецидивов и осложнений, дополнительный прием лекарств при возобновлении симптоматики)

### Целесообразность проведения эрадикационной терапии *H. pylori* пациентам с ГЭРБ

Спорным вопросом ведения пациентов ГЭРБ остается необходимость проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В соответствии с Маастрихтским V соглашением по лечению хеликобактерной инфекции, длительная терапия с ИПП при наличии *H. pylori* может способствовать переходу от преимущественно антрального гастрита к пангастриту с преимущественным поражением тела желудка [46]. Причем данный феномен происходит в течение от нескольких дней до недели после инициации лечения ИПП [47]. Эрадикация *H. pylori* предупреждает развитие атрофии слизистой желудка. Отсюда становится понятно, насколько важна адекватная эрадикация *H. pylori* перед проведением длительной поддерживающей терапии ИПП, в том числе при ГЭРБ.

Согласно V Маастрихтскому соглашению Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты и резолюции Экспертного совета РГА под руководством В.Т. Ивашкина назначение двойных доз ИПП повышает эффективность эрадикационной терапии, а рабепразол и эзомепразол имеют преимущества в Европе и Северной Америке с учетом высокой распространенности экстенсивных метаболитов [46, 48]. Эти положения базируются на данных метаанализов [49–51].

Преимущества в эффективности эрадикации *H. pylori* с рабепразолом обусловлены прежде всего меньшей его зависимостью от генетического полиморфизма CYP2C19 [18–20], лучшим контролем pH в ходе проведения антихеликобактерной терапии [28–30], то есть более быстрым достижением оптимальных условий для действия антибактериальных препаратов, а также наличием плейотропных эффектов. Среди особых свойств рабепразола (Париета®) следует назвать прямой антихеликобактерный эффект — блокирование

подвижности микроба, низкие значения МИК. МИК90 рабепразола *in vitro* в 4–30 раз ниже, чем у омепразола [52, 53].

### Комбинированная терапия ГЭРБ

Существенно более высокую эффективность при ГЭРБ имеет сочетание ИПП с антацидными или алгинатными препаратами, что закреплено в ряде алгоритмов лечения пациентов с ГЭРБ [43, 54].

Другими мишенями терапевтического воздействия при ГЭРБ являются защита слизистой оболочки пищевода и желудка, а также повышение продукции слизи и муцинов. В эту группу могут быть отнесены такие лекарственные средства, как сукральфат, ребамипид [55], хотя предварительные данные не были обнадеживающими.

Интересно отметить, что среди ИПП протективный эффект в отношении слизистой пищевода и желудка описан для рабепразола [56]. Рабепразол обладает дополнительным воздействием на факторы защиты, такие как стимуляция секреции слизи и муцинов в слизистой оболочке желудка [56]. В исследовании T. Jaworski et al. было продемонстрировано, что на фоне терапии рабепразолом восстанавливается секреция муцина и слизи, уровень которых в желудочном соке редуцировался при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов [57]. Гастропротективный эффект оригинального рабепразола ассоциирован с увеличением синтеза протективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка и снижением уровней лейкотриена B4, являющегося медиатором воспаления [58].

Ряд исследований проведен для изучения возможностей воздействия на повышенную висцеральную чувствительность в качестве патогенетического механизма ГЭРБ, например при лечении пациентов с НЭРБ и рефрактерной ГЭРБ. С этой целью применяют антидепрессанты [59], AZD1386 — антагонист ванилоидного рецептора 1 (TRPV-1) [60].

## Лечение ГЭРБ в различных клинических ситуациях

Варианты лечения в различных клинических ситуациях при ГЭРБ представлены в таблице 4 [61–85].

Следует отметить, что истинная рефрактерная ГЭРБ встречается очень редко. Проведение 24-часового импеданс-рН мониторинга позволяет

исключить наличие функциональной изжоги, оценить адекватность проводимого лечения при подозрении на рефрактерность к лечению ИПП.

## Канцеропревенция при ГЭРБ

Следует различать тактику ведения пациентов с неосложненной ГЭРБ и ГЭРБ, осложненной

Таблица 4. Варианты лечения в особых случаях ГЭРБ

Table 4. GERD therapy options in special cases

Клиническая ситуация	Лечение
При экстраэзофагеальных проявлениях: Астма [61–64]	Дополнительно к базисной терапии ИПП: Рабепразол 20 мг 2 р/сут Эзомепразол 40 мг 2 р/сут Пантопразол 40 мг 2 р/сут — 24 недели
Хронический кашель [65–67]	ИПП: Рабепразол 20 мг 2 р/сут Эзомепразол 40 мг 2 р/сут Омепразол 40 мг 2 р/сут Пантопразол 40 мг 2 р/сут — 8 недель
Хронический ларингит [68, 69] Хронический риносинусит [69] Хронический отит [69] Дентальные эрозии [70]	ИПП 2 р/сут ИПП 2 р/сут ИПП 2 р/сут — 4–8 недель ИПП 2 р/сут — 3–4 недели
Расстройство сна [71, 72]	ИПП: Деклансопразол 60 мг Эзомепразол 20 мг или 40 мг — 6 недель Рабепразол 20 мг — 6–8 недель
Рефлюкс-связанный загрудинный болевой синдром [73]	ИПП + антацид/алгинат — 8 недель Мониторинг комплайенса Удвоение дозы или увеличение кратности приема ИПП Адьювантное применение антацида/алгината на фоне терапии ИПП, либо + блокатор H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина (курсом не более 10 дней)
При рефрактерности ГЭРБ [74–76]	Дополнительный прием прокинетического препарата Переход от одного ИПП к другому Малые дозы антидепрессантов Определение генотипа CYP2C19, характера рефлюкса (24-часовое импеданс-рН-мониторирование)
При ночных кислотных прорывах [77, 78]	Применение дополнительно к двухразовому приему ИПП блокаторов H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина (курс не более 10 дней)
При беременности, лактации [79–81]	Антациды (алюминий- и магнийсодержащие — низкий риск), алгинаты Более продолжительное курсовое лечение ИПП — до 12 недель
У пожилых (старше 60 лет) [82, 83]	Постоянная поддерживающая терапия в минимально эффективной дозе для предупреждения рецидивирования Из ИПП более показаны пантопразол, рабепразол, эзомепразол При НЭРБ возможно применение блокаторов H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина
Ожирение [84, 85]	Снижение массы тела ИПП в стандартных дозах (препаратами выбора являются пантопразол, рабепразол)

пищеводом Барретта, который является основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода. Применение ИППП приводит к уменьшению клеточной пролиферации в эпителии Барретта, заживляет рефлюкс-эзофагит, уменьшает выраженность воспаления, что оказывает превентивный эффект. ИППП, уменьшая агрессию кислоты и других факторов агрессии дуоденогастрального содержимого, предупреждают повреждение ДНК и нарушение клеточной пролиферации в эпителии Барретта. Метаанализ применения ИППП при пищеводе Барретта для оценки снижения риска развития аденокарциномы выявил, что применение ИППП на 71 % снижает риск развития высокой степени дисплазии и адено-

карциномы. При этом более длительное применение ИППП (>2–3 лет) более эффективно, чем менее длительное [86]. Предполагается, что у пациентов с пищеводом Барретта ИППП запускают экспрессию антиоксидантных генов, потенциально снижающих окислительное повреждение ДНК [87].

Важным с точки зрения канцеропревенции дополнением к длительной терапии ИППП служат мероприятия по изменению образа жизни. В первую очередь, это борьба с ожирением и переход к здоровому стереотипу питания. Необходимо, чтобы пациент с пищеводом Барретта прекратил курение, так как у курящих риск развития аденокарциномы повышен в 2,3 раза в сравнении с некурящими.

### Литература / References

1. *Ивашкин В.Т. (ред.)* Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 176 с. [*Ivashkin V.T. (ed.)* Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 176 p. (In Rus.)].
2. *Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383–91.
3. *Fock K.M., Talley N.J., Fass R., Goh K.L., Katelaris P., Hunt R. et al.* Asia-Pacific Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Update. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:8–22.
4. *Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–28.
5. *Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergen J., Hveem K.* Tobacco Smoking Cessation and Improved Gastroesophageal Reflux: A Prospective Population-Based Cohort Study: The HUNT Study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:171–7.
6. *Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C., Magnago S., Weale A.R., Holmes G.K.* Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:337–40.
7. *Mathus-Vliegen L.M., Tytgat G.N.* Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:635–40.
8. *Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al.* Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:284–90.
9. *Nobre e Souza M.A., Lima M.J., Martins G.B., Nobre R.A., Souza M.H., de Oliveira R.B. et al.* Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(11):G862–7.
10. *Carvalho de Miranda Chaves R., Suesada M., Polisel F., de Sá C.C., Navarro-Rodriguez T.* Respiratory physiotherapy can increase lower esophageal sphincter pressure in GERD patients. *Respir Med*. 2012;106(12):1794–9.
11. *Eherer A.J., Netolitzky F., Hogenauer C., Puschig G., Hinterleitner T.A., Schedl S. et al.* Positive Effect of Abdominal Breathing Exercise on Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Controlled Study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:372–8.
12. *Kaswala D., Shah S., Mishra A., Patel H., Patel N., Sangwan P. et al.* Can yoga be used to treat gastroesophageal reflux disease? *Int J Yoga*. 2013;6(2):131–3.
13. *Dickman R., Schiff E., Holland A., Wright C., Sarella S.R., Han B. et al.* Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1333–44.
14. *Kiebles J.L., Kwiatek M.A., Pandolfino J.E., Kahri-las P.J., Keefer L.* Do patients with globus sensation respond to hypnotically assisted relaxation therapy? A case series report. *Dis Esophagus*. 2010;23:545–53.
15. *Sigterman K.E., van Pinxteren B, Bonis P.A., Lau J, Numans M.E.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD002095.
16. *van Pinxteren B., Sigterman K.E., Bonis P.A., Lau J., Numans M.E.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD002095.
17. *Yasuda S., Ohnishi A., Ogawa T., Tomono Y., Hasegawa J., Nakai H. et al.* Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994;32:466–73.
18. *Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dichcheva D.T.* Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*. 2014;30:134–40.
19. *Robinson M.* Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(Suppl 6):1–10.
20. *Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vuppugalla R., Hurley J. et al.* Evaluation of Six Proton Pump Inhibitors as Inhibitors of Various Human Cytochromes P450: Focus on Cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos* 2012;40:1698–711.
21. *Старостин Б.Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть III). Лечение, профилактика. Врач, Провизор, Пациент. 2014;1:15–30 [*Starostin B.D.* Gastroesophageal reflux disease (part III). Treatment, prevention. *Vrach, Provizor, Patsient*. 2014;1:15–30 (In Rus.)].
22. *Blum A.* New Horizons in Acid Suppression of GERD: Evaluation of the Evidence: The PPIs Are Not All Equal: An Approach to GERD Therapy Based on Clinical Trials (European Trials), 2002. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
23. *Miner Ph.* New Horizons in Acid Suppression of GERD: Evaluation of the Evidence: The PPIs Are Not All Equal: An Approach to GERD Therapy Based on Clinical Trials (US Trials), 2002. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
24. *Besancon M., Simon A., Sacks G., Shin J.M.* Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22438–46.
25. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum A.L.* Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1507–14.
26. *Baisley K.J., Warrington S., Tejura B., Morocutti A., Miller N.* Rabeprazole 20 mg compared with esomeprazole 40 mg in the control of intragastric pH in healthy volunteers. *Gut*. 2002;50(Suppl II):A63(abstract 229).

27. Warrington S., Baisley K., Boyce M., Tejura B., Morocutti A., Miller N. Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1301–7.
28. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:19–31.
29. Graham D.Y., Tansel A. Which PPI, how much, how often? A systematic review of drugs, dosages and regimes. *Gastroenterology.* 2017;152(Suppl 1):S113.
30. Miner P., Delemos B., Xiang J., Lococo J., Leni J. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:991–1000.
31. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Scarcelli C., D'Ambrosio L.P., Paris F. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *WJG.* 2007;13:4467–72.
32. Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal reflux Disease: Update Comparative Effectiveness Reviews, № 29. Agency for Healthcare research and Quality (US); 2011 Sep. Report №11-EHC049-EF.
33. Carlsson R., Dent J., Watts R., Riley S., Sheikh R., Hattlebakk J. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:119–24.
34. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706–15.
35. Thjodleifsson B., Morocutti A., Bardhan K.D. A 5-year, double-blind, randomized comparison of rabeprazole and omeprazole in GORD maintenance treatment efficacy results. *Gut.* 2002;50:a4–a7(abstract 013).
36. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Alim Pharmacol Ther.* 2005;22:193–202.
37. Saitoh T., Otsuka H., Kawasaki T., Endo H., Iga M., Tomimatsu M. et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology.* 2009;56:703–6.
38. Thjodleifsson B., Beker J.A., Dekkers C., Bjaaland T., Finnegan V., Humphries T.J. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci.* 2000;45:845–53.
39. Vakil N.B., Shaker R., Johnson D.A., Kovacs T., Baerg R.D., Hwang C. et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:927–35.
40. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D. Trial Investigators. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with nonerosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):181–8.
41. Ponce J., Arguello L., Bastida G., Ponce M., Ortiz V., Garrigues V. On-demand therapy with rabeprazole in non-erosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. *Dig Dis Sci.* 2004;49:931–6.
42. Kinoshita Y., Kato M., Fujishiro M., Masuyama H., Nakata R. et al. Efficacy and safety of twice daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: The Japan-based EXTEND study. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):834–44.
43. 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 гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):75–95 [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. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(4):75–95 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
44. Kahrilas P.J., Persson T., Denison H., Wernersson B., Hughes N., Howden C.W. Predictors of Either Rapid Healing or Refractory Reflux Oesophagitis during Treatment with Potent Acid Suppression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:648–56.
45. Kahrilas P.J., Jonsson A., Denison H., Wernersson B., Hughes N., Howden C.W. Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:612–9.
46. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30.
47. Kuipers E.J., Uytendaele A.M., Peña A.S., Hazenberg H.J., Bloemena E., Lindeman J. et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(9):1401–6.
48. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):4–21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(4):4–21 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
49. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:868–77.
50. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1149–56.
51. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(5):414–25.
52. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N. et al. A Novel Action of the Proton Pump Inhibitor Rabeprazole and Its Thioether Derivative against the Motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;44(11):3069–73.
53. Tsuchiya M., Imamura L., Park J.-B., Kobashi K. Helicobacter pylori urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull.* 1995;18:1053–56.
54. Tytgat G.N., McColl K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:249–56.
55. Adachi K., Furuta K., Miwa H., Oshima T., Miki M., Komazawa Y. et al. A Study on the Efficacy of Rebamipide

- for Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Non-Erosive Reflux Disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1609–17.
56. *Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J.* Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–8.
  57. *Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S., Roeser K., Connor M., Brotze S. et al.* Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):357–65.
  58. *Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraishi T. et al.* Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest.* 2007;54(1–2):83–90.
  59. *Viazis N., Keyoglou A., Kanellopoulos A.K., Karamanolis G., Viachogiannakos J., Triantafyllou K. et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Hypersensitive Esophagus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1662–7.
  60. *Krurup A.L., Ny L., Bajor A., Hvid-Jensen F., Hansen M.B., Simren M. et al.* Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1113–22.
  61. *Gibson P.C., Henry R.L., Coughlan J.L.* Gastro-esophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD001496.
  62. *Mastrorade J.G., Anthonisen N.R., Castro M., Holbrook J.T., Leone F.T., Teague W.G. et al.* Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. N Engl J Med.* 2009;360:1487–99.
  63. *Kiljander T.O., Junghard O., Beckman O., Lind T.* Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1042–8.
  64. *Ates F., Vaezi M.F.* Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:415–43.
  65. *Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J., Connor F.L., Garske L.A.* Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD004823.
  66. *Roenigk L.B., Harding S.M.* Pulmonary Manifestations of GERD Controversies and Consensus. In: *DiMarino A.J., Cohen S. (eds)* Extraesophageal Manifestations of GERD. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, 2013:35–48.
  67. *Chandra K.M., Harding S.M.* Therapy insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:604–13.
  68. *Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R., Steward D.L., Noordzij J.P., Wo J.M. et al.* Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2646–54.
  69. *Spiegel J.R.* Ear, Nose, and Throat Manifestations of GERD. An Otolaryngologist's Perspective. In: *DiMarino A.J., Cohen S. (eds)* Extraesophageal Manifestations of GERD. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, 2013:51–6.
  70. *Wilder-Smith Clive H., Wilder-Smith P., Kawakami-Wong H., Virinets J., Osann K., Lussiet A. et al.* Quantification of Dental Erosions in Patients with GERD Using Optical Coherence Tomography Before and after Double-Blind, Randomized Treatment with Esomeprazole or Placebo Dental Erosions in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2788–95.
  71. *Herdman C.* Sleep disturbance and esophageal Reflux. In: *DiMarino A.J., Cohen S. (eds)* Extraesophageal Manifestations of GERD. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, 2013:75–82.
  72. *Fass R.* The relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:202–8.
  73. *Старостин Б.Д., Старостина Г.А.* Эффективность рабепразола при рефлюкс-связанном загрудинном болевом синдроме. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2011;2–3:299 [Starostin B.D., Starostina G.A. Rabeprazole efficacy in reflux-related non cardiac chest pain syndrome. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2011;2–3:299 (In Rus.)].
  74. *Becker V., Bajbouj M., Waller K., Schmid R.M., Meining A.* Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors – a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1355–60.
  75. *Kahrilas P.J., Boeckxstaens G., Smout A.* Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:401–14.
  76. *Fass R.* Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J of Gastroenterol and Hepatol.* 2012;27(Suppl 3):3–7.
  77. *Ours T.M., Fackler W.K., Richter J.E., Vaezi M.F.* Nocturnal Acid Breakthrough: Clinical Significance and Correlation with Esophageal Acid Exposure. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:545–50.
  78. *Bjorkman D.J.* The Patient with Unresponsive GERD: Beyond First-Line Therapy. *Nocturnal Acid Breakthrough.* www.medscape.com
  79. *American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy.* *Gastroenterology.* 2006;131:278–82.
  80. *van der Woude C.J., Metselaar H.J., Danese S.* Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. *Gut.* 2014;63(6):1014–23.
  81. *Quartarone G.* Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* 2013;65:541–9.
  82. *Soumekh A, Schnoll-Sussman F.H., Katz P.O.* Reflux and acid peptic diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2014;30:29–41.
  83. *Achem S.R., DeVault K.R.* Gastroesophageal Reflux Disease and the Elderly. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43:147–60.
  84. *Sharma P., Vakil N., Monyak J.T., Silberg D.G.* Obesity does not affect treatment outcomes with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:672–7.
  85. *Chang P., Friedenberg F.* Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43:161–73.
  86. *Singh S., Garg S.K., Singh P.P., Iyer P.G., El-Serag H.B.* Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63(8):1229–37.

### Сведения об авторе

**Старостин Борис Давидович** — заведующий гастроэнтерологическим отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника № 38».

Контактная информация: borstar56@yandex.ru;

191015, г. Санкт-Петербург, Кавалергардская ул., 26.

### Information about the author

**Boris D. Starostin** — Head of the Gastroenterological Department, City Polyclinic No. 38.

Contact information: borstar56@yandex.ru;

Saint Petersburg, Kavalergardskaya str., 26.

Поступила: 23.07.2018 Принята после доработки: 29.10.2018 Опубликована: 25.02.2019

Submitted: 23.07.2018 Revised: 29.10.2018 Published: 25.02.2019



# Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни

А. О. Буверов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** проанализировать накопленные данные по патогенетической связи желчнокаменной болезни (ЖКБ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также оценить влияние холецистэктомии на течение последней.

**Основное содержание.** Отношения между ЖКБ и НАЖБП весьма сложные и, по-видимому, взаимоотноотягающие. Не вызывает сомнений факт повышенного риска ЖКБ у пациентов с НАЖБП, что связано в первую очередь с общими патогенетическими механизмами. К ним относятся центральная и периферическая инсулинорезистентность, изменение экспрессии транскрипционных факторов (печеночного X-рецептора, фарнезоидного X-рецептора) и мембранных рецепторов желчных кислот (TGR5). Одновременно предполагается влияние ЖКБ на течение НАЖБП, хотя патогенетические факторы этой ассоциации пока остаются неизвестными. В последние годы появились убедительные данные о роли холецистэктомии в прогрессировании НАЖБП, что может быть обусловлено развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также нарушением эндокринного баланса и сигнальной функции желчных кислот.

**Заключение.** Связь НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомии комплексная и многогранная; ее дальнейшее изучение открывает перспективы разработки новых методов лечения.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Буверов А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):17–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23>

## Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease

Aleksey O. Bueverov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to analyze the data that has so far been accumulated on the pathogenetic association of gallstone disease (GD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as to assess the effect of cholecystectomy on the NAFLD course.

**Key findings.** The relationship between GD and NAFLD is very complex and seems to be mutually aggravating. There is no doubt that there is an increased risk of GB in NAFLD patients, which is primarily associated with common pathogenetic mechanisms. These include central and peripheral insulin resistance, changes in the expression of transcription factors (liver X-receptor and farnesoid X-receptor) and the bile acid membrane receptors (TGR5). Conversely, the effect of GD on the NAFLD course is assumed, although the pathogenetic factors of this association are still unknown. In recent years, convincing data has emerged concerning the role of cholecystectomy in the NAFLD progression, which may be connected with the development of small intestinal bacterial overgrowth, as well as with the disruption of the endocrine balance and the signal function of bile acids.

**Conclusion.** The connection between NAFLD, GD and cholecystectomy is complex and multifaceted. The study of this connection will allow new methods of treatment to be developed.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, cholecystectomy

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Bueverov A.O. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):17–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относятся к числу наиболее распространенных нозологических форм в общей популяции. Широкая вариабельность течения НАЖБП служит основанием для поиска факторов риска, определяющих скорость ее прогрессирования и вероятность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Среди них наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома (МС) — ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия [1, 2]. В последние годы пересматривается традиционное представление о ключевой роли воспаления как основного звена печеночного фиброгенеза, поскольку установлена возможность развития септального фиброза и цирроза не только при неалкогольном стеатогепатите, но и при неалкогольном стеатозе печени. Кроме того, сегодня можно с уверенностью утверждать, что НАЖБП, наблюдающаяся в разных странах у 20–40 % населения, является мультиорганным заболеванием, тесно сопряженным с сердечно-сосудистой, эндокринной, почечной патологией, а также злокачественными опухолями [3–5].

ЖКБ развивается у 20 % лиц общей популяции с определенным преобладанием в некоторых этнических группах [6]. Аналогично НАЖБП, ЖКБ ассоциирована с ИР и компонентами МС, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз [7]. Заболеваемость обеими нозологическими формами выше у представителей ряда национальностей и увеличивается с возрастом. Как НАЖБП, так и ЖКБ сопряжены с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [1, 7–11]. Указанные факты дают основание для изучения общих патогенетических звеньев рассматриваемых болезней.

### Зачем нужен желчный пузырь?

Традиционное представление о желчном пузыре как о пассивном резервуаре желчи в настоящее время пересматриваются. Его функция не ограничивается накоплением и концентрацией желчи между приемами пищи. Доказано, что желчный пузырь является важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот (ЖК). Моторная активность желчного пузыря регулируется ЖК через их мембранный рецептор TGR5, а также нейрогуморальными сигналами, ассоциированными с пищеварением. К последним относятся, в частности, холецистокинин и фактор роста фибробластов (FGF15 у мыши, FGF19 у человека) — интестинальные субстанции гормональной природы, инициирующие, соответственно, опорожнение и наполнение пузыря. Цикл наполнения-опорожнения желчного пузыря контролирует поступле-

ние ЖК в тонкую кишку и их энтерогепатическую циркуляцию [1, 6].

Способность стенки желчного пузыря к всасыванию и секреции позволяет регулировать композицию желчи. Пузырный эпителий секретирует бикарбонаты и муцин, защищающие его клетки от повреждающего действия ЖК. Более того, он секретирует ряд сигнальных молекул, модулирующих важные метаболические процессы [12, 13]. Реверсивный транспорт жидкости в постпрандиальном периоде осуществляется одновременно с секрецией бикарбонатов; этот процесс опосредуется цАМФ и запускается рядом нейрогуморальных факторов, таких как вазоактивный интестинальный пептид. Секреция желчи в просвет пузыря представляет собой кальций-зависимый энергоемкий процесс с участием присутствующей в желчи АТФ и ЖК. Пузырный эпителий обладает способностью абсорбировать холестерин и осуществляет функцию холецистогепатического шунта для последнего, а также для ЖК.

Установлено, что нарушение моторной функции желчного пузыря не только является важным фактором для формирования конкрементов, но и ведет к многочисленным патологическим последствиям, опосредуемым через секвестрацию ЖК и изменения состава желчи [13, 14].

### Связь НАЖБП и ЖКБ

Ассоциация НАЖБП и ЖКБ прослежена в нескольких наблюдательных исследованиях. Так, Koller et al. [15] выявили существенно более высокую распространенность ЖКБ среди лиц с НАЖБП по сравнению с контрольной группой (47 vs. 26 %, соответственно;  $p < 0,0001$ ), при этом НАЖБП оказалась независимым предиктором холелитиаза. Аналогичные результаты получены Logia et al. [16], продемонстрировавшими значимое преобладание ЖКБ в когорте, включавшей 161 пациента с ультразвуковыми признаками стеатоза печени. Эти данные подтверждаются крупным лонгитудинальным азиатским исследованием, в котором показана более выраженная ассоциация двух рассматриваемых заболеваний у женщин [17]. В некоторых работах указывается, что фактором риска ЖКБ выступает МС, а не собственно НАЖБП [18, 19]. С другой стороны, Fracazani et al. [20] указывают, что среди 524 итальянцев с гистологически доказанной НАЖБП стеатогепатит выявлялся значительно чаще при наличии ЖКБ по сравнению с ее отсутствием (77 vs. 56 %,  $P < 0,01$ ).

Весьма интересно, что наличие ЖКБ сочеталось с более выраженным фиброзом печени (F0-1 14 %, F2-3 23 %, F4 56 %;  $P < 0,01$ ), а также некровоспалительной активностью [20]. Между тем Yilmaz et al. корреляцию между ЖКБ и печеночным фиброзом у 441 турецкого пациента не выявили [21]. Вероятно, в основе приведенных разногласий лежат разные диагностические критерии НАЖБП

и стеатогепатита. Систематический обзор и метаанализ 8 исследований с общим числом участников 43 749 человек разных рас позволил установить, что НАЖБП, а также МС и его компоненты по отдельности являются независимым предиктором ЖКБ с усредненным относительным риском (ОР) 1,75 [9]. Многие авторы придают ключевое значение ИР как общему звену патогенеза МС, НАЖБП и ЖКБ, что будет обсуждено ниже [11, 22, 23]. Метаанализ 9 кросс-секционных, 2 когортных и 1 исследования «случай-контроль» с общим числом участников 79 629 установил значимую ассоциацию между ЖКБ и НАЖБП (ОР 1,33; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,55) [13].

Суммируя накопленные данные, можно утверждать, что между НАЖБП и ЖКБ имеется определенная и при этом обоюдная ассоциация. Вместе с тем нельзя утверждать, что эта ассоциация — именно причинная взаимосвязь, поскольку влияние сопутствующих метаболических факторов полностью исключить нельзя.

## Холецистэктомия как фактор риска НАЖБП

Большинство вышеупомянутых исследований включали пациентов, перенесших холецистэктомию, что представляется логичным, так как последняя в подавляющем большинстве случаев выполняется по поводу ЖКБ. Однако работы последних лет свидетельствуют о самостоятельной роли холецистэктомии как фактора риска НАЖБП. Так, в исследовании NHANES с 12 232 участниками НАЖБП после холецистэктомии встречалась достоверно чаще: ОР 2,4; 95%-ный ДИ 1,8–3,3, при этом у них в 1,8 раза чаще была повышенной активностью АЛТ и в 1,7 раза — ГГТ [24]. Более того, у лиц с холецистэктомией в анамнезе отмечена в 2 раза большая вероятность госпитализации или смерти вследствие цирроза печени (ОР 2,1, 95%-ный ДИ 1,1–4,0) [25].

Еще в двух работах отмечено нарастание частоты НАЖБП после холецистэктомии в сравнении как с контролем, так и с пациентами с ЖКБ [26, 27]. Таким образом, ассоциация НАЖБП именно с холецистэктомией, а не с ЖКБ, по поводу которой она проводилась, позволяют обозначить ее в качестве самостоятельного этиопатогенетического фактора [13, 28]. В подтверждение этой гипотезы свидетельствуют кросс-секционные исследования, результаты которых указывают на повышенный риск МС именно у лиц после холецистэктомии, а не у пациентов с ЖКБ и здоровых лиц [26, 29]. Магнитно-резонансное определение протонной фракции жира показало, что через 2 года после холецистэктомии у пациентов с нормальной массой тела доля жировой ткани значительно увеличилась [30]. Ниже будут рассмотрены гипотетические механизмы влияния холецистэктомии на развитие и прогрессирование НАЖБП.

Khaw et al. сравнили две когорты пациентов с ЖКБ, оперированных в 2001–2004 и 2011–2014 гг. Во второй когорте отмечена достоверно более высокая частота не только НАЖБП (56,6 vs. 40,2 %;  $p < 0,015$ ), но и дислипидемии (45,5 vs. 18,9 %;  $p < 0,001$ ) по сравнению с первой [31]. Не вполне ясно, можно ли рассматривать эти различия как результат нарастания распространенности НАЖБП в популяции, либо определенную роль играют сроки выполнения холецистэктомии.

Наши собственные данные, полученные в группе молодых больных с НАЖБП и ЖКБ, позволили выявить ассоциацию гистологической активности стеатогепатита в постхолецистэктомическом периоде с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке ( $p = 0,026$ ), а также длительностью постхолецистэктомического периода ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,050$ ). У пациентов после холецистэктомии отмечено более раннее выявление фиброза печени относительно естественного течения НАЖБП, при этом установлена прямая сильная корреляционная связь между степенью тяжести фибротических изменений и длительностью постхолецистэктомического периода ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,047$ ) [32].

Следует отметить, что холецистэктомия сопряжена также с повышенным риском карцинома тонкой кишки [14]. Механизмы данной ассоциации пока не расшифрованы, но можно предполагать, что они, по крайней мере частично, пересекаются с таковыми при НАЖБП.

## Патофизиология

При рассмотрении общих патогенетических механизмов НАЖБП и ЖКБ обычно в первую очередь обращают внимание на ИР. Действительно, системная и печеночная ИР рассматривается в качестве ключевого патофизиологического звена НАЖБП [15], а печеночная ИР играет важнейшую роль в формировании холестериновых конкрементов [11]. Связь ИР с ЖКБ прослеживается как в общей популяции, так и в группах повышенного риска по билиарному камнеобразованию — больных диабетом 2-го типа, латиноамериканцев, американских индейцев, беременных [22, 23, 33]. Однако в последние годы появляется все больше данных, что эта связь не однонаправленная и нарушение нормального функционирования желчного пузыря может инициировать либо усиливать ИР, по крайней мере у некоторых пациентов [14, 34]. Формирование холестериновых конкрементов включает как изменение композитного состава желчи, в частности перенасыщение ее холестерином, так и снижение сократительной активности желчного пузыря. Дополнительным звеном служит нарушение эпителиальной секреции растворимых протеинов, что способствует нуклеации холестериновых кристаллов [6]. Печеночная ИР ведет к повышению билиарной секреции холестерина при одновременном снижении синтеза ЖК,

что способствует усилению литогенных свойств желчи [35].

Получены доказательства, что не только печеночная, но и периферическая ИР способствует образованию желчных камней. Так, типичная для НАЖБП системная ИР обуславливает снижение контрактильности желчного пузыря у лиц без сахарного диабета и с нормальной массой тела [36]. Усиленный липогенез *de novo* в условиях ИР способствует развитию печеночного стеатоза посредством активации «липогенной ветви» инсулинового сигнального пути в гепатоцитах [37, 38]. В регуляции печеночного липогенеза участвуют несколько транскрипционных факторов, в том числе печеночный X-рецептор (LXR). Последний относится к суперсемейству гетеродимерных ядерных рецепторов, активируемых окислительными и вовлеченными в процесс билиарной секреции холестерина. LXR регулирует экспрессию ABC-транспортеров ABCG5/ABCG8, ответственных за каналикулярную экскрецию холестерина и играющих важнейшую роль в патогенезе ЖКБ. Способность свободного холестерина к мощному непосредственному усилению синтеза жирных кислот и скорости эстерификации холестерина определяет его патогенетическую роль как в формировании желчных камней, так и жировой инфильтрации печени [39]. В подтверждение этой концепции продемонстрировано, что LXR опосредует индуцированный диетой литогенез у мышей с участием рецепторов липопротеинов низкой плотности [40], а уровень экспрессии мРНК LXR и ABCG5/G8 оказался повышенным в группе больных ЖКБ без ожирения [41]. Наряду с этим у людей печеночная экспрессия LXR коррелировала с тяжестью течения НАЖБП [39].

Еще один ключевой транскрипционный фактор, патофизиологически связывающий ЖКБ и НАЖБП, — фарнезоидный X-рецептор (FXR). Он экспрессируется в кишечнике и печени и выступает в качестве метаболического интегратора, регулирующего гомеостаз холестерина, триглицеридов и глюкозы [39]. FXR также регулирует экспрессию каналикулярных транспортеров ABCB11 и ABCB4, которые перемещают, соответственно, ЖК и фосфатидилхолин в желчь, что влияет на билиарную растворимость холестерина. FXR-дефицитные мыши более подвержены развитию НАЖБП на фоне обогащенной жиром диеты; при этом у них наблюдалось быстрое насыщение желчи холестерином, сопровождающееся преципитацией холестериновых кристаллов в желчном пузыре, смещение соотношения желчных солей в пользу гидрофобных и склонность к воспалению стенки пузыря. Роль FXR в патогенезе как НАЖБП, так и ЖКБ позволяет рассматривать его в качестве перспективной терапевтической мишени [42, 43].

Наблюдения, указывающие на усиление ИР и связанных с ней заболеваний, включая НАЖБП, после холецистэктомии, заставили задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регу-

ляции действия инсулина и обмена веществ в целом. Так, холецистэктомия у мышей ведет к повышению расхода энергии, билиарной секреции холестерина и ЖК, сопряженной с повышением концентрации последних в крови [34].

Холецистэктомия также умеренно, но статистически значимо увеличивает содержание в ткани печени триглицеридов и скорость секреции липопротеинов очень низкой плотности; влияния на уровни тощакового инсулина и глюкозы при этом отмечено не было [44]. Механизмы указанных метаболических последствий остаются предметом изучения, однако очевидно, что они включают изменения в обмене и метаболических эффектах ЖК. Давно известно, что желчный пузырь регулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК [45], а его удаление значительно увеличивает скорость этого процесса [46]. ЖК, посредством активации специфических ядерных и мембранных рецепторов, таких как FXR и TGR5, регулируют метаболизм липидов, глюкозы, а также энергетический гомеостаз в печени, кишечнике, жировой ткани [39, 47].

На модели TGR5-дефицитных мышей доказана роль этого рецептора в изменении энергетического баланса после холецистэктомии [34], тогда как влияние последней на FXR-опосредованные сигнальные пути пока находится в процессе изучения. Некоторые предварительные результаты весьма любопытны. Установлено, что ЖК индуцируют синтез и высвобождение FGF 15/19 в энтероцитах, и этот процесс опосредован FXR. FGF 15/19 поступает в печень по воротной вене и снижает интенсивность синтеза ЖК, подавляя активность CYP7A1 через транскрипционные механизмы [48]. У мышей с сахарным диабетом он также регулирует энергообмен и чувствительность тканей к инсулину, по-видимому, путем активации термогенеза в бурой жировой ткани [49]. Недавно обнаружено, что FGF19 также продуцируется эпителиальными клетками желчного пузыря у человека и его синтез снижается у больных ЖКБ [50]. Оказалось, что уровень FGF15/19 снижен и у пациентов с НАЖБП [51]. Скорее всего, описанные изменения обусловлены общим патогенетическим звеном — ИР [11].

Другой ЖК-зависимый сигнальный путь, регулирующий энтерогепатическую циркуляцию, опосредован мембранным рецептором ЖК TGR5 [52, 53]. Активация TGR5 в энтероэндокринных L-клетках подвздошной кишки и периферических тканях модулирует гомеостаз глюкозы и липидов посредством стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 [54]. Потенциально подавление активации TGR5 в бурой жировой ткани и скелетных мышцах может привести к снижению интенсивности окисления жирных кислот, что повлечет за собой аккумуляцию триглицеридов в ткани печени.

Рассмотренные выше механизмы свидетельствуют в пользу гипотезы увеличения циркулирующего пула ЖК вследствие холецистэктомии или, возможно, выраженной дисфункции ЖП, ведущей

го к накоплению в печени триглицеридов [30, 55, 56]. Более того, подтверждение данной гипотезы позволит рассматривать роль ЖП как органа, регулирующего метаболические процессы в организме в целом.

Определенный интерес представляют результаты исследования Лебедевой и соавт., указывающие на значительное нарастание частоты синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и его ассоциации с активностью стеатогепатита [32]. Нельзя исключить, что прекращение порционного поступления концентрированной желчи в кишечник создает благоприятные условия для роста патогенной микрофлоры. Последняя, в свою очередь, продуцирует избыточное количество эндотоксина, который, проникая в печень с портальным кровотоком, стимулирует клетки Купфера к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление ткани печени и фиброгенез.

Установленные и предполагаемые механизмы связи НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомии схематически представлены на рисунке.

### Предварительные итоги и перспективы

На сегодня можно с уверенностью утверждать, что между НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомией существует многозвеньевая связь. Между НАЖБП и ЖКБ, без сомнения, имеется двунаправленная

ассоциация. ЖКБ не только служит независимым фактором риска НАЖБП, но и способствует ускорению ее прогрессирования. С другой стороны, у пациентов с НАЖБП чаще возникает ЖКБ. Патогенез этой ассоциации продолжает изучаться, но уже ясно, что центральное место принадлежит ИР. Следовательно, рассматривая перспективы общих терапевтических подходов к лечению обоих заболеваний, необходимо упомянуть об инсулиносенситайзерах нового поколения, а также агонистах FXR, которые уже появились на фармацевтическом рынке. Все больше появляется убедительных данных — как экспериментальных, так и клинических — о связи холецистэктомии с прогрессированием НАЖБП. Среди предполагаемых патогенетических механизмов безусловный интерес представляют данные о роли желчного пузыря в качестве модулятора инсулинового сигнала посредством секреции FGF15/19. Нельзя также сбрасывать со счетов уменьшение бактерицидного эффекта порционного поступления желчи в тонкую кишку, что ведет к развитию синдрома избыточного бактериального роста и последующей бактериальной и эндотоксиновой транслокации. Таким образом, выполнение «профилактической» холецистэктомии при отсутствии четких показаний может быть не только нецелесообразным, но и опасным, принимая во внимание риск поздних осложнений НАЖБП и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

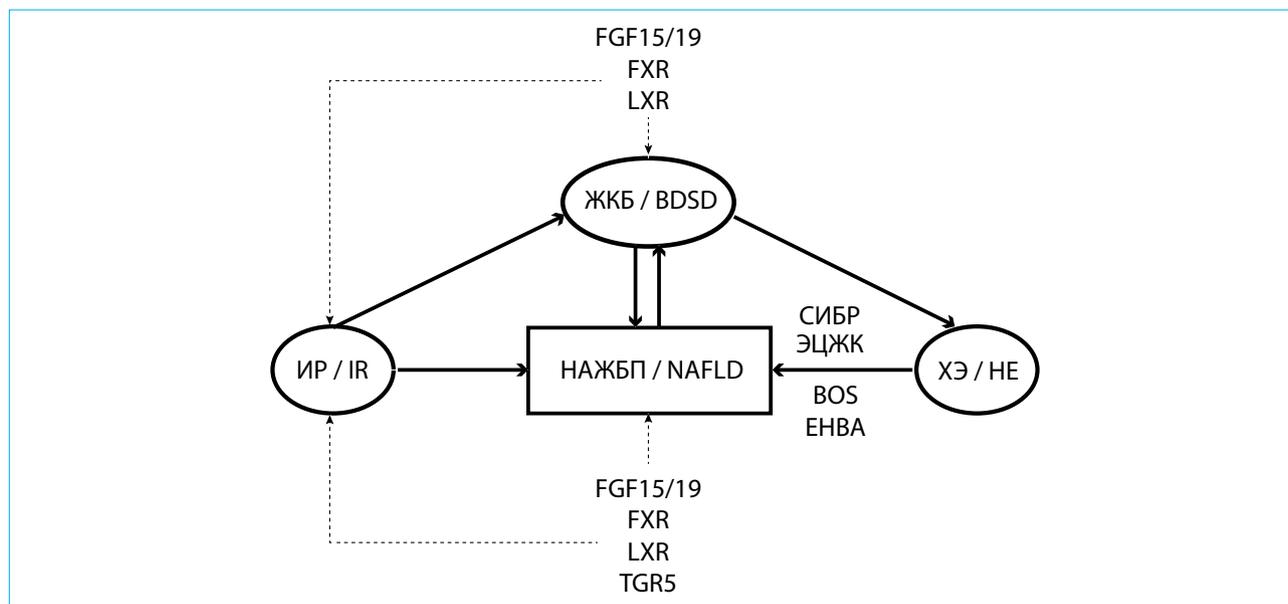


Рис. 1. Патогенетические связи НАЖБП и ЖКБ, влияние на них холецистэктомии.

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ИР — инсулинорезистентность, ХЭ — холецистэктомия, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ЭЦЖК — энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, FGF15/19 — фактор роста фибробластов 15/19, FXR — фанезоидный X-рецептор, LXR — печеночный X-рецептор, TGR5 — мембранный рецептор желчных кислот.

Fig. 1. Pathogenetic links between NAFLD and BDSD, as well as the effect of cholecystectomy of these diseases.

Note: NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease, BDSD — bile duct stone disease, IR — insulin resistance, HE — cholecystectomy, BOS — bacterial overgrowth syndrome, EHBA — enterohepatic circulation of biliary acids, FGF15/19 — fibroblast growth factor 15/19, FXR — farnesoid X receptor, LXR — liver X receptor, TGR5 — bile acid membrane receptor.

## Литература / References

1. *Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M.* Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis.* 2016;20:205–14.
2. *Bellentani S.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(Suppl 1):81–4.
3. *Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15080.
4. *Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T.* Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018 Jun 7. pii: S0168-8278(18)32121–4.
5. *Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G.* Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66:1138–53.
6. *Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W. et al.* Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024.
7. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65:146–81.
8. *Ruhl C.E., Everhart J.E.* Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2011;140:508–16.
9. *Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C. et al.* Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:827–30.
10. *Ahmed M.H., Ali A.* Nonalcoholic fatty liver disease and cholesterol gallstones: which comes first? *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:521–7.
11. *Arrese M., Cortés V., Barrera F., Nervi F.* Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(2):90–6.
12. *Chiang J.Y.* Bile acid metabolism and signaling. *Comprehens Physiol.* 2013;3:1191–212.
13. *Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S.* Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2389–96.
14. *Housset C., Chretien Y., Debray D., Chignard N.* Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol.* 2016;6:1549–77.
15. *Koller T., Kollerova J., Hlavaty T. et al.* Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:197–203.
16. *Loria P., Lonardo A., Lombardini S. et al.* Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1176–84.
17. *Liu J., Lin H., Zhang C. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:213.
18. *Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C. et al.* Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4215–20.
19. *Lin I.C., Yang Y.W., Wu M.F. et al.* The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract.* 2014;15:138.
20. *Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M. et al.* Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS one.* 2012;7:e411183.
21. *Yilmaz Y., Ayyildiz T., Akin H. et al.* Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver.* 2014;8:313–7.
22. *Yki-Jarvinen H.* Nonalcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:901–10.
23. *Yener O., Aksoy F., Demir M. et al.* Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:411–5.
24. *Ruhl C.E., Everhart J.E.* Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:952–8.
25. *Ioannou G.N.* Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1364–73.
26. *Kwak M.S., Kim D., Chung G.E. et al.* Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol.* 2015;21:6287–95.
27. *Yun S., Choi D., Lee K.G. et al.* Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg.* 2016;40:1412–21.
28. *Nervi F., Arrese M.* Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol.* 2013;108:959–61.
29. *Shen C., Wu X., Xu C. et al.* Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS one.* 2014;9:e88189.
30. *Cortes V., Quezada N., Uribe S. et al.* Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids in health and disease.* 2017;16:129.
31. *Khaw K.B.C., Choi R.H., Kam J.H., Chakraborty B., Chow P.K.H.* Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J.* 2017;58(12):703–7.
32. *Лебедева О.В., Буверов А.О., Буверова Е.Л., Никитина Л.О.* Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. *Альманах клин мед.* 2017;45(6):326–33 [*Lebedeva O.V., Bueverov A.O., Bueverova E.L., Nikitina L.O.* The influence of cholecystectomy at a young age on the course of the metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(6):326–33 (In Rus.)].
33. *Zhu Q., Sun X., Ji X. et al.* The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Scientific Reports.* 2016;6:29937.
34. *Cortes V., Amigo L., Zanlungo S. et al.* Metabolic effects of cholecystectomy: gallbladder ablation increases basal metabolic rate through G-protein coupled bile acid receptor Gpbar1-dependent mechanisms in mice. *PLoS One.* 2015;10:e0118478.
35. *Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al.* Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–82.
36. *Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M. et al.* Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63:107–16.
37. *Li S., Brown M.S., Goldstein J.L.* Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:3441–6.
38. *Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J.* Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146:726–35.
39. *Tanaka N., Aoyama T., Kimura S., Gonzalez F.J.* Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2017;179:142–57.
40. *Uppal H., Zhai Y., Gangopadhyay A. et al.* Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology.* 2008;47:1331–42.
41. *Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G. et al.* Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res.* 2008;49:464–72.
42. *Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A. et al.* Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65:350–62.
43. *Yu D.D., Andrali S.S., Li H. et al.* Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem.* 2016;24:3986–93.

44. *Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al.* Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31:52–64.
45. *Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H. et al.* Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology.* 2008;47:2112–26.
46. *Roda E., Aldini R., Mazzella G. et al.* Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut.* 1978;19:640–9.
47. *Deutschmann K., Reich M., Klindt C. et al.* Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2017. [Epub ahead of print]
48. *Inagaki T., Choi M., Moschetta A. et al.* Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.* 2005;2:217–25.
49. *Kliewer S.A., Mangelsdorf D.J.* Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway. *Dig Dis.* 2015;33:327–31.
50. *Barrera F., Azocar L., Molina H. et al.* Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol.* 2015;14:710–21.
51. *Wojcik M., Janus D., Dolezal-Oltarzewska K. et al.* A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11–12):1089–93.
52. *Pols T.W., Noriega L.G., Nomura M. et al.* The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis.* 2011;29:37–44.
53. *Keitel V., Haussinger D.* Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:412–9.
54. *Thomas C., Gioiello A., Noriega L. et al.* TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10:167–77.
55. *Jones S.A.* Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:171–82.
56. *Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J.* FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;368(1–2):17–29.

### Сведения об авторе

**Буеверов Алексей Олегович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.  
Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 117556, г. Москва, ул. Фруктовая, д. 12.

### Information about the author

**Aleksey O. Bueverov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient therapy, Institute of Vocational Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading researcher, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).  
Contact information: bcl72@yandex.ru; 117556, Moscow, Fruktova str., 12.

Поступила: 30.08.2018 Принята после доработки: 29.10.2018 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 30.08.2018 Revised: 29.10.2018 Published: 25.02.2019



# Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени

Р. Ф. Баттерворт<sup>1</sup>, А. Канбэй<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Монреальский университет (Больница св. Луки), Монреаль, Квебек, Канада

<sup>2</sup> Магдебургский университет (университетская клиника), Магдебург, Германия

**Общая информация.** Во всем мире неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является лидером среди хронических заболеваний печени, при этом число новых методов контроля и лечения является ограниченным.

**Резюме.** L-орнитин-L-аспартат (LOLA) обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой инфильтрацией печени различной этиологии, а результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что 12-недельное лечение принимаемым внутрь L-орнитином-L-аспартатом (6–9 г/день) приводит к дозозависимому уменьшению активности ферментов печени и уровня триглицеридов, а также к значимым улучшениям соотношений плотности печени/селезенки на КТ. В предварительном отчете описано улучшение печеночной микроциркуляции у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) после лечения L-орнитином-L-аспартатом. Механизмы, обеспечивающие благоприятное действие L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой дистрофии печени / неалкогольном стеатогепатите, помимо доказанного эффекта — снижения уровня аммиака, включают метаболические трансформации компонентов LOLA (аминокислот L-орнитина и L-аспартата) в L-глутамин, L-аргинин и глутатион. Действие этих метаболитов установлено и заключается в предотвращении перекисного окисления липидов, улучшении печеночной микроциркуляции, кроме того, они обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

**Ключевые положения.** (1) L-орнитин-L-аспартат эффективно улучшает ключевые проявления неалкогольной жировой дистрофии печени/неалкогольного стеатогепатита; (2) были предложены и описаны новые механизмы действия LOLA, отличные от снижения уровня аммиака; (3) в настоящее время необходимо проведение дальнейших исследований в клинических условиях.

**Ключевые слова:** L-орнитин-L-аспартат, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротекция, антиоксидант, печеночная микроциркуляция, глутамин

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности:** Исследование частично финансировано Канадскими институтами исследований в области здравоохранения (CIHR).

**Для цитирования:** Баттерворт Р. Ф., Канбэй А. Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):24–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30>

## Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Roger F. Butterworth<sup>1</sup>, Ali Canbay<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Montreal (St-Luc Hospital), Montreal, QC, Canada

<sup>2</sup> University of Magdeburg (University Hospital), Magdeburg, Germany

**Background.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading chronic hepatic condition worldwide and new approaches to management and treatment are limited.

**Summary.** L-ornithine L-aspartate (LOLA) has hepatoprotective properties in patients with fatty liver of diverse etiology and results of a multicenter randomized clinical trial reveal that 12 weeks treatment with oral LOLA (6–9 g/d) results in a dose-related reduction in activities of liver enzymes and triglycerides together with significant improvements of liver/spleen CT ratios. A preliminary report described improvements of hepatic microcirculation in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) following treatment with LOLA. Mechanisms responsible for the beneficial effects of

LOLA in NAFLD/NASH involve, in addition to its established ammonia-lowering effect, metabolic transformations of the LOLA-constituent amino acids L-ornithine and L-aspartate into L-glutamine, L-arginine, and glutathione. These metabolites have well-established actions implicated in the prevention of lipid peroxidation, improvement of hepatic microcirculation in addition to anti-inflammatory, and anti-oxidant properties.

**Key messages.** (1) LOLA is effective for the treatment of key indices in NAFLD/NASH. (2) Mechanisms other than LOLA's ammonia-lowering action have been postulated. (3) Further assessments in the clinical setting are now required.

**Keywords:** L-ornithine L-aspartate, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatoprotection, antioxidant, hepatic microcirculation, glutamine

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments:** Study funded in part by The Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

**For citation:** Butterworth R. F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):24–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30>

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) во всем мире стала лидером среди хронических заболеваний печени, что в значительной степени связано с ожирением и метаболическим синдромом. Патологический спектр неалкогольной жировой болезни печени простирается от простого стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до фиброза печени с последующим развитием цирроза, который во многих случаях приводит к гепатоцеллюлярной карциноме [1].

Учитывая ведущую роль печени в выведении избытка аммиака, неудивительно, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом отмечается гипераммониемия [2], и, кроме того, было доказано накопление аммиака при жировой болезни печени как у пациентов, так и в животных моделях заболевания [3].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) — это смесь эндогенных аминокислот с доказанной способностью усиливать выведение аммиака оставшимися гепатоцитами и скелетными мышцами пациентов с циррозом [4]. Последние сообщения позволяют предположить, что L-орнитин-L-аспартат, помимо его доказанной роли в детоксикации аммиака, оказывает непосредственное защитное действие на печень. В содержащем революционные результаты сообщении Grungreiff и Lambert-Baumann [5] представлены данные по 463 пациентам с жировой инфильтрацией печени, у 29 % из которых заболевание было неалкогольного происхождения, получавшим перорально L-орнитин-L-аспартат в разных дозах в течение 30–90 дней. Лечение L-орнитин-L-аспартатом привело к значимому уменьшению повышенных уровней ферментов печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы) в крови (до 70 %) (табл. 1), что свидетельствовало об улучшении функции печени, причем эффект был дозозависимым. Результаты лечения были более выраженными у пациентов с жировой инфильтрацией печени, чем у пациентов с циррозом, а анализ в подгруппах

показал, что оптимальных результатов, касающихся снижения ферментов печени, достигали только те пациенты, которые полностью воздерживались от употребления алкоголя.

## L-орнитин-L-аспартат при лечении неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита

Как указано выше, L-орнитин-L-аспартат проявляет гепатопротекторные свойства у пациентов с жировой болезнью печени различной этиологии. Для изучения этого вопроса непосредственно в отношении неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита было предпринято многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование, включающее использование нескольких доз, с целью оценки эффективности L-орнитин-L-аспартата, принимаемого внутрь, на протяжении 12-недельного периода; в нем участвовали 72 таких пациента. Пациентам был диагностирован неалкогольный стеатогепатит в соответствии с «Рекомендациями по лечению неалкогольного стеатогепатита» в редакции 2010 г.: соотношение плотности печени и селезенки на КТ меньше 1, уровень аланинаминотрансферазы в 1,3 раза выше верхней границы нормы, возраст 18–65 лет. Спустя 12 недель лечения принимаемым внутрь L-орнитином-L-аспартатом отмечалось значимое дозозависимое снижение уровней аланинаминотрансферазы, наряду со значимым уменьшением концентрации триглицеридов. Кроме того, после лечения L-орнитином-L-аспартатом значительно улучшались КТ соотношения печень/селезенка [6].

В ходе последующего исследования 78 пациентам с неалкогольным стеатогепатитом, у которых проявились нарушения печеночной микроциркуляции, проводили полигепатографию, модифицированный способ неинвазивной оценки внутрипеченочного кровотока. Изменения, которые вызывает

**Таблица 1.** Действие L-орнитин-L-аспартата (для приема внутрь) в отношении ферментов печени у 463 пациентов с жировой болезнью печени

**Table 1.** Effect of LOLA (oral formulation) on liver enzymes in 463 patients with fatty liver

	Аспаратамино- трансфераза (Ед/л)	Аланинамино- трансфераза (Ед/л)	Гамма-глутамил- трансфераза (Ед/л)
Начало лечения L-орнитин- L-аспартатом*	48,1 ± 53,7	52,6 ± 44,7	155,4 ± 236,7
Окончание лечения L-орнитин- L-аспартатом	25,7 ± 16,1	39,2 ± 36,5	60,9 ± 56,3
Разница, %	-46,60	-40,57	-60,82

Примечание: \* – 9 г/день, 60 дней, гранулы Геп-Мерц (Merz Pharmaceuticals GmbH). LOLA – L-орнитин-L-аспартат.  
Note: \* – 9 g/d, 60 days, Hepa-Merz granules (Merz Pharmaceuticals GmbH). LOLA – L-ornithine L-aspartate.

L-орнитин-L-аспартат, включали уменьшение сопротивления сосудов и аномалий формы волны и амплитуды (уровень синусоидальных капилляров). Улучшения печеночной микроциркуляции отмечались у всех пациентов, даже при наличии фиброза 0–1 стадии [7].

### Механизмы гепатопротекции, обусловленные действием L-орнитин-L-аспартата, при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите

Патогенез неалкогольной жировой дистрофии печени полностью не выяснен. Однако значительное внимание привлекла «гипотеза двойного удара», согласно которой первоначальный удар, связанный с нарушением метаболизма липидов, приводит к накоплению жиров. Второй удар связан с рядом факторов, включая оксидативный стресс и воспаление.

Главный механизм действия L-орнитин-L-аспартата, который лежит в основе его свойств в качестве детоксиканта аммиака при хроническом заболевании печени, включает выведение аммиака посредством двух различных путей, а именно, синтеза мочевины (L-орнитин является промежуточным продуктом метаболизма в цикле образования мочевины) перипортальными гепатоцитами и синтеза глутамина с помощью фермента глутаминсинтетазы (GS), локализованного как в перивенозных гепатоцитах, так и в скелетных мышцах. Точно установлено, что в образцах биопсии печени пациентов с гистологически подтвержденным стеатозом и повышенными уровнями трансаминаз и билирубина сыворотки поток через метаболический путь глутаминсинтетазы уменьшен на 50 % [8]. Эти данные согласовываются со значительным ухудшением высокоаффинного метаболического пути выведения аммиака, включающего глутаминсинтетазу, локализованную в перивенозных гепатоцитах.

Проведенные в последние годы исследования позволили выявить ряд механизмов, связанных

с воздействием L-орнитин-L-аспартата на саркопению, а также на промежуточный печеночный метаболизм, оксидативный стресс и перекисное окисление липидов, которые могут влиять на гепатопротекторные эффекты L-орнитин-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите.

### Саркопения

Саркопения, определяемая как прогрессирующая потеря массы, силы и функции мышц, является одним из факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Механизмы, связывающие саркопению с неалкогольной жировой болезнью печени, включают провоспалительные факторы, обладающие потенциалом приводить к поражению печени [9]. Сообщалось, что лечение L-орнитин-L-аспартатом пациентов с циррозом [10, 11] и экспериментальных животных с хронической печеночной недостаточностью [12] приводит к восстановлению протеостаза мышц и к значительному улучшению функции мышц. Возможно, что очевидные гепатопротекторные свойства L-орнитин-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени опосредуются, по крайней мере частично, механизмами, включающими улучшение функции скелетных мышц. Продолжаются дополнительные оценки этой вероятности.

### Глутамин

Лечение экспериментального хронического заболевания печени L-орнитин-L-аспартатом приводит к значимому трехкратному увеличению уровня глутамин в плазме, что является следствием протекающей в два этапа реакции, включающей трансаминирование L-орнитин до глутамата, обязательного субстрата глутаминсинтетазы [13]. Аналогично, внутривенные инфузии L-орнитин-L-аспартата приводят к значимому увеличению уровней глутамата в плазме и к восстановлению глутамин у пациентов с хроническим заболеванием печени [14]. Восстанов-

ление синтеза глутамина в печени может представлять собой важный этап, относящийся к гепатопротекторным свойствам L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите, исходя из данных о том, что применение глутамина приводит к улучшению состояния печени, чье поражение вызвано рядом факторов, включая травму, ишемию/реперфузию, а также факторами, обусловленными хроническим употреблением алкоголя [15, 16]. Позднее отчеты о двух исследованиях экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита продемонстрировали значительные гепатопротекторные эффекты глутамина [17, 18]. В ходе первого из этих исследований неалкогольная жировая болезнь печени была индуцирована рационом с высоким содержанием жиров, а прием внутрь глутамина привел к снижению экспрессии печеночных маркеров оксидативного стресса и ингибированию транскрипционного фактора NFκB p65, что сопровождалось снижением выраженности стеатоза печени. В ходе второго исследования гепатопротекторное действие пероральных добавок глутамина при неалкогольном стеатогепатите, индуцированном диетой западного образца, было связано с защитой от перекисного окисления липидов в печени. Кроме того, добавки глутамина обуславливали значимое уменьшение провоспалительной активности (рис. 1).

## Глутатион

Другой важный продукт глутамата — производного L-орнитина-L-аспартата, а именно глутатион (GSH), является сильным антиоксидантом, обладающим нужными свойствами для контроля окислительного повреждения, и было доказано, что лечение L-орнитином-L-аспартатом корректирует потерю глутатиона в сыворотке животных с печеночной недостаточностью, обусловленной токсическим поражением печени [19]. В совокупности эти данные представляют убедительное объяснение гепатопротекторного действия L-орнитина-L-аспартата, а именно антиоксидантных свойств двух продуктов его метаболизма (глутамина и антиоксиданта глутатиона).

Применение антиоксидантов для лечения неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита к настоящему времени предлагалось и оценивалось неоднократно с несколько неоднозначными результатами. Первые исследования по применению витамина E у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени привели к улучшению уровней трансаминаз. Однако эффекты, касающиеся гистологического улучшения, остаются неоднозначными. На данный момент первые клинические исследования с применением гидролипидемического антиоксиданта пробукола привели к неутешительным результатам [20]. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований.

## Оксид азота

Было предположено, что изменения синусоидальной перфузии при стеатозе приводят к компрессии синусоидальных пространств и к последующим нарушениям печеночной микроциркуляции [21]. Поэтому увеличение выработки или высвобождения вазоактивного модулятора оксида азота (NO) может обеспечить новую эффективную стратегию предотвращения и лечения неалкогольной жировой болезни печени [22]. Действительно, результаты двух исследований представили доказательства, соответствующие этой возможности. В ходе первого исследования было доказано, что применение гепатоселективного донатора NO соединения [O(2)-винил-1(пирролидин-1-ил) диазен-1-иум-1,2-диолата], V\_PYRRO/NO, оказывает защитное действие в отношении стеатоза печени, индуцированного рационом с высоким содержанием жиров. Было предположено, что такие нацеленные на печень донаторы NO, не оказывающие системного гипотензивного действия, представляют перспективную терапевтическую стратегию при неалкогольной жировой болезни печени [22].

В ходе второго исследования, которое также непосредственно касалось NO, было установлено, что применение L-аргинина, субстрата синтазы оксида азота, улучшает микрососудистую перфузию при жировой болезни печени [23]. Эти данные о благоприятном эффекте L-аргинина представляют особый интерес, учитывая результаты исследований при экспериментальном хроническом заболевании печени, которые четко продемонстрировали, что лечение L-орнитином-L-аспартатом приводило к значимому 2,5-кратному увеличению уровней L-аргинина в плазме [13]. Кроме того, сообщалось об увеличении уровней циркулирующего L-аргинина у пациентов с циррозом после лечения L-орнитином-L-аспартатом [14]. Эти данные указывают на механизм, посредством которого L-орнитин-L-аспартат обладает потенциалом для улучшения микроциркуляции при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите, а именно, на обеспечение увеличения концентраций производного L-орнитина-L-аспартата L-аргинина, необходимого для синтеза NO (рис. 2).

## Заключение

Данные клинических исследований подтверждают тезис о том, что L-орнитин-L-аспартат обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / неалкогольным стеатогепатитом. Эти данные включают способность L-орнитина-L-аспартата уменьшать повышенные уровни ферментов печени, в том числе уровни аланинаминотрансферазы, а также снижать уровни триглицеридов в сыворотке. Кроме того, лечение L-орнитином-L-аспартатом приводит к значительным улучшениям соотношения плотности

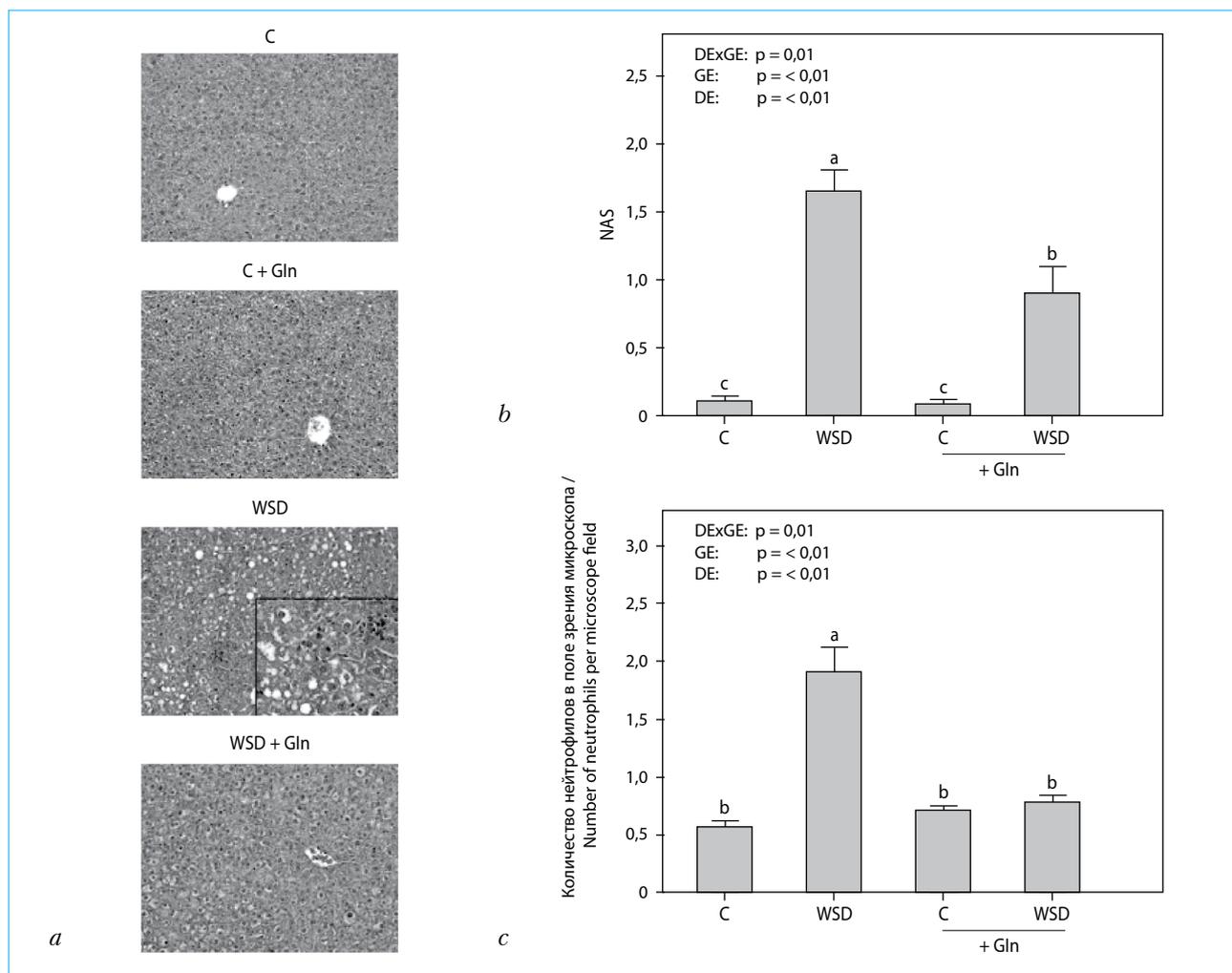


Рис. 1. Влияние глутамина на гистологию печени, на показатели оценки неалкогольной жировой болезни печени и провоспалительную активность, связанную с диетой по западному образцу. Показатели поражения печени у самок мышей, получающих контрольную диету или рацион по западному образцу с добавкой или без добавки глутамина в течение 6 недель. *a* – типичные микрофотоснимки срезов печени (окрашивание гематоксилином и эозином; исходные увеличения  $\times 200$  и  $\times 400$ ); *b* – оценка гистологии печени с помощью NAS; *c* – количество нейтрофилов в ткани печени. Показатели являются средними величинами  $\pm$  стандартная погрешность средней величины,  $n = 7-8$ . Средние величины без общего буквенного значения различаются,  $p < 0,05$ . Gln – глутамин; WSD – диета по западному образцу; C – контроль; DE – эффект диеты; GE – эффект глутамина; DEXGE – взаимодействие между диетой и глутамином; NAS – оценка активности неалкогольной жировой болезни печени. По материалам Sellmann et al. [18] и с их разрешения.

Fig. 1. Effects of Gln on liver histology, NAFLD scores, and proinflammatory activity associated with a WSD. Indices of liver damage in female mice fed a control diet or a WSD with or without supplemental Gln for 6 weeks. *a* – representative photomicrographs of liver sections (hematoxylin and eosin staining; original magnifications:  $\times 200$  and  $\times 400$ ); *b* – evaluation of liver histology using the NAS; *c* – number of neutrophils in the liver tissue. Values are means  $\pm$  SEMs,  $n = 7-8$ . Means without a common letter differ,  $p < 0.05$ . Gln – glutamine; WSD – Western-style diet; C – control; DE – diet effect; GE – glutamine effect; DEXGE – interaction between diet and glutamine; NAS – non-alcoholic fatty liver disease activity score. From Sellmann et al. [18] with permission.

печени/селезенки по данным КТ. Возможные механизмы, отвечающие за благоприятный эффект L-орнитина-L-аспартата, включают увеличение превращения аминокислот – компонентов L-орнитина-L-аспартата в глутамин, L-аргинин и глутатион. И глутамин, и глутатион обладают гепатопротекторными свойствами, направленными

против эффектов оксидативного стресса и перекисного окисления липидов при экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите. Известно, что L-аргинин улучшает микроциркуляторные нарушения, обусловленные этими заболеваниями, посредством увеличения синтеза NO.

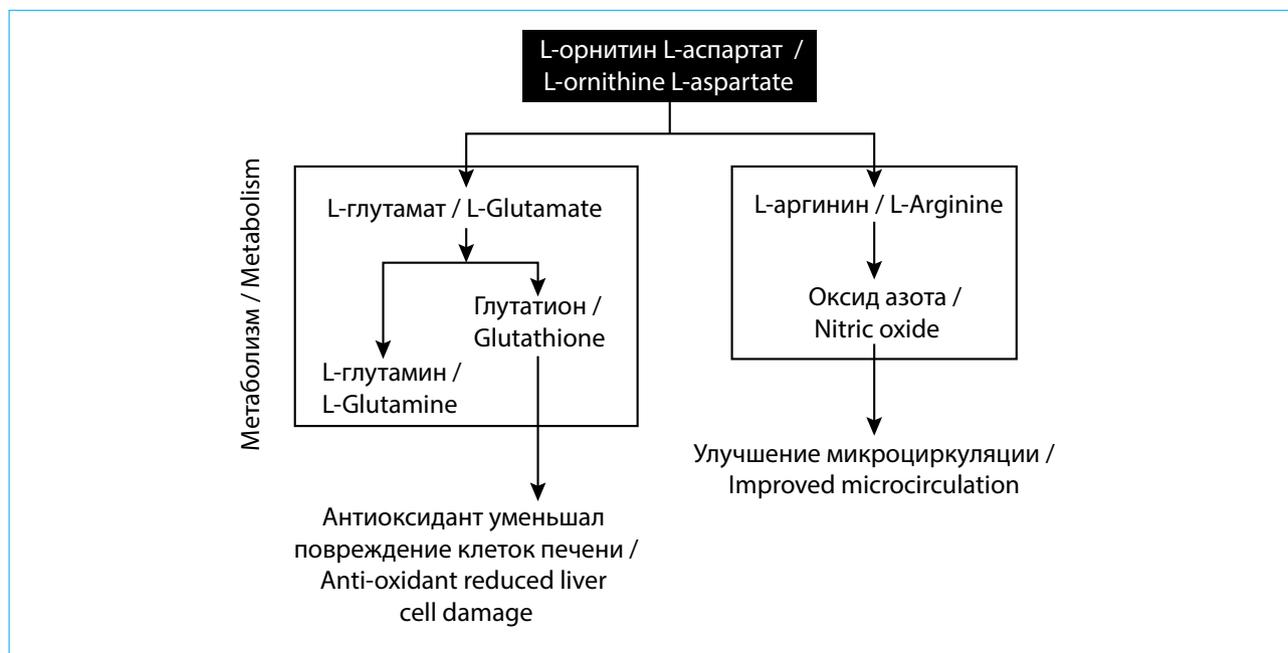


Рис. 2. Механизмы, предположительно объясняющие гепатопротекторные эффекты L-орнитина -L-аспартата при неалкогольной жировой дистрофии печени / неалкогольном стеатогепатите. LOLA – L-орнитин-L-аспартат; NO – оксид азота; GS – глутаминсинтетаза; NOS – синтаза оксида азота; TA – трансаминаза.

Fig. 2. Mechanisms proposed to account for the hepatoprotective effects of LOLA in NAFLD. LOLA – L-ornithine L-aspartate; NO – nitric oxide; GS – glutamine synthetase; NOS – nitric oxide synthase; TA – transaminase.

Было предположено, что применение нового морфологического метода обнаружения повышения концентраций аммиака в печени, которое, как доказано, коррелирует с тяжестью хронического заболевания печени, может быть полезным для прогнозирования результатов лечения пациентов с жировой дистрофией печени [3]. Приведенное в этой статье дополнительное разъяснение связанных с аммиаком сигнальных путей и их промежуточных продуктов потенциально может использоваться не только для идентификации патофизиологических механизмов при этих заболеваниях, но и для разработки

новых терапевтических стратегий и подбора биомаркеров для стратификации риска в отношении неалкогольной жировой дистрофии печени / неалкогольного стеатогепатита. В настоящее время необходимо проведение дополнительных исследований с целью подтверждения релевантности этих механизмов по отношению к патогенезу неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита в популяции пациентов и для оценки эффективности L-орнитина-L-аспартата в условиях надлежащим образом спланированных клинических исследований.

### Литература / References

1. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Vala D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593–608.
2. Felipo V., Urios A., Montesinos E. et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2012;27:51–8.
3. Gutierrez-de-Juan V., Lopez de Davalilo S., Fernandez-Ramos D. et al. A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One.* 2017;12:e0173914.
4. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Effect of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004
5. Grungreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine L-aspartate granules in chronic liver diseases. *Med Welt.* 2001;52:219–26.
6. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W., Xie Y., Luo H.S., Tan S.Y. et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2013;21:528–32.
7. Ermolova T., Ermolov S. Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine L-aspartate in chronic liver disease patients. *J Hepatol.* 2018;68(Suppl 1):S585–6.
8. Kaiser S., Gerok W., Haussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: new aspects on the pathogenesis of hyperammonaemia in chronic liver disease. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:535–42.
9. Bhanji R.A., Narayanan P., Allen A.M., Watt K.D. Sarcopenia in hiding: the risk and consequence of underes-

- timating muscle dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2017;66:2055–65.
10. Reynolds N., Downie K., Smith K., Kircheis G., Rennie M.J. Treatment with L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(Suppl 1):3.
  11. Pasha Y., Leech R., Violante I.R., Cook N., Crossey M.M.E., Taylor-Robinson S.D. The brain-muscle axis in minimal hepatic encephalopathy (MHE): a placebo-controlled, longitudinal double-blind trial with L-ornithine L-aspartate (LOLA) – preliminary results. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7:S1–S21.
  12. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.P.K.J., Ten Have G.A.M., Prayson R. et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65:2045–58.
  13. Rose C., Michalak A., Pannunzio P., Therrien G., Quack G., Kircheis G. et al. L-ornithine L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis*. 1998;13:147–57.
  14. Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagemuller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma aminoacids in patients with cirrhosis. A doubleblind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol*. 1993;19:424–30.
  15. Stangl R., Szijarto A., Onody P., Tatrai M., Hegedus V. et al. Reduction of liver ischemia-reperfusion injury via glutamine pretreatment. *J Surg Res*. 2011;166:95–103.
  16. Peng H.C., Chen Y.L., Chen J.R., Yang S.S., Huang K.H., Wu Y.C. et al. Effects of glutamine administration on inflammatory responses in chronic ethanol-fed rats. *J Nutr Biochem*. 2011;22:282–8.
  17. Lin Z., Cai F., Lin N., Ye J., Zheng Q., Ding G. Effects of glutamine on oxidative stress and nuclear factor- $\kappa$ B expression in the livers of rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*. 2014;7:365–70.
  18. Sellmann C., Jin C.J., Degen C., De Bandt J.P., Bergheim I. Oral glutamine supplementation protects female mice from non-alcoholic steatohepatitis. *J Nutr*. 2015;145:2280–6.
  19. Najmi A.K., Pillai K.K., Pal S.N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of L-ornithine L-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Ind J Pharmacol*. 2010;42:384–7.
  20. Adams L.A., Angelo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2006;82:315–22.
  21. Ramalho F.S., Fernandez-Monteiro I., Rosello-Catafau J., Peralta C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir Bras*. 2006;21:48–53.
  22. Kus K., Walczak M., Maslak E., Zakrzewska A., Gonciarz-Dytman A., Zabielski P. et al. Hepatoselective Nitric Oxide (NO) Donors, VPYRRO/NO and V-PROLI/NO, in non-alcoholic fatty liver disease: a comparison of antisteatotic effects with the biotransformation and pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*. 2015;43:1028–36.
  23. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental animal model of hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2005;70:129–36.

### Сведения об авторах

**Баттерворт Роджер Ф.\*** — Монреальский университет (Больница св. Луки).  
Контактная информация: rb@enceph.com

**Канбай Али** — Магдебургский университет (университетская клиника).

### Information about the authors

**Roger F. Butterworth\*** — University of Montreal (St-Luc Hospital).  
Contact information: rb@enceph.com

**Ali Canbay** — University of Magdeburg (University Hospital).

Оригинальная статья:  
Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.  
Butterworth RF and Canbay A. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–68.

Поступила: 13.03.2018 Принята: 21.06.2018 Опубликовано онлайн: 17.07.2018  
Received: 13.03.2018 Accepted: 21.06.2018 Published online: 17.07.2018

Данная публикация была подготовлена ООО «Контент Эд Нэт» в соответствии с лицензией от издателя. Несмотря на все усилия, принятые при подготовке данной публикации, S. Karger AG и ООО «Контент Эд Нэт» не несут ответственности или каким-либо образом не отвечают за достоверность информации, любые ошибки, упущения, неточности или любые последствия, вытекающие из них. Информация о перечне сертифицированных продуктов должна быть пересмотрена до назначения лекарственного препарата.

Данная статья напечатана и переведена с оригинальной статьи на английском языке ООО «Контент Эд Нэт». S. Karger AG не несет ответственности за любые ошибки или неточности, которые могут возникнуть в процессе перевода.

© Материал воспроизведен в соответствии с лицензией от S. Karger A. G.

129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 8, стр. 2  
Тел. +7 (499) 391 17 62  
admin.ru@contentednet.com



\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# Гепат-Мерц®

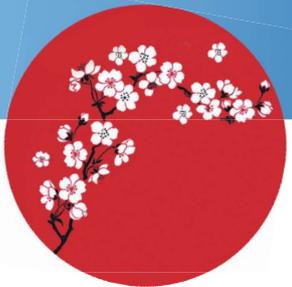
УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

## КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ<sup>1</sup>

АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА<sup>2</sup>



1 - Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». 2 - R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. 3 - Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226, 4 - Butterworth R. F., Canbay A., Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Digestive Disease, 2018. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007



# ЯПОНСКИЙ ПОДХОД К МИКРОФЛОРЕ

МУЛЬТИПРОБИОТИК

# ЛАКТОБАЛАНС®

Lactobalance®



**3** миллиарда  
микроорганизмов в 1 капсуле



**9** штаммов  
живых лиофилизированных  
бифидо- и лактобактерий,  
идентичных человеческой  
микрофлоре



Высокая способность штаммов  
к адгезии и колонизации<sup>1</sup>



**90** лет  
опыта компании производителя  
штаммов в исследовании  
и разработке пробиотиков<sup>2</sup>



**150** исследований  
пробиотических микроорганизмов  
компании производителя штаммов

**Производитель:** «Вакунага Америка Ко., ЛТД», ЛЛС, 23501 Мадеро, Мишон Вьехо, Калифорния, 92691, США для «Юнифарм, Инк.», 350, Пятая Авеню, офис 6701, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10118, США.

**Организация, уполномоченная принимать претензии потребителей:**  
Представительство корпорации «Юнифарм, Инк.» (США), 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, Россия, тел. +7(495) 9957767.



1. Honma N. 1986. Part I. Biological Significance. New Medicines and Clinics. 35(12):2687-95; 2. Материалы компании Wakunaga.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



# Возможности применения фибринового клея при лечении свищей прямой кишки

С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев, И.С. Богормистров, Е.В. Ким

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора.** Представить данные литературы по лечению свищей прямой кишки с применением фибринового клея.

**Основные положения.** Распространенность свищей прямой кишки составляет от 9 случаев на 100 000 населения. Зачастую пациенты со свищами прямой кишки представлены работоспособной категорией граждан среднего возраста, и крайне редко заболевание наблюдается у детей и лиц пожилого возраста. Таким образом, эта проблема является социально-трудовой. Ликвидация свища возможна только хирургическим методом и сопровождается риском развития рецидива свища и развитием послеоперационной инконтиненции. В связи с этим активно исследуются малоинвазивные методики лечения свищей прямой кишки, такие как использование фибринового клея.

**Заключение.** Применение фибринового клея в качестве сфинктеросохраняющей методики позволяет исключить развитие послеоперационной анальной недостаточности, а новые технологии и материалы снижают риск рецидива.

**Ключевые слова:** хронический парапроктит, свищ, недостаточность анального сфинктера, рецидив заболевания, хирургическое лечение, фибриновый клей

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т., Богормистров И.С., Ким Е.В. Возможности применения фибринового клея при лечении свищей прямой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):31–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-31-35>

## Application of Fibrin Glue in the Treatment of Rectal Fistula

Sergey A. Frolov, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik, Sharof T. Minbaev, Ilya S. Bogormistrov, Evgeny V. Kim

State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to summarize the literature data on the treatment of rectal fistula using fibrin glue.

**Key findings:** The prevalence of rectal fistula is about 9 cases per 100,000 population. Patients with rectal fistulas are frequently represented by the able-bodied middle-aged population group. The disease is extremely rarely observed in children and elderly people. Thus, this problem has a socially significant character. Fistula elimination is possible only by surgery, which is accompanied by the risk of fistula recurrence and the development of postoperative incontinence. In this regard, low-invasive techniques for the treatment of rectal fistulas, such as the use of fibrin glue, are being actively investigated.

**Conclusion:** The use of fibrin glue as a sphincter-preserving technique eliminates the development of postoperative anal failure, while new technologies and materials aim to reduce the risk of the disease recurrence.

**Keywords:** chronic proctitis, fistula, anal sphincter insufficiency, disease recurrence, surgical treatment, fibrin glue

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Minbaev S.T., Bogormistrov I.S., Kim E.V. Application of Fibrin Glue in the Treatment of Rectal Fistula. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):31–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-31-35>

Свищ прямой кишки — это патологический ход, соединяющий дистальный отдел желудочно-кишечного тракта и перианальную кожу, т.е. хронический воспалительный процесс из крипты, распространившийся в межсфинктерном пространстве и параректальной клетчатке с наличием сформированного свищевого хода [1, 2].

Среди колопроктологических заболеваний свищи прямой кишки встречаются в 25–35 % случаев госпитализации. Заболевание возникает у мужчин чаще, чем у женщин. По различным данным, это соотношение составляет 2:1 [3]. Распространенность свищей прямой кишки составляет до 9 случаев на 100 000 населения [4].

За предшествующие десятилетия разработано большое число оперативных вмешательств, позволяющих надежно ликвидировать свищ, такие как лигатурный метод, иссечение свища с первичной реконструкцией анального сфинктера и т. д. Однако традиционные методы хирургического лечения свищей прямой кишки при высоком проценте излечения пациента от заболевания сопровождаются, как правило, травматизацией волокон анального сфинктера с последующим развитием инконтиненции. Развитие данного осложнения послужило поводом для разработки щадящих, малоинвазивных методов хирургического лечения свищей прямой кишки, которые направлены на ликвидацию свищевого хода и внутреннего свищевого отверстия при минимальной травматизации волокон анального сфинктера с сохранением их функциональной активности [5]. В настоящее время в арсенале хирургов, занимающихся лечением свищей прямой кишки, существует несколько малоинвазивных методов лечения свищей, таких как видео-ассоциированная электрокоагуляция (VAAFT) и лазерная коагуляция свища, лигирование свища в межсфинктерном пространстве (LIFT), пломбировка свищевого хода различными алло- и аутоотрансплантатами, использование для закрытия свищевого хода различных клеевых субстанций и т. д.

Впервые в истории использование фибринового субстрата в виде порошка было описано еще в 1909 г. в работе S. Bergel «О влиянии фибрина» (Über Wirkungen des Fibrins) [6]. В 1915 г. E.G. Grey применил фибриновый порошок в качестве гемостатика при операциях на головном мозге [7]. Спустя три года, в 1918, появилась новая форма — фибриновые тампоны, которые применялись в хирургии и травматологии для остановки кровотечений [8]. Однако область их применения ограничивалась формой и размерами тампонов.

В дальнейшем появилась необходимость жидкой формы фибрина в пластической хирургии при пересадке кожи, и в 1944 г. выходят первые работы, в которых описан двухкомпонентный фибриновый клей [9, 10]. Однако создание такого субстрата было ограничено производством в малых объемах, что не давало возможности его широкого применения в клинической практике. В 1973 г. H. Matras

и соавт. разработали технологию фракционирования и создания концентрированной плазмы, что позволило фибриновому клею стать более доступным для практического использования [11].

В колопроктологии первым применил клей на основе фибрина для заполнения иссеченного свищевого хода A. Hjørttrup в 1991 г. [12]. В данном исследовании участвовали 23 пациента со свищами различной этиологии, среди них 8 (34,8 %) с криптогенными свищами. Период наблюдения составил 26 месяцев. У 12 (52 %) больных излечение наступило после первого применения клея. В течение 9 недель у 11 (48 %) пациентов отмечен рецидив заболевания. Из них у 5 (45 %) больных эффект был достигнут после повторной пломбировки свищевого хода. При применении фибринового клея побочных эффектов не отмечалось ни в одном наблюдении.

Эффективность использования клеевых субстанций основывается на том, что пломбировка свищевого хода фибриновым субстратом практически полностью исключает травму анального сфинктера и позволяет сохранить его функцию. Это позволяет уменьшить раневую поверхность и снизить риск травматизации анального сфинктера, а следовательно, минимизировать риск возникновения анальной инконтиненции [13]. В состав клея входит фибриноген, тромбин и ионы кальция. Эффект от препарата при лечении свищей прямой кишки основан на следующих свойствах: 1) формируется фибриновый сгусток при заполнении свищевого хода; 2) стимулируются регенеративные процессы; 3) не повреждаются волокна анального сфинктера. При введении в свищевой ход фибриновый клей стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов и плюрипотентных эндотелиальных клеток. В свою очередь, ионы кальция активируют тромбин и формируют фибриновый сгусток, который заполняет весь просвет свища. В промежутке между 7-м и 14-м днем плазмин из окружающих тканей лизирует фибриновый сгусток, параллельно происходит процесс биодеградации с заполнением освобожденного места соединительными тканями [14].

В настоящее время на рынке фибриновый клей представлен тремя производителями, это Evicel (Johnson & Johnson — Израиль), Tissucol kit (Baxter — Австрия) и Кριοфит (Плазма-ФТК — Россия). Основным их различием является содержание тромбина: 1000 / 500 / 40 МЕ соответственно. Содержание тромбина влияет на такие показатели, как степень проникновения клеток из окружающих тканей в фибриновый сгусток и процессы апоптоза клеток. Оба фактора играют важную роль в скорости заживления раневой поверхности. Подробно данный вопрос был освещен в работе A. Gugerell 1988 г. В данном исследовании фибриновый матрикс применяли на коже, при этом изучено взаимодействие тромбина с кератиноцитами с целью улучшения регенерации кожи [15]. Сравнились препараты двухкомпонентного фибринового клея

с разными концентрациями тромбина, и было продемонстрировано, что низкая концентрация последнего не угнетает собственные регенераторные способности в области сформированного сгустка, тогда как высокая концентрация 820 МЕ/мл сопровождалась снижением адгезии, снижением пролиферации, а также увеличением числа мертвых клеток. В эксперименте продемонстрировано, что высокие концентрации тромбина ответственны за индукцию апоптоза в клетках первичных человеческих кератиноцитов. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что низкая концентрация тромбина ускоряет биодеградацию и замещение сгустка собственной тканью организма, что вкупе с меньшим уровнем апоптоза клеток снижает вероятность развития рецидива.

Использованию фибринового клея посвящено 2 рандомизированных исследования [16, 17]. В статье 2005 г. M. Singer и соавт. исследовали влияние антибиотиков при закрытие свищевых ходов фибриновым клеем. Пациенты были разделены на три группы: в первой ( $n = 13$ ) применяли фибриновый клей с антибиотиком, во второй ( $n = 15$ ) фибриновый клей комбинировали с ушиванием внутреннего свищевого отверстия, в третьей ( $n = 17$ ) фибриновый клей применяли одновременно и с ушиванием внутреннего свищевого отверстия, и с антибиотиками. Статистически достоверных различий в частоте рецидивов между группами не было получено: за 9 месяцев наблюдения возврат заболевания отмечен у 6 (54 %) человек в 1 группе, во второй — у 8 (47 %), в третьей — у 8 (53 %) [16].

I. Lindsey и соавт. провели рандомизированное исследование, которое включало 29 больных с высокими и 13 больных с низкими трансфинктерными свищами. Путем случайной выборки пациенты были распределены в две группы: с использованием фибринового клея и с иссечением свища в просвет кишки [17]. Среди 19 больных, распределенных в группу применения клея, выздоровление после первой процедуры составило 8 (42 %) человек, еще 4 случая потребовали повторной процедуры с итоговой эффективностью 63 %, оставшиеся пациенты перенесли хирургическое лечение. В группе хирургического вмешательства (23 пациента) полное выздоровление зарегистрировано у 7 пациентов с низкими свищами, захватывающими подкожную порцию, и всего у 2 пациентов с высокими трансфинктерными свищами. Данные различия между группами оказались статистически достоверными ( $p = 0,003$ ). При этом значимой разницы в частоте возникновения недостаточности анального жома не обнаружено. Таким образом, при низких свищах прямой кишки очевидных преимуществ в использовании фибринового клея относительно хирургического вмешательства нет, чего нельзя сказать о высоких трансфинктерных свищах, где травматизация сфинктера при операции более выражена и фибриновый клей имеет значительные преимущества.

Также имеются два метаанализа, освещающих данную проблему [18, 19]. В мета-анализе, проведенном R. Cirocchi, были рассмотрены одно нерандомизированное и два рандомизированных исследования. Авторам метаанализа не удалось обнаружить достоверных данных о различии традиционного хирургического метода лечения и лечения с применением фибринового клея. При этом они отметили тенденцию к более быстрому заживлению ран после традиционного хирургического вмешательства ( $p = 0,68$ ) и полное отсутствие анальной инконтиненции в группе с фибриновым клеем ( $p = 0,08$ ) [18].

Во втором метаанализе M.T. Swinscoe и соавт. в 2005 г. проанализировали 12 научных исследований с участием 378 пациентов. Частота выздоровления в группах фибринового клея варьировала в широких границах — от 10 до 78 %, при этом авторами отмечены отрицательные стороны в методологии проведенных рандомизированных исследований, такие как слишком небольшие группы сравнения, неоднородный характер свищевого хода по этиологии, а методы лечения не стандартизированы [19, 20].

В 2017 г. нами было проведено пилотное исследование с ликвидацией свищей прямой кишки с использованием фибринового клея [21]. В качестве модели выбраны пациенты с интрасфинктерными и трансфинктерными свищами прямой кишки с прямым ходом без рубцовых и гнойно-воспалительных изменений ( $n = 14$ ). Лечение проводилось двухэтапным методом: первым этапом лечения выполняется радиочастотная абляция свищевого хода. В дальнейшем проводится промывание обработанного ложа свищевого хода с целью удаления детрита и стихания реактивных воспалительных изменений. Далее выполняется пломбировка свищевого хода двухкомпонентным фибриновым клеем. Срок наблюдения составил 26–49 месяцев. В 11 (78,6 %) наблюдениях отмечена полная эпителизация свищевого хода. Три случая (21,4 %) нами расценены как рецидив заболевания, при этом в двух случаях выполнена операция ликвидации свища с ушиванием сфинктера. В одном случае пациент периодически (в 3–6 месяцев) отмечает минимальное отделяемое в виде следов на нижнем белье, однако на протяжении 32 месяцев наблюдения отказывается от повторного хирургического вмешательства. На наш взгляд, тщательная обработка ложа свищевого хода перед этапом его пломбировки имеет важное значение, так как удаление выстилки свищевого хода позволяет предотвратить отторжение пломбировочного материала и тем самым уменьшить риск возникновения рецидива заболевания.

Применение фибринового клея уже длительное время является предметом изучения. Во всех имеющихся на данный момент исследованиях использовались зарубежные марки фибринового клея Tissucol kit (Baxter — Австрия) и Evicel (Johnson & Johnson — Израиль) с высоким содержанием тромбина (более 500 МЕ).

В 2015 г. на рынок вышел первый российский фибриновый клей Кριοфит (Плазма-ФТК — Россия) [22], имеющий в своем составе 40 МЕ тромбина. Мы ожидаем, что применение клея с низкой концентрацией тромбина позволит ускорить репаративные процессы, повысить степень проникновения клеток пациента в фибриновый клей, улучшить адгезивность и тем самым снизить риск развития рецидивов. Другими плюсами отечественной клеевой субстанции является: отсутствие в составе синтетических веществ и белков животного происхождения, что сводит вероятность развития аллергической реакции к нулю; возможность использования в процессе приготовления плазмы пациента, что еще больше ускорит заживление, полностью исключит возможность аллергических реакций, снизит вероятность отторжения пломбировочного материала и тем самым уменьшит частоту возврата заболевания. При всем этом стоимость отечественного продукта в 1,5–2,5 раза ниже по сравнению с аналогами, что повышает комплаентность пациентов к данному виду лечения.

Таким образом, согласно данным предшествующих исследований, применение малоинвазивной методики эффективно при лечении прямых интрасфинктерных, трансфинктерных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки без затеков и может достигать терапевтического эффекта в 80–93 % случаев. Соответственно, в данной группе пациентов этот метод может считаться наиболее

перспективным ввиду высокого уровня терапевтического эффекта, удобства и быстрой социальной активации пациента. Вместе с тем нет нужды ограничивать круг применения данной методики первичным вмешательством, возможен и другой вариант, когда гнойный процесс разрешается путем установки дренирующей латексной лигатуры и санацией гнойного хода, тем самым создавая подходящие условия для последующего применения фибринового субстрата.

## Заключение

Применение фибринового клея занимает определенное место в структуре лечения свищей прямой кишки. Главным плюсом применения фибринового клея являются минимальная вероятность развития анальной инконтиненции. При этом сохраняется возможность использования метода как первого этапа в лечении, при котором пациенту не наносятся повреждения в области анального сфинктера, что позволяет при неудаче использовать этот же метод повторно либо перейти к традиционному хирургическому лечению. Использование клея с малой концентрацией тромбина и без синтетических компонентов позволит уменьшить частоту отторжения субстрата и улучшить результаты лечения. Учитывая малую инвазивность техники выполнения вмешательства, уменьшаются сроки нетрудоспособности пациента.

## Литература / References

1. *Abcarian H.* Anorectal infection: Abscess-fistula. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24(1):14–21.
2. *Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D.* A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976;63(1):1–12.
3. *Sainio P.* Fistula in ano in a defined population: incidence and epidemiology of patients. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73:219–24.
4. *Bleier J., Moloo H.* Current management of cryptoglandular fistula-in-ano. *World J Gastroenterol.* 2011;17(28):3286–91.
5. *Garcia-Aguilar J., Belmonte C., Wong W.D., Goldberg S.M., Madoff R.D. et al.* Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:723–9.
6. *Bergel S.* Über Wirkungen des Fibrins. *Deutsch Med Wochenschr.* 1909;35:633–65.
7. *Grey E.G.* Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gyn Obstet.* 1915;21:452–4.
8. *Harvey S.C.* Fibrin paper as an hemostatic agent. *Ann Surg.* 1918;68:66–70.
9. *Cronkite E.P., Lozner E.L., Deaver J.M.* Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA.* 1944;124:976–8.
10. *Tidrick R.T., Warner E.D.* Fibrin fixation of skin transplants. *Surgery.* 1944;15:90.
11. *Matras H., Braun F., Lassman H., Ammerer H.P., Matoli B.* Plasma clot welding of nerves. *J Maxillofac Surg.* 1973;1:236–47.
12. *Hjortrup A., Moesgaard F., Kjærgård J.* Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(9):752–4.
13. *Venkatesh K.S., Ramanujam P.* Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(9):1136–9.
14. *Hammond T.M., Grahn M.F., Lunniss P.J.* Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Dis.* 2004;6(5):308–19.
15. *Gugerell A., Schossleitner K., Wolbank S., Nürnberger S., Redl H., Gulle H. et al.* High thrombin concentrations in fibrin sealants induce apoptosis in human keratinocytes. *J Biomed Mater Res. Part A.* 2012;100A:1239–47.
16. *Singer M. et al.* Treatment of fistulas-in-ano with fibrin sealant in combination with intra-adhesive antibiotics and/or surgical closure of the internal fistula opening. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(4):799–808.
17. *Lindsey I., Smilgin-Humphreys M.M., Cunningham C. et al.* A randomized controlled trial of fibrin glue vs conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1608–15.
18. *Cirocchi R., Santoro A., Trastulli S., Farinella E., di Rocco G. et al.* Meta-analysis of fibrin glue versus surgery for treatment of fistula-in-ano. *Ann Ital Chir.* 2010;81:349–56.
19. *Swinscoe M.T., Ventakasubramaniam A.K., Jayne D.G.* Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. *Tech Coloproctol.* 2005;9(2):89–94.
20. *Lewis R., Lunniss P.J., Hammond T.M.* Novel biological strategies in the management of anal fistula. *Colorectal Dis.* 2012;14(12):1445–55.
21. *Фролов С.А., Кузьминов А.М., Королук В.Ю., Богормистров И.С., Минбаев Ш.Т., Черножукова М.О.* Первый опыт двухэтапного лечения трансфинктерных свищей прямой кишки при помощи фибринового клея. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2017;27(4):102–7 [Frolov S.A., Kuzminov A.M., Koroluk V.Yu., Bogormistrov I.S., Minbayev Sh.T., Chernozhukova M.O. The first experience of two-stage treatment of transsphincteric fistulas of rectum by means of fibrin sealant. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(4):102–7 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-102-107

22. Первый отечественный хирургический клей выходит на рынок. Журнал международной медицины. 2016;3(20):64–6 [The first domestic surgical glue enters

the market. International medical journal. 2016;3(20):64–6 (In Rus.). <http://intergrupp-journal.ru/wp-content/uploads/2017/05/315.pdf>

### Сведения об авторах

**Фролов Сергей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [info@gnck.ru](mailto:info@gnck.ru); 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

**Кузьминов Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [9249591@mail.ru](mailto:9249591@mail.ru); 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

**Вышегородцев Дмитрий Вячеславович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [vyshegorodtsev@mail.ru](mailto:vyshegorodtsev@mail.ru); 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

**Королик Вячеслав Юрьевич\*** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [v.korolik@mail.ru](mailto:v.korolik@mail.ru); 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

**Минбаев Шароф Ташимбекович** — кандидат медицинских наук, врач отделения общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [minbaev@inbox.ru](mailto:minbaev@inbox.ru); 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

**Богормистров Илья Сергеевич** — кандидат медицинских наук, врач научно-консультативной поликлиники ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [dr.bogormistrov@ya.ru](mailto:dr.bogormistrov@ya.ru); 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

**Ким Евгений Владимирович** — клинический аспирант кафедры колопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [eugenegost@list.ru](mailto:eugenegost@list.ru); 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

### Information about the authors

**Sergey A. Frolov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Winner of the Prize of the Russian Federation Government in the Field of Science and Technology, Deputy director, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh. Contact information: [info@gnck.ru](mailto:info@gnck.ru); 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

**Alexandr M. Kuzminov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Coloproctology with a Group for Studying the Familial adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh. Contact information: [9249591@mail.ru](mailto:9249591@mail.ru); 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

**Dmitry V. Vyshegorodtsev** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of General Coloproctology with a Group for Studying the Familial adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh. Contact information: [vyshegorodtsev@mail.ru](mailto:vyshegorodtsev@mail.ru); 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

**Vyacheslav Yu. Korolik\*** — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of General Coloproctology with a Group for Studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh. Contact information: [v.korolik@mail.ru](mailto:v.korolik@mail.ru); 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

**Sharof T. Minbaev** — Cand. Sci. (Med.), Doctor, Department of General Coloproctology with a Group for Studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh. Contact information: [minbaev@inbox.ru](mailto:minbaev@inbox.ru); 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

**Ilya S. Bogormistrov** — Cand. Sci. (Med.), Doctor, Scientific-consulting clinic, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh. Contact information: [dr.bogormistrov@ya.ru](mailto:dr.bogormistrov@ya.ru); 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

**Evgeny V. Kim** — Clinical Post-graduate Student, Department of Coloproctology, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh. Contact information: [eugenegost@list.ru](mailto:eugenegost@list.ru); 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Поступила: 24.10.2018 Принята после доработки: 12.12.2018 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 24.10.2018 Revised: 12.12.2018 Published: 25.02.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46>



# Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению

А. Ю. Барановский<sup>1</sup>, А. М. Беляев<sup>2</sup>, Э. А. Кондрашина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель исследования:** проанализировать динамику заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения, а также их причины в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) России.

**Материалы и методы.** Статистический анализ проведен на основании ежегодных отчетов медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) Санкт-Петербурга и отчетов главных внештатных гастроэнтерологов субъектов СЗФО за 2007–2017 гг.

**Результаты.** В СЗФО наблюдается рост как заболеваемости, так и смертности от болезней органов пищеварения. Среди неонкологических причин лидируют алкогольная болезнь печени, хронический алкогольный панкреатит, осложнения язвенной болезни и НПВП-гастропатий. Наряду с уменьшением заболеваемости раком желудка увеличивается заболеваемость колоректальным раком, раком поджелудочной железы. Выявлено снижение смертности от всех вышеперечисленных локализаций рака.

**Выводы.** Причинами роста заболеваемости и смертности от гастроэнтерологической патологии в СЗФО являются сохранение алкоголизации населения, неадекватная профилактика желудочного геликобактериоза, недостаточное знание врачей стандартов эрадикации *Helicobacter pylori* и канцеропревенции. Ключевые слова: заболеваемость, смертность, заболевания органов пищеварения

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Барановский А. Ю., Беляев А. М., Кондрашина Э. А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):36–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46>

## Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases in the RF Northwestern Federal District (NWFD) and Measures to Reduce Them

Andrey Yu. Baranovsky<sup>1</sup>, Alexey M. Belyaev<sup>2</sup>, Elina A. Kondrashina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to analyze the dynamics of morbidity and mortality from digestive diseases, as well as their causes, in the RF Northwestern Federal District (NWFD).

**Materials and methods.** A statistical analysis was carried out on the basis of the 2007–2017 annual reports of the Medical Information and Analytical Center (MIAC) in St. Petersburg and the reports of the chief gastroenterologists of the Northwestern Federal District subjects.

**Results.** In the RF Northwestern Federal District, an increase in both morbidity and mortality from digestive diseases is observed. The main non-oncological reasons for the development of these disorders include alcoholic liver disease, chronic alcoholic pancreatitis, peptic ulcer complications and NSAID-associated gastropathies. Along with a decrease in the incidence of gastric cancer, an increase in the incidence of colorectal cancer, as well as pancreatic cancer, is observed. A decrease in mortality from all the aforementioned cancer localizations is revealed.

**Conclusions.** The main reasons for the increase in morbidity and mortality due to gastroenterological diseases in the RF Northwestern Federal District include alcohol abuse among the population, inadequate prevention of gastric helicobacteriosis, insufficient expertise of physicians in terms of *Helicobacter pylori* eradication and cancer prevention.

**Keywords:** morbidity, mortality, digestive system diseases

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Baranovsky A.Yu., Belyaev A.M., Kondrashina E.A. Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases in the RF Northwestern Federal District (NWFd) and Measures to Reduce Them. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):36–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46>

В состав Северо-Западного федерального округа (СЗФО) России входят 11 субъектов РФ с населением 13 952 003 человека (9,5 % от населения России по состоянию на 1 января 2018 года), он занимает 9,85 % территории РФ. СЗФО — мощная структурная единица нашей страны с высоко развитой экономикой, транспортом, культурой, здравоохранением. Гастроэнтерология как один из важнейших разделов клинической медицины может иметь адекватное динамическое развитие в СЗФО только при условии наличия объективной статистической информации о всех сторонах ее деятельности, с учетом достижений и недостатков, успехов и ошибок, знания уровня профессиональной подготовленности врачей и среднего медицинского персонала. В клинической медицине в целом и в гастроэнтерологии в частности, как известно, важны данные, касающиеся количественной оценки явлений, связанных с их качественной стороной. Все это позволяет выявить закономерности и тенденции развития специальности и с помощью аргументированных выводов, с использованием специальных методов, выработать стратегии принятия решений и явлений по развитию специальности и выстроить качественные грамотные подходы для организации системы гастроэнтерологической помощи населению.

### Цель исследования

Проанализировать динамику заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения, а также их причины в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) России.

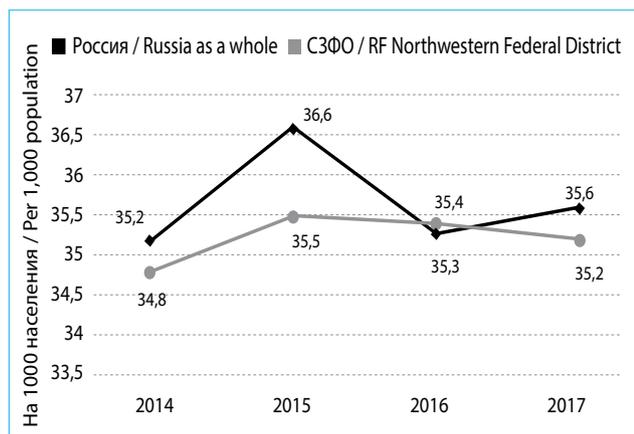


Рис. 1. Статистика заболеваемости болезнями органов пищеварения в СЗФО

Fig. 1. Incidence of digestive diseases in the RF Northwestern Federal District

### Материалы и методы

Настоящая публикация подготовлена с использованием официальных статистических документов и материалов анализа профессиональной работы гастроэнтерологов:

- Российский статистический ежегодник. Выпуски «Заболеваемость населения» с 2014 по 2017 г.;
- Ежегодные статистические отчеты медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) Санкт-Петербурга;
- Ежегодные отчеты главных внештатных гастроэнтерологов субъектов СЗФО России.

### Результаты исследования и обсуждение

Статистический анализ динамики заболеваемости болезнями органов пищеварения за последние годы (рис. 1) свидетельствует о медленном, но неуклонном росте этого показателя с 34,8 случаев на 1000 населения в 2014 г. до 35,6 в 2017 г.

Такая же динамика распространенности гастроэнтерологической заболеваемости отмечена в субъектах СЗФО: 111,4 случаев на 1000 населения в 2014 г. и 114,9 в 2017 г. (рис. 2).

Динамика смертности от неонкологических болезней органов пищеварения в СЗФО (стандартизованный показатель смертности на 100 тыс. населения) отражает выше обозначенную тенденцию (рис. 3).

С 2011 по 2017 г. наблюдается неуклонный рост смертности с 58 до 70,6. Прежде всего это касается больных с алкогольным гепатитом и циррозом печени (49,4 % [+2,6%]) от всех смертей, связанных

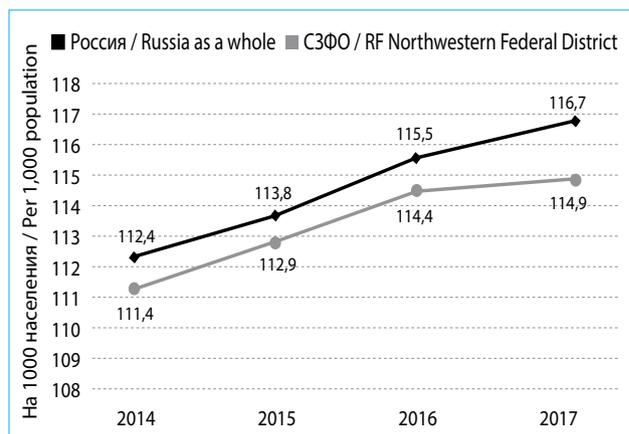


Рис. 2. Статистика распространенности болезнями органов пищеварения в СЗФО

Fig. 2. Distribution of digestive diseases in the RF Northwestern Federal District

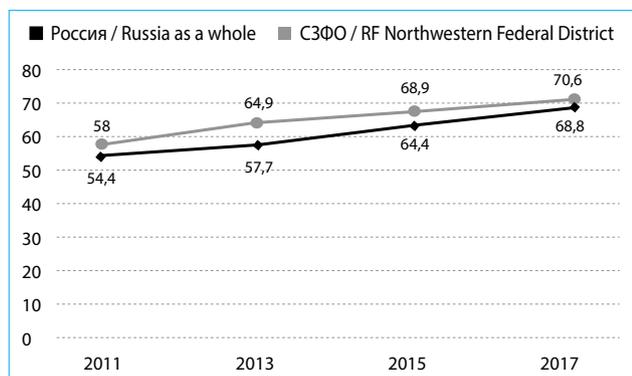


Рис. 3. Динамика смертности от неонкологических болезней органов пищеварения в СЗФО (стандартизированный показатель смертности на 100 тыс. населения)

Fig. 3. Mortality from non-oncological digestive diseases in the RF Northwestern Federal District (standardized mortality rate per 100,000 population)

с болезнями органов пищеварения), хроническим панкреатитом алкогольной этиологии (18,7 % [+1,8%] от всех смертей, связанных с болезнями органов пищеварения), а также осложнений язвенной болезни и эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП (7,7 % [+0,9%] от всех смертей, связанных с болезнями органов пищеварения). Особо тревожная ситуация сложилась в Вологодской области, республиках Карелия, Коми, Калининградской области, где наблюдается увеличение количества умерших от желудочно-кишечных кровотечений среди лиц, длительно и бесконтрольно принимавших НПВП и аспирин.

Сравнительный анализ смертности населения СЗФО и России в целом от заболеваний органов

пищеварения по сравнению с другими причинами (2017 г.) позволил обратить на себя внимание «лидирующими» показателями в СЗФО (табл. 1). Это касается как «неонкологической» гастропатологии, так и смертности от онкологических заболеваний органов пищеварения, в диагностике которой специалисты-гастроэнтерологи принимают самое непосредственное участие.

Если стандартизованный показатель смертности от заболеваний органов пищеварения на 100 тыс. населения в СЗФО достаточно высок и составляет 115,9, то, как видно из таблицы 2, ведущая роль в этом принадлежит Мурманской области, Республике Коми, Псковской и Архангельской областям.

В целом, как показывает наш анализ, рост смертности от болезней органов пищеварения в определенной степени связан с проблемами нерационального и некачественного питания населения, экологическим неблагополучием территорий проживания людей, высокой частотой инфицирования *Helicobacter pylori* и нарастающей резистентностью его и других видов инфекций к антибиотикам. Особо тревожная ситуация в этой связи наблюдается при анализе диагностики *H. pylori* в медицинских учреждениях СЗФО в процессе обследования гастроэнтерологических больных. Так, при анализе историй болезни и амбулаторных карт 1240 больных язвенной болезнью и хроническим гастритом в Санкт-Петербурге оказалось, что частота проведения тестов на *H. pylori* эндоскопистами не превышает 63 % у лиц молодого и среднего возрастов и не более 38 % у лиц старше 60 лет (рис. 4).

Соответствие назначения врачами эрадикационной терапии *H. pylori* международным и российским рекомендациям, как показал контроль за работой гастроэнтерологов в субъектах СЗФО

Таблица 1. Показатели смертности населения России и СЗФО от заболеваний органов пищеварения по сравнению с другими причинами (2017 г.)

Table 1. Mortality rates from digestive diseases among the RF population as a whole and the Northwestern Federal District in comparison with other causes (2017)

Причины Causes	Стандартизированные показатели смертности на 100 тыс. населения / Standardized mortality rates per 100,000 population	
	Россия Russia	СЗФО NWFD
Болезни системы кровообращения Circulatory system diseases	631,8	645,7
Новообразования органов пищеварения Digestive system neoplasms	39,78	45,28
Болезни органов пищеварения Digestive diseases	68,8	70,6
Болезни органов дыхания Respiratory diseases	51,2	53
Внешние причины External causes	12,1	14,4
Туберкулез Tuberculosis	9	7,6

Таблица 2. Показатели смертности населения отдельных субъектов СЗФО от заболеваний органов пищеварения (включая гастроонкологию) в 2017 г.

Table 2. Mortality rates from digestive diseases (including gastro-oncology) among NWFD subjects in 2017

Субъекты СЗФО NWFD subjects	Стандартизированные показатели смертности на 100 тыс. населения / Standardized mortality rates per 100,000 population
СЗФО NWFD	115,9
Санкт-Петербург St. Petersburg	109,6
Архангельская область Arkhangelsk Oblast	117,7
Вологодская область Vologda Oblast	100,7
Калининградская область Kaliningrad Oblast	109,9
Ленинградская область Leningrad Oblast	102,7
Мурманская область Murmansk Oblast	131,3
Ненецкий автономный округ Nenets Autonomous Okrug	118,8
Новгородская область Novgorod Oblast	103,3
Псковская область Pskov Oblast	116,7
Республика Карелия Republic of Karelia	114,8
Республика Коми Komi Republic	123,4

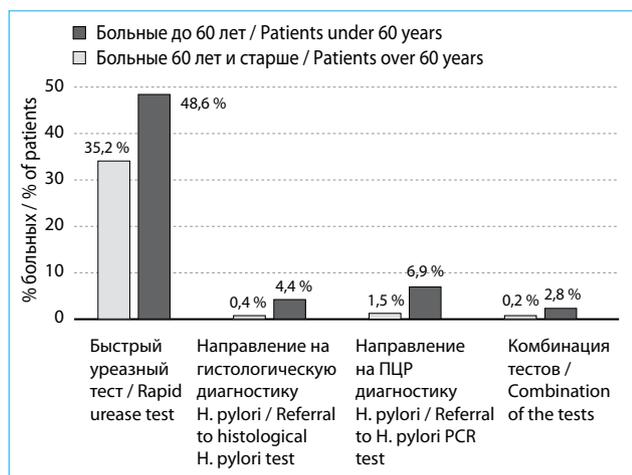


Рис. 4. Частота проведения тестов на *Helicobacter pylori* эндоскопистами в Санкт-Петербурге

Fig. 4. The frequency of *Helicobacter pylori* tests by endoscopists in St. Petersburg

(рис. 5), в 54,5 % случаев не соответствует международным и российским рекомендациям [1–3].

Рост гастроэнтерологической смертности в определенной мере связан увеличением числа больных с НПВП-гастро-, -энтеро- и -колонопатиями

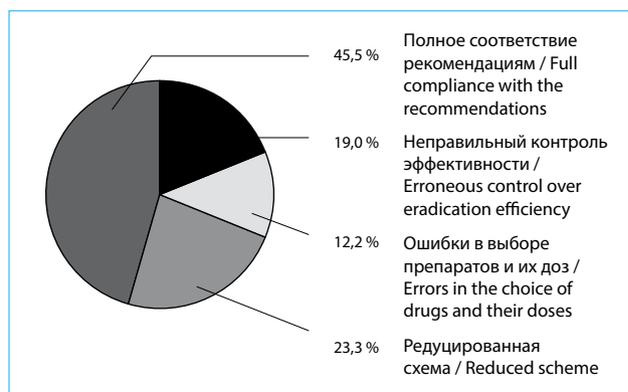


Рис. 5. Соответствие проведения эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* международным и российским рекомендациям у врачей СЗФО

Fig. 5. Compliance of *Helicobacter pylori* eradication therapy by physicians in the NWFD with international and Russian recommendations

у лиц, получающих НПВП и аспирин (в том числе в качестве двойной дезагрегантной терапии после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах). Проблема повышения смертности у гастроэнтерологических больных связана с недостатками

в области диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, поздним обращением населения за медицинской помощью, сохраняющейся плохой организацией диспансеризации, санитарного просвещения, старением населения страны, кадровым дефицитом и недостаточной технической оснащённостью лечебно-профилактических учреждений СЗФО. Наряду с этим нельзя не отметить тот факт, что число заболеваний органов пищеварения, ассоциированных с алкоголем, во всех субъектах СЗФО за 2014–2017 гг., а с ним и число связанных с этим смертей, не снижается и продолжает оставаться весьма значительным в структуре общей смертности населения. Это происходит несмотря на то, что статистика свидетельствует об уменьшении употребления алкоголя населением Российской Федерации за последние годы [4–8].

В настоящее время особо тревожной медицинской, социальной и экономической проблемой нашей страны, как, пожалуй, и большинства урбанизированных стран мира, является проблема злокачественных новообразований и их вклада в структуру болезней человека [9]. В гастроэнтерологии наиболее часто встречающимися локализациями рака являются желудок, толстая кишка, поджелудочная железа. Статистический анализ заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний органов пищеварения очень важен с той точки зрения, что в большинстве клинических случаев диагностикой рака органов пищеварения занимаются гастроэнтерологи при проведе-

нии дифференциальной диагностики профильной патологии. Именно поэтому воспитание у врачей онкологической настороженности, особенно при работе с пациентами старших возрастов, грамотное и оперативное проведение дифференциальной диагностики с использованием целесообразных и максимально информативных средств и методов обследования гастроэнтерологических больных в определенной мере отражается в статистических показателях распределения по стадиям выявленного рака. Как видно из материалов, представленных на рисунках 6 и 7, во всех субъектах СЗФО отмечается заметное снижение заболеваемости раком желудка, особенно это касается Санкт-Петербурга, Ленинградской и Калининградской областей.

В этих же регионах, а также в Архангельской и Новгородской областях, в Республике Карелия из года в год увеличивается доля больных, у которых рак желудка выявлен на ранних (I–II) стадиях (рис. 8).

Данные, представленные на рисунках 9 и 10, свидетельствуют, что в большинстве субъектов СЗФО (кроме Республики Карелия и Ленинградской области) имеет место наметившаяся уже несколько лет назад тенденция увеличения заболеваемости колоректальным раком. Это касается как мужчин, так и женщин.

Следует отметить, что особенности диагностики колоректального рака позволяют выявлять опухоли ранних стадий много чаще, чем при раке желудка (рис. 11). Особенно это касается клиницистов Архангельской, Мурманской, Новгородской,

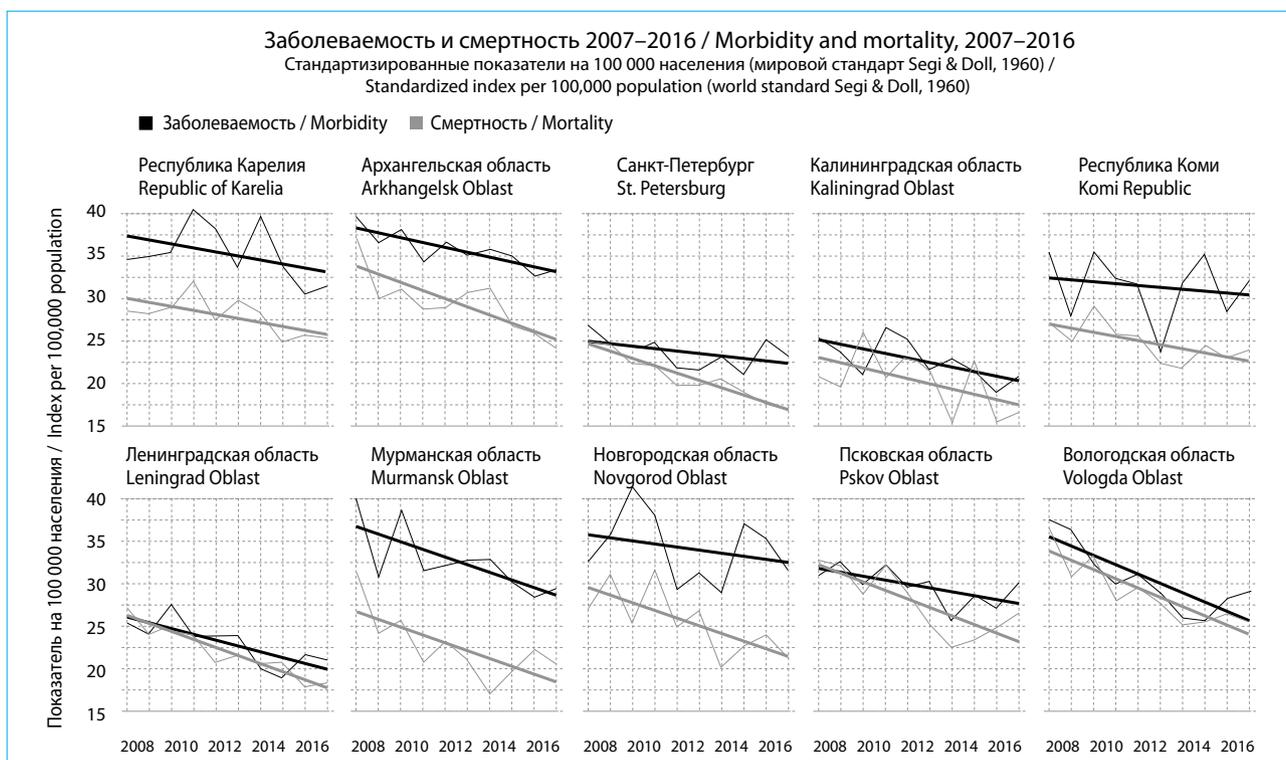


Рис. 6. Рак желудка у мужчин в СЗФО

Fig. 6. Gastric cancer in men in the NWFD

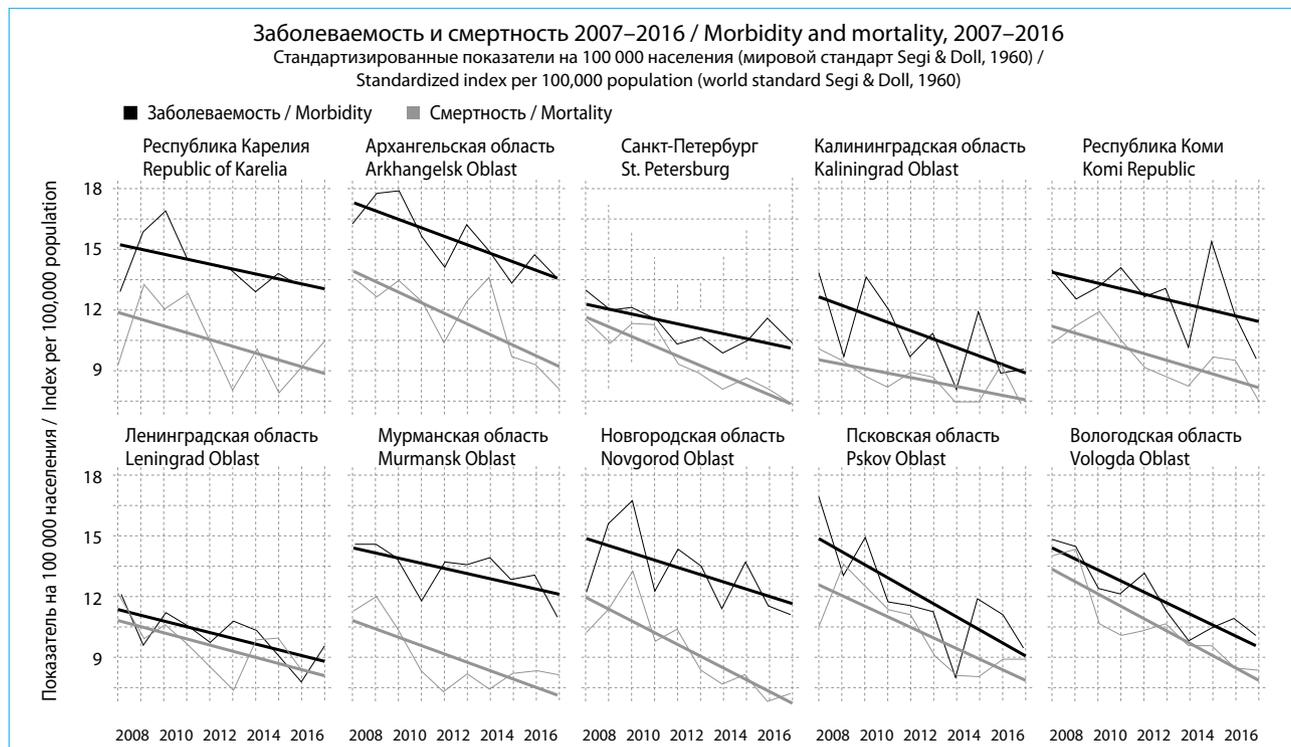


Рис. 7. Рак желудка у женщин в СЗФО

Fig. 7. Gastric cancer in women in the NWFD

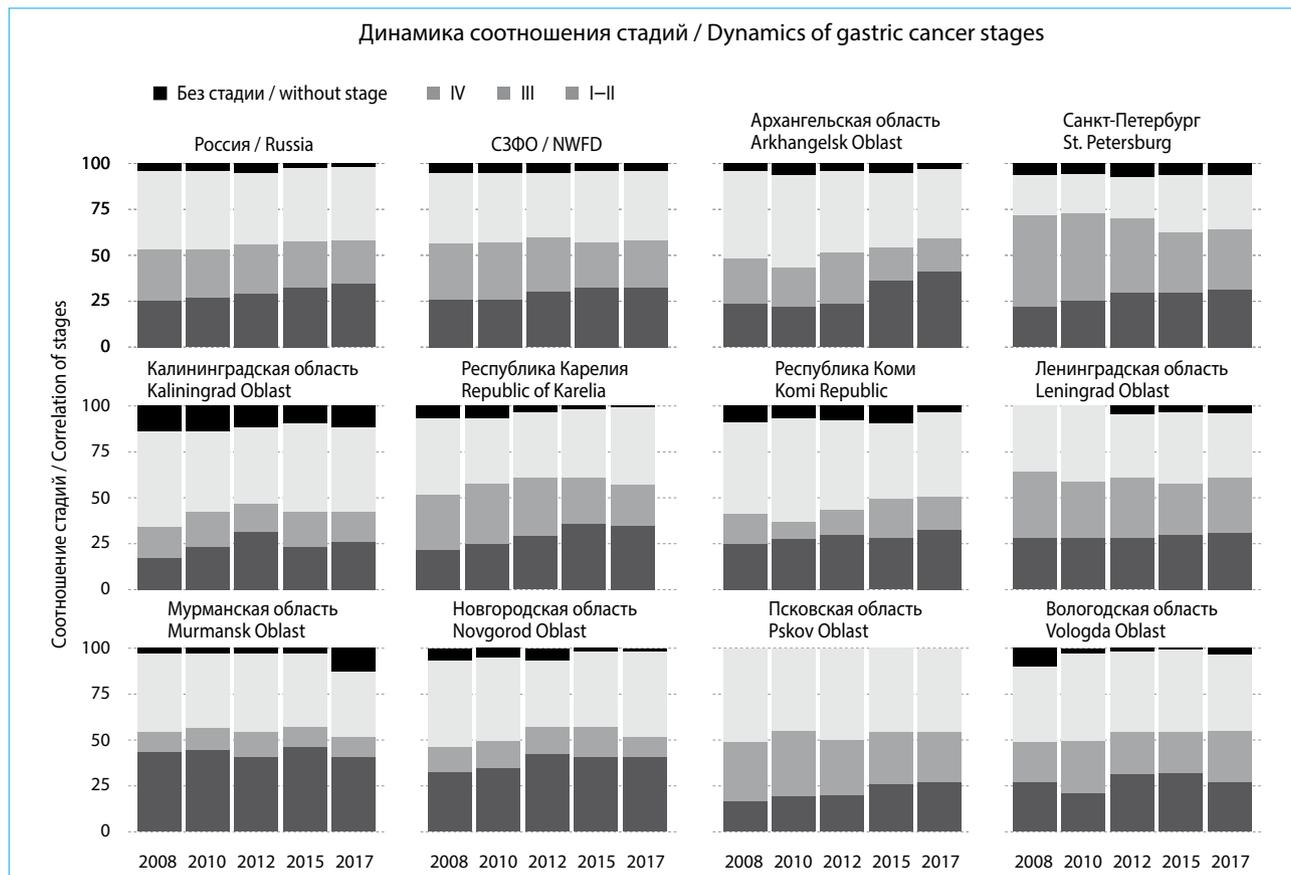


Рис. 8. Распределение по стадиям впервые выявленного рака желудка

Fig. 8. The distribution by stages of newly diagnosed gastric cancer

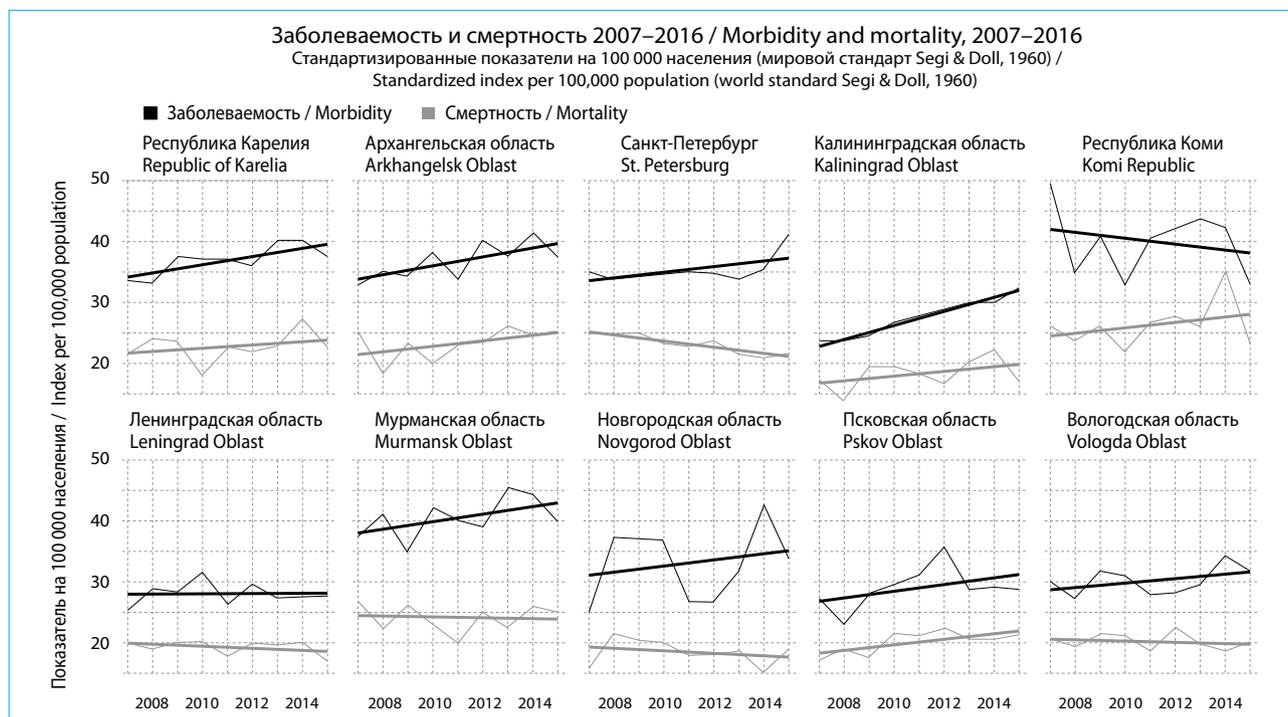


Рис. 9. Колоректальный рак у мужчин в СЗФО

Fig. 9. Colorectal cancer in men in the NWFD

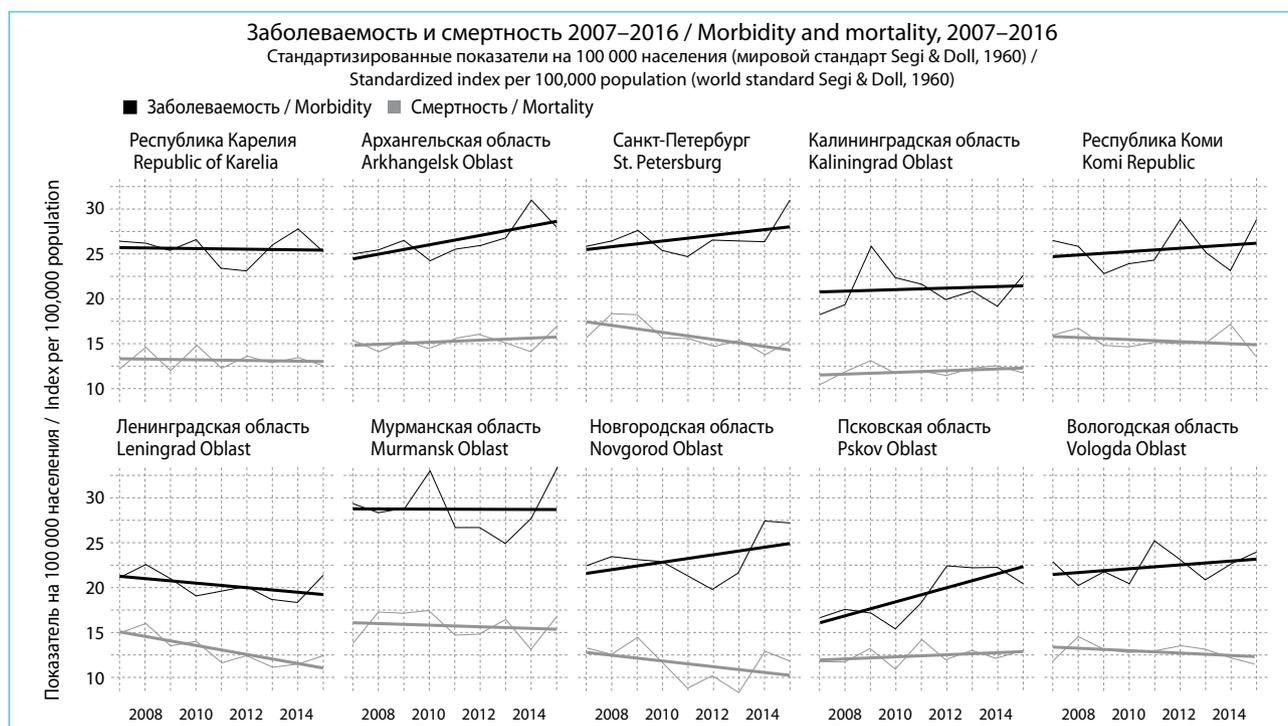


Рис. 10. Колоректальный рак у женщин в СЗФО

Fig. 10. Colorectal cancer in women in the NWFD

Калининградской областей, где последние годы удалось добиться диагностики ранних степеней злокачественной опухоли у 50–75 % больных колоректальным раком.

Статистика заболеваемости раком поджелудочной железы (рис. 12, 13) свидетельствует о про-

должающей существовать динамики ее роста не только у мужчин, но и у женщин во многих субъектах СЗФО, кроме Республики Карелия, Калининградской, Псковской и Вологодской областей.

Следует отметить статистически достоверную динамику снижения смертности от всех вышепе-

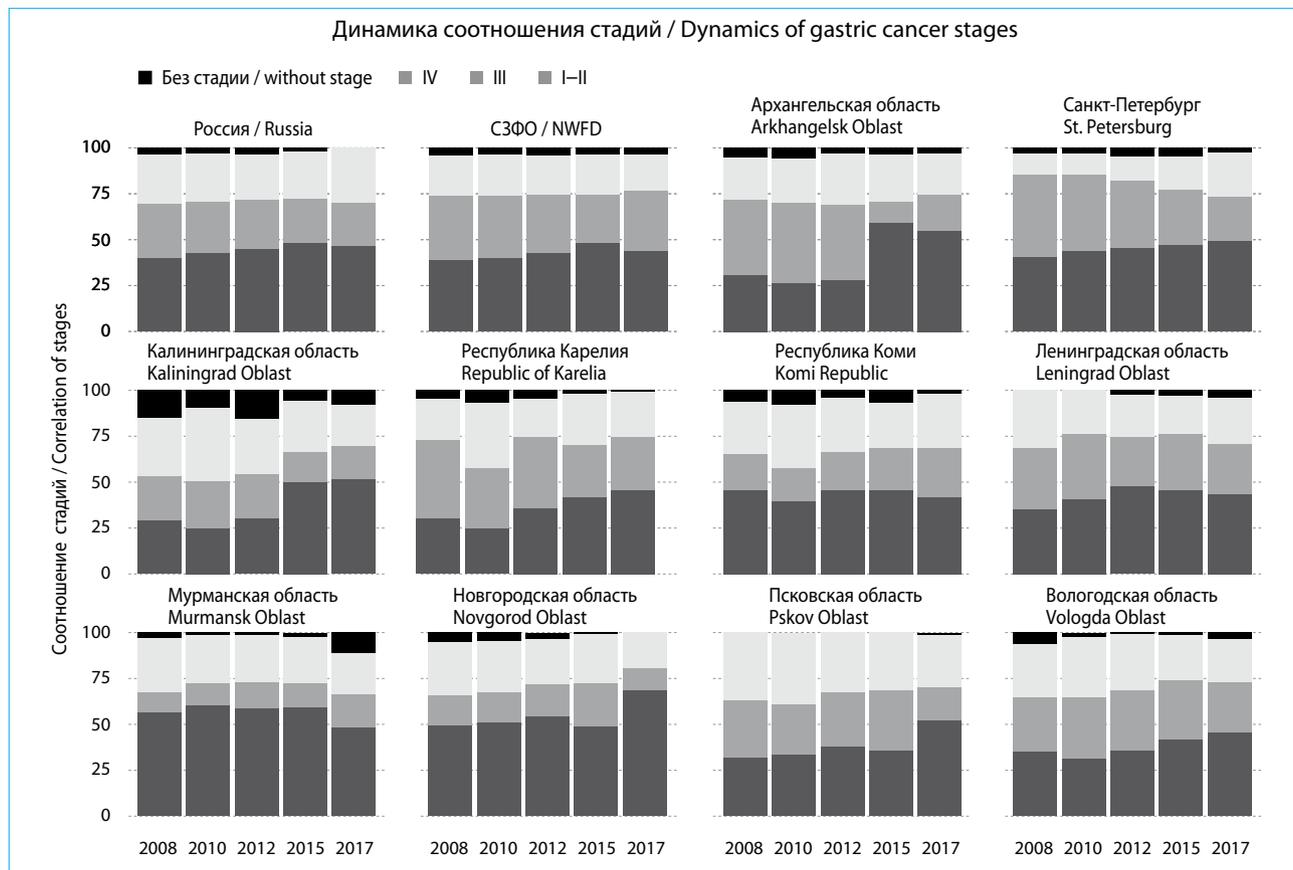


Рис. 11. Распределение по стадиям впервые выявленного колоректального рака

Fig. 11. The distribution by stages of newly diagnosed colorectal cancer

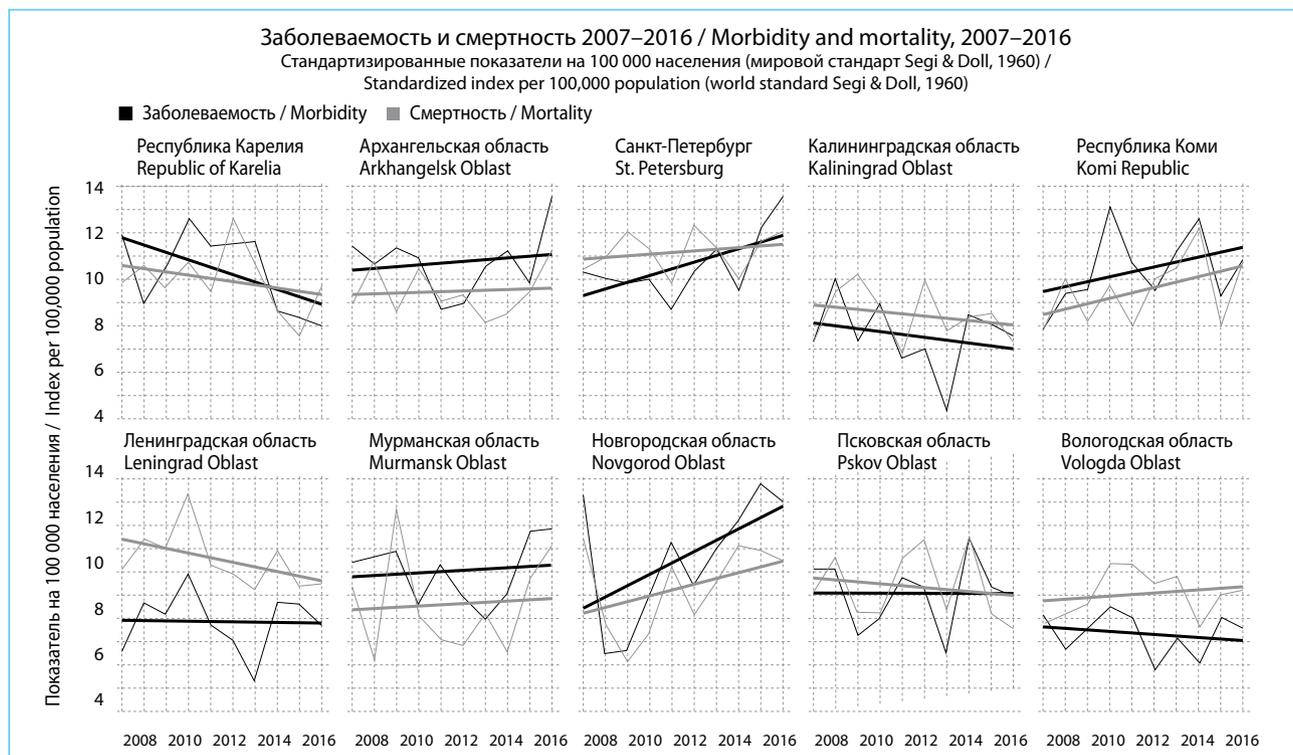


Рис. 12. Рак поджелудочной железы у мужчин в СЗФО

Fig. 12. Pancreatic cancer in men in the NWFD

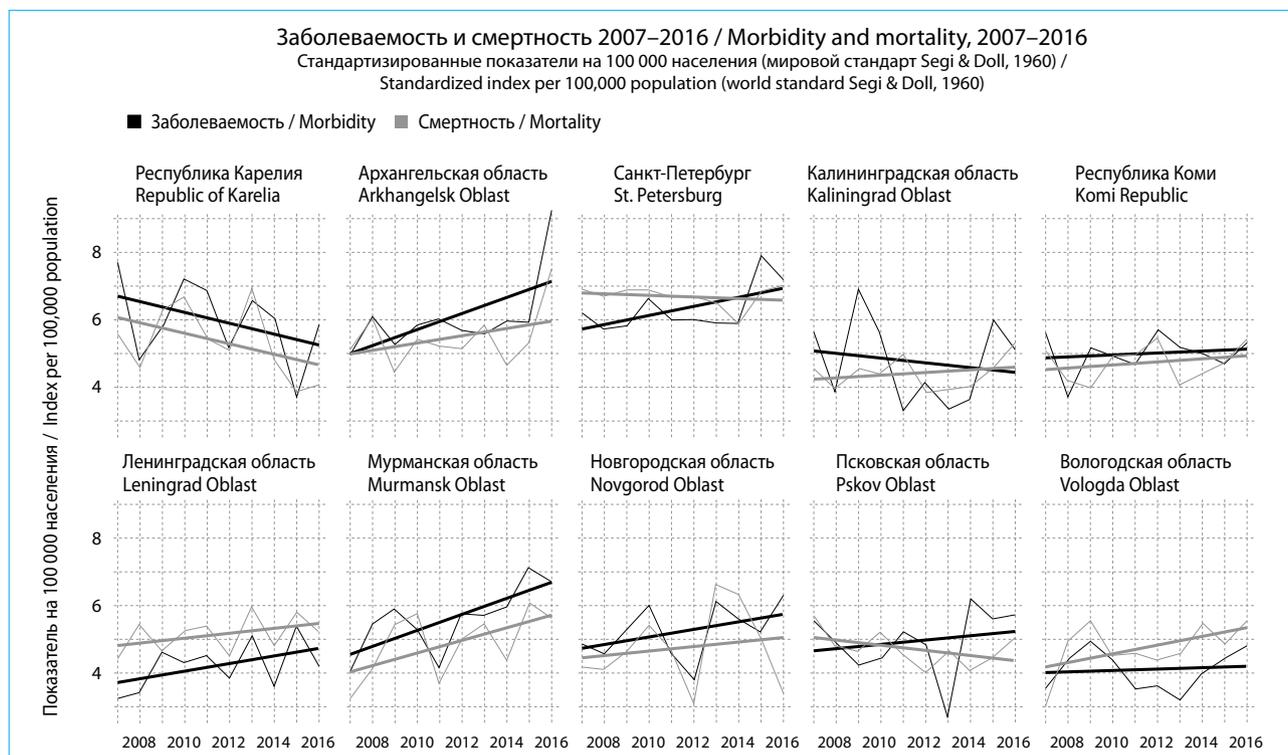


Рис. 13. Рак поджелудочной железы у женщин в СЗФО

Fig. 13. Pancreatic cancer in women in the NWFD

речисленных локализаций рака органов пищеварения, которая ярко выражена особенно за последние 5 лет, что объясняется совершенствованием в СЗФО современной на уровне самых высоких мировых стандартов научно обоснованной комплексной системы оказания помощи онкологическим больным [10–13].

Если достижения онкологов в лечении профильных больных в СЗФО, как видно из представленных данных, весьма значительны и убедительны, то проблема онкопревенции, являющаяся прерогативой гастроэнтерологов, оставляет желать лучшего. Так, в качестве иллюстрации следует привести наши наблюдения, касающиеся морфологической диагностики предраковых состояний и заболеваний желудка (рис. 14).

Анализ качества эндоскопического обследования 638 больных из различных регионов СЗФО показал, что биопсия слизистой оболочки желудка для дальнейшего гистологического исследования производится далеко не всегда даже при заключении эндоскопистов, свидетельствующих об опасной для жизни пациента перестройке ткани. Именно это весьма нередко служит причиной поздней диагностики малигнизированных язв желудка, прогрессирования кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка с ее трансформацией в дисплазию и рак.

И еще один выявленный факт несостоятельной канцеропревенции представлен на рисунке 15. Программы динамического наблюдения за больными с предраковыми заболеваниями и предраковы-

ми состояниями, сформулированные в инструктивных документах [15–17], выполняются на примере Санкт-Петербурга лишь частично и включают в свою сферу далеко не всех больных, в них нуждающихся.

И, наконец, еще один статистический пример, ярко отражающий одну из причин невозможности реализации целесообразных мероприятий онкопрофилактики в гастроэнтерологии,

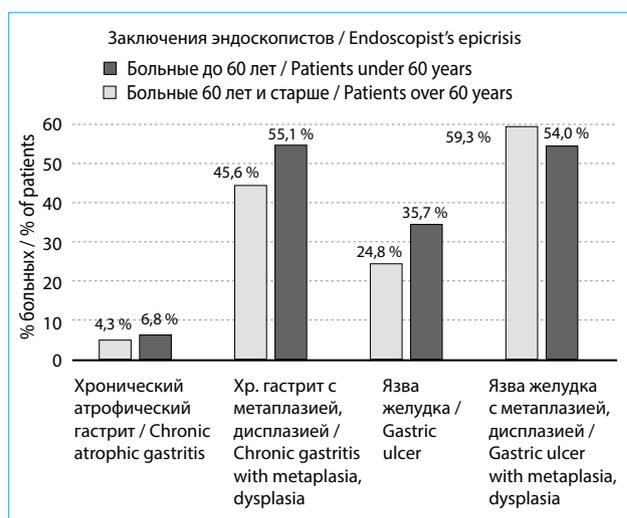


Рис. 14. Частота проведения биопсии слизистой оболочки желудка эндоскопистами в Санкт-Петербурге

Fig. 14. Referral to gastric mucosa biopsy by endoscopists in St. Petersburg

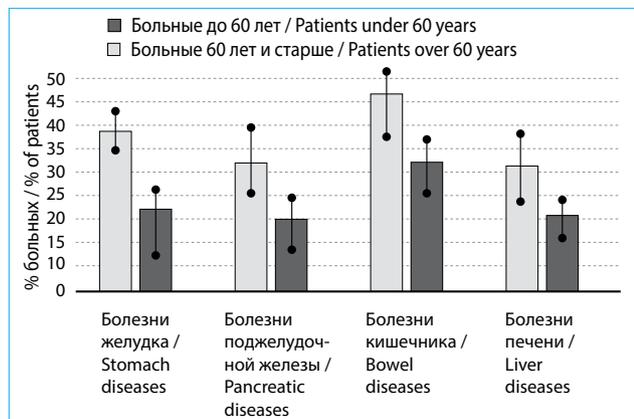


Рис. 15. Выполнение программ динамического наблюдения за больными предраковыми заболеваниями и предраковыми состояниями в Санкт-Петербурге

Fig. 15. Implementation of dynamic monitoring programmes in patients with precancerous diseases and pre-cancerous conditions in St. Petersburg

представлен на рисунке 16. Большое число терапевтов и гастроэнтерологов, обучавшихся в различные годы на кафедрах гастроэнтерологии и диетологии Лен ГИДУВа, СПбМАПО, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ, по ответам на тестовые вопросы показали низкий уровень профессиональной осведомленности в области онкопрофилактики в гастроэнтерологии.

## Выводы

Таким образом, следует сформулировать основные причины увеличения смертности от заболеваний органов пищеварения в СЗФО:

## Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):55–70 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2018;28(1):55–70 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
3. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries,

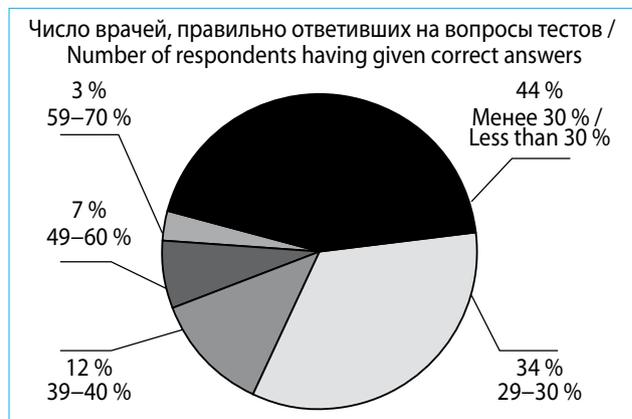


Рис. 16. Знание терапевтами основ онкопрофилактики в гастроэнтерологии

Fig. 16. Expertise of physicians concerning the basis principles of oncological prevention in gastroenterology

1. Сохранение высокой алкоголизации населения, что является причиной:
  - роста числа лиц, умерших от алкогольной болезни печени;
  - увеличения распространенности острого и хронического панкреатита алкогольного генеза.
2. Неадекватная профилактика инфекции *H. pylori* и недостаточная эффективность эрадикационной терапии.
3. Недостатки мероприятий канцеропревенции и ранней диагностики опухолей органов пищеварения.
4. Уровень знаний вопросов профилактики рака у гастроэнтерологов и терапевтов недостаточен для выполнения задач по снижению онкологической заболеваемости и смертности от опухолей органов пищеварения.

- 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386:2287–323. DOI: 10.1038/sj.bdj.2015.751
5. Poznyak V., Fleischmann A., Rekke D. et al. The World Health Organization's Global Monitoring System on Alcohol and Health. Alcohol Res. 2013;35:244–9.
6. Немцов А.В., Шельгин К.В. Потребление алкоголя в России: 1956–2012 гг. Вопросы наркологии. 2014;(5):3–12 [Nemtsov A.V., Shelygin K.V. Consumption of alcohol in Russia: 1956–2012. Journal of addictional problems. 2014;(5):3–12 (In Rus.)].
7. Торговля в России 2015. Статистический сборник. М.: Росстат, 2015. 243 с. [Trade in Russia 2015. Statistical collection. Moscow: Rosstat, 2015. 243 p. (In Rus.)].
8. Россия в цифрах. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат, 2017. 511 с. [Russia in numbers. 2017. Statistical compilation. Moscow: Rosstat, 2017. 511 p. (In Rus.)].
9. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
10. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients

- with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386–422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
11. Lordick F., Mariette C., Haustermans K. et al. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl 5):v50–v57. DOI: 10.1093/annonc/mdw329
  12. Smyth E.C., Verheij M., Allum W. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl 5):v38–v49. DOI: 10.1093/annonc/mdw350
  13. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl 5):v28–v37. DOI: 10.1093/annonc/mdw324
  14. Зайратьянц О.В., Кононов А.В. (ред.) Пищевод Баррета. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. 2016 [Zayratyants O.V., Kononov A.V. (eds) Barrett's esophagus: clinical guidelines of the Russian society of pathologists. 2016 (In Rus.)]. <http://www.patolog.ru>
  15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(4):75–95 [Ivashkin V.T.,
  - Mayev I.V., Trukhmanov A.S. 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.). DOI: 10.22416/1382-43762017-27-4-75-95
  16. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(3):54–62 [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):54–62 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
  17. Чиссов В.И., Старинский В.В., Мамонтов А.С. и др. Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации. Методические рекомендации для организаторов здравоохранения, врачей первичного звена, врачей-специалистов. М., 2009. 38 с. [Chissov V.I., Starinskii V.V., Mamontov A.S. et al. Algorithms for detecting cancer in the population of the Russian Federation. Guidelines for health care organizers, primary care physicians, medical specialists. Moscow, 2009. 38 p. (In Rus.)].

### Сведения об авторах

**Барановский Андрей Юрьевич\*** — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа России, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», председатель Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

**Беляев Алексей Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный онколог Северо-Западного федерального округа России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, президент Ассоциации онкологов Северо-Запада.

**Кондрашина Элина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: elalkon@rambler.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

### Information about the authors

**Andrey Yu. Baranovsky\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., NWFD Chief Gastroenterologist, Head, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Chairman, Saint-Petersburg Society of Gastroenterologists, Hepatologists and Dietologists. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

**Alexey M. Belyaev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., NWFD Chief Oncologist, Director, Petrov Research Institute of Oncology, Departmental Head, Oncology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, President, North-Western Oncologist Association.

**Elina A. Kondrashina** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University. Contact information: elalkon@rambler.ru; 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

Поступила: 14.11.2018 Принята после доработки: 30.11.2018 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 14.11.2018 Revised: 30.11.2018 Published: 25.02.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

В.Д. Луньков, М.В. Маевская, Е.К. Цветаева, А.Г. Мендес, М.С. Жаркова, П.Е. Ткаченко, В.Т. Ивашкин

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

Естественное течение цирроза печени (ЦП) характеризуется двумя стадиями: компенсированной и декомпенсированной. Существующие клинико-лабораторные прогностические модели, такие как шкалы Child-Pugh и MELD, не отражают иммунные нарушения, ассоциированные с циррозом печени, и их потенциальное влияние на декомпенсацию цирроза и выживаемость пациентов. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) - простой и доступный показатель, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета.

**Цель исследования:** изучить связь между уровнем ОНЛ, летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

**Материалы и методы.** В данное ретроспективное исследование включены истории болезни 36 пациентов с декомпенсированным ЦП, госпитализированных в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко Первого МГМУ им И.М. Сеченова в период с 2009 по 2017 гг. Проведен корреляционный, однофакторный и многофакторный анализ параметров, ассоциированных с летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа. Определены пороговые значения ОНЛ, ассоциированные с неблагоприятным исходом декомпенсированного ЦП.

**Результаты.** По результатам многофакторного анализа обнаружено, что уровень ОНЛ  $> 4$  ( $p < 0,001$ ) служит независимым фактором риска летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации (ОР: 1,57 [95 % ДИ 1,125–2,209];  $p = 0,008$ ). Чувствительность и специфичность порогового значения составила 100% и 79,17 %, соответственно. Значение ОНЛ  $> 4,8$  служит независимым фактором риска развития системного воспалительного ответа в течение госпитализации (ОР: 1,484 [95 % ДИ 1,103–1,997];  $p = 0,009$ ), чувствительность 100 %, специфичность 90 %.

**Выводы.** Отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода и развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации.

**Ключевые слова:** отношение нейтрофилов к лимфоцитам, цирроз печени, синдром системной воспалительной реакции, прогноз

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):47–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>

## Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis

Valeriy D. Lunkov, Marina V. Maevskaya, Ekaterina K. Tsvetaeva, Ana G. Mendez, Maria S. Zharkova, Petr E. Tkachenko, Vladimir T. Ivashkin

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

The natural history of liver cirrhosis (LC) is characterized by two stages: compensated and decompensated. Current clinical and laboratory prognostic models, such as Child-Pugh and MELD scales, do not take into account immune dysregulation, as well as its potential impact on the LC decompensation and the survival. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is simple and affordable parameter, representing the imbalance of two distinct immune pathways.

**Aim:** to evaluate relationship between NLR level, mortality and SIRS development in patients with DC.

**Materials and methods.** In this retrospective study 36 patients with DC which were hospitalized in Hepatology Department of V.H. Vasilenko clinic of propaedeutics and internal diseases, gastroenterology and hepatology, Sechenov University from January 2009 to December 2017 were enrolled. Correlation analysis, univariate and multivariable analysis were provided to find factors statistically significantly associated with lethal outcome and SIRS. The optimal cut-off levels for the NLR associated with adverse outcome were determined.

**Results.** In multivariable analysis,  $NLR > 4$  ( $p < 0,001$ ) was statistically significantly associated with lethal outcome in patients with DC during hospitalization (OR: 1.57, [95 % CI 1.125–2.209],  $p = 0.008$ ). Sensitivity and specificity of this cut-off is 100 % and 79.17 %, respectively.  $NLR > 4.8$  was associated with SIRS development during hospitalization (OR: 1.484, [95 % CI 1.103–1.997],  $p = 0.009$ ) with 100 % sensitivity and 90 % specificity.

**Conclusions.** NLR is an independent risk factor of lethal outcome and SIRS development in patients with decompensated liver cirrhosis.

**Keywords:** neutrophil to lymphocyte ratio; liver cirrhosis; systemic inflammatory response syndrome; prognosis

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., Ivashkin V.T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):47–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>

Естественное течение цирроза печени (ЦП) характеризуется двумя стадиями: компенсированной и декомпенсированной. В течение года у 5–7 % пациентов с ЦП происходит декомпенсация, которая проявляется прогрессированием портальной гипертензии и/или печеночной недостаточности [1]. Особенность пациентов с ЦП — высокая восприимчивость к бактериальным инфекциям, что связано с развитием так называемого «иммунодефицита, ассоциированного с циррозом печени», проявляющегося нарушением регуляции как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунитета [2].

Иммунодефицит, ассоциированный с ЦП, имеет две основные характеристики: нарушение реакции иммунитета в ответ на проникновение в организм патогена и развитие системного воспаления [1], что клинически реализуется через синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome — SIRS), который имеет определенные диагностические критерии [3]. Синдром системного воспалительного ответа и иммунодефицит ассоциированы с прогрессированием цирроза печени, развитием острой печеночной недостаточности на фоне хронической полиорганной недостаточности и летальным исходом [4].

Существующие клиничко-лабораторные прогностические модели, такие как Child-Pugh и MELD, не отражают иммунные нарушения, сопровождающиеся бактериальными инфекциями, и их потенциальное влияние на декомпенсацию цирроза и выживаемость таких пациентов. Простые и доступные прогностические модели оценки степени выраженности и стадии иммунной дисрегуляции были бы очень полезны в клинической практике.

Одной из таких моделей может служить отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) — простой и доступный в повседневной клинической практике параметр, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета. Ранее была изучена связь между ОНЛ и летальным исходом у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, включая

метастатическое поражение печени [5–7] была доказана прогностическая ценность ОНЛ в определении краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным ЦП и острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [8–10], изучена взаимосвязь между значением ОНЛ и краткосрочным жизненным прогнозом пациентов с сепсисом [11].

Однако для пациентов с декомпенсированным ЦП и синдромом системного воспалительного ответа не определены пороговые значения ОНЛ как независимого фактора риска летального исхода.

Это послужило основанием для настоящей исследования, целью которого было изучить связь между уровнем ОНЛ, летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации.

В соответствии с целью настоящей работы были сформулированы следующие задачи:

- определить причины летальных исходов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- определить факторы, ассоциированные с летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- определить пороговые значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам, ассоциированные с летальным исходом и системным воспалительным ответом у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- определить параметры диагностической значимости отношения нейтрофилов к лимфоцитам в прогнозировании летального исхода и синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

## Материалы и методы

Для ретроспективного исследования отобраны истории болезней 36 пациентов с декомпенсированным ЦП, находившихся на обследовании и ле-

чении в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко Первого МГМУ им И.М. Сеченова в период с 2009 по 2017 г.

В соответствии с целью настоящего исследования, в зависимости от исхода госпитализации были сформированы 2 группы пациентов с декомпенсированным ЦП: 1 (исследуемая группа) — пациенты, умершие в клинике в течение госпитализации (средняя продолжительность пребывания в клинике — 23 дня); 2 (контрольная группа) — пациенты, которые были выписаны с улучшением (средняя продолжительность пребывания в клинике — 19 дней). Диагноз цирроза печени всем пациентам был установлен на основании принятых в клинической практике критериев: признаки портальной гипертензии и печеночной недостаточности, часть пациентов имела гистологическое подтверждение диагноза ( $n = 6$ ). Стадия ЦП оценивалась согласно шкале Child-Pugh [12]: класс А — 5–6 баллов, класс В — 7–9 баллов, класс С — 10–15 баллов. Тяжесть декомпенсации оценивалась по шкале MELD [13]. Диагноз синдрома системного воспалительного ответа был установлен на основании не менее 2-х критериев из 4: температура тела  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ , ЧД  $> 20$  в мин (или  $\text{PCO}_2 < 32$  мм рт. ст.), ЧСС  $> 90$  уд в мин и уровень лейкоцитов  $> 12$  тыс./мкл или  $< 4$  тыс./мкл (или  $> 10$  % незрелых лейкоцитов) [14].

В соответствии с задачами исследования проведен сравнительный анализ пациентов двух групп по полу, возрасту, этиологии и тяжести ЦП, наличию синдрома системной воспалительной реакции, уровню нейтрофилов, лимфоцитов и отношению числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ). Проанализирован вклад вышеуказанных параметров в развитие синдрома системной воспалительной реакции и вероятность летального исхода в изучаемых группах, сделан подгрупповой анализ для пациентов класса С по Child-Pugh.

Обработка данных была произведена с использованием статистического пакета SPSS, Ver. 25.0. С целью проверки данных распределения на нормальность применен одновыборочный критерий Колмогорова — Смирнова. По результатам анализа получено ненормальное распределение данных, в связи с чем применялись непараметрические методы статистики. Результаты обработки данных представлены в виде медианы  $Me$  и межквартильного интервала (МКИ). Качественные характеристики выборки представлены в виде таблицы частот, сравнение между двумя независимыми группами по номинальным признакам проводилось методом  $\chi^2$ . Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Характеристика диагностической значимости проведена с использованием ROC-анализа с построением ROC-кривой и подсчетом площади под ней. Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с неблагоприятным

прогнозом (развитие синдрома системного воспалительного ответа, летальный исход), проведен методом логистической регрессии с пошаговым включением и/или исключением переменных.

## Результаты

### Сравнительная характеристика

Пациенты в сравниваемых группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу и этиологии ЦП (табл. 1). Медиана возраста пациентов в исследуемой группе составила 55 (44–68) лет, в группе контроля — 53 (45–64) года,  $p = 0,655$ . В исследуемой группе (летальный исход) преобладали пациенты с ЦП класса С по Child-Pugh (92 %,  $n = 11$ ), что статистически значимо отличалось от группы контроля — (92 %,  $n = 11$ ),  $p = 0,008$ . У всех пациентов исследуемой группы наблюдался синдром системного воспалительного ответа, из них у 10 (83 %) пациентов очаг инфекции был доказан согласно патологоанатомическому заключению, у 2 (17 %) пациентов очаг инфекции обнаружен не был. Среди выявленных очагов инфекции на первом месте находилась пневмония (60 %,  $n = 6$ ), на втором — мочевого инфекции (30 %,  $n = 3$ ) и на третьем — инфекция мягких тканей (10 %,  $n = 1$ ). В контрольной группе синдром системного воспалительного ответа наблюдался у 3 (12,5 %) пациентов, у 2 (8 %) из них очаг инфекции был доказан (пневмония — 1, мочевого инфекции — 1). У пациентов исследуемой группы статистически значимо были выше медианы значений лейкоцитов и нейтрофилов ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), а медиана значения лимфоцитов — ниже ( $p = 0,002$ ). Медиана ОНЛ в исследуемой группе составила 21,6 (9,3–30,6), в контрольной группе — 2,4 (1,9–3,9),  $p < 0,001$  (рис. 1).

### Факторы, ассоциированные с летальным исходом

При проведении корреляционного анализа между основными клинико-лабораторными показателями пациентов с ЦП и летальным исходом выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с ЦП класса С по Child-Pugh ( $\rho = 0,443$ ,  $p = 0,007$ ), суммой баллов по шкале MELD ( $\rho = 0,795$ ,  $p < 0,001$ ), наличием синдрома системного воспалительного ответа в целом ( $\rho = 0,837$ ,  $p < 0,001$ ) и с доказанным очагом инфекции в частности ( $\rho = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ), уровнем лейкоцитов ( $\rho = 0,522$ ,  $p = 0,001$ ), нейтрофилов ( $\rho = 0,627$ ,  $p < 0,001$ ), ОНЛ ( $\rho = 0,749$ ,  $p < 0,001$ ) и статистически значимые отрицательные корреляционные связи с циррозом печени класса В по Child-Pugh ( $\rho = -0,443$ ,  $p = 0,007$ ) и уровнем лимфоцитов ( $\rho = -0,517$ ,  $p = 0,001$ ).

Результаты однофакторного анализа показателей, статистически значимо ассоциирован-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование  
 Table 1. Comparative characteristics of patients included in the study

Показатель Indicator	Исследуемая группа Study group (n = 12)	Контрольная группа Control group (n = 24)	Значимость, p Statistical significance, p
Пол, м/ж Sex, m/f	7/5	19/5	0,188*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (44–68)	53 (45–64)	0,655**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%) - Alcohol, n (%)	7 (58,3)	12 (54,1)	0,926*
- ПСХ, n (%) - PSC, n (%)	0	1 (4,1)	0,431*
- АИГ, n (%) - AIH, n (%)	1 (8,3)	1 (4,1)	0,706*
- Криптогенный, n (%) - Cryptogenic, n (%)	2 (16,6)	1 (4,1)	0,273*
- HCV, n (%) - HBV, n (%)	1 (8,3) 1 (8,3)	5 (20,8) 0	0,242* 0,190*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	0	4 (16,6)	0,134*
- HBV + HDV, n (%) - Алкоголь + HCV, n (%) - Alcohol + HCV, n (%)	0 0	1 (4,1) 2 (8,2)	0,473* 0,303*
- Алкоголь + HBV + HDV, n (%) - Alcohol + HBV + HDV, n (%)	0	1 (4,1)	0,473*
Child-Pugh			
- B, n (%) - C, n (%)	1 (8) 11 (92)	13 (54) 11 (46)	0,008* 0,008*
MELD, Me (МКИ) MELD, Me (IQR)	30 (27–33)	14 (8–17)	<0,001**
Синдром системного воспалительного ответа (всего), n (%) Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (total), n (%)	12 (100)	3 (12,5)	<0,001*
- с доказанным очагом инфекции, n (%) - with confirmed site of infection, n (%)	10 (83)	2 (8)	<0,001*
- без доказанного очага инфекции, n (%) - without confirmed site of infection, n (%)	2 (17)	1 (4)	0,201*
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,4 (8,4–20,9)	6,2 (3,3–9,9)	0,001**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	13,05 (6,1–19,7)	3,5 (2,0–5,8)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,6 (0,4–0,87)	1,4 (0,9–2,0)	0,002**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	21,6 (9,3–30,6)	2,4 (1,9–3,9)	<0,001**

Примечание. \* – критерий  $\chi^2$ ; \*\* – критерий Манна – Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение.

Note. \* – criterion  $\chi^2$ ; \*\* – Mann – Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIH – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio.

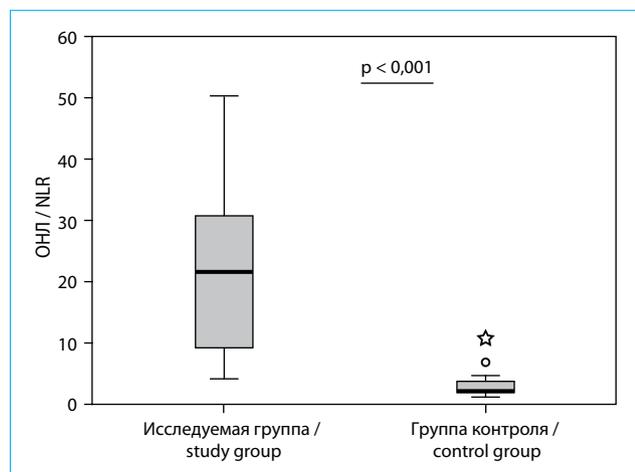


Рис. 1. Сравнительная характеристика медиан ОНЛ исследуемой группы и группы контроля.

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; ОНЛ — отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Fig. 1. Comparative characteristics of the NLR medians in the study and control groups.

The upper and lower boundaries of the columns correspond to the 75th and 25th quartile, respectively; the column length is the interquartile interval; the horizontal line in the column is the median; error bars are minimum and maximum uncertainty values; NLR — neutrophil to lymphocyte ratio.

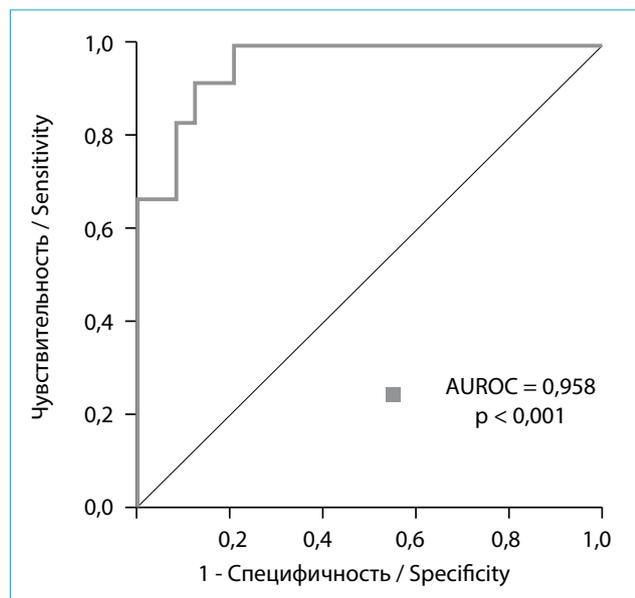


Рис. 2. ROC-кривая ОНЛ у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и летальным исходом

Fig. 2. ROC-curve of the NLR in patients with decompensated liver cirrhosis and lethal outcome

ных с летальным исходом пациентов с декомпенсированным циррозом печени, представлены в таблице 1. Согласно полученным данным, помимо класса С по шкале Child-Pugh ( $p = 0,008$ ), наличия синдрома системного воспалительного ответа ( $p < 0,001$ ) и суммы баллов по шкале MELD  $> 21$  балла ( $p < 0,001$ ), факторами, достоверно ассоциированными с летальным исходом, были уровень лейкоцитов  $> 7,6$  тыс./мкл ( $p = 0,001$ ), уровень нейтрофилов  $> 5$  тыс./мкл ( $p < 0,001$ ), лимфоцитов  $\leq 0,9$  тыс./мкл ( $p = 0,002$ ), ОНЛ  $> 4$  ( $p < 0,001$ ).

По результатам многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных было установлено, что единственным параметром, независимо ассоциированным с летальным исходом был ОНЛ (ОР: 1,57 [95 % ДИ 1,125–2,209];  $p = 0,008$ ).

Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени проводилась с помощью ROC-анализа с построением ROC-кривой и подсчетом площади под кривой (рис. 2). Значение AUROC ОНЛ составило 0,958 (95 % ДИ 0,902–1,0;  $p < 0,001$ ), таким образом, качество выбранной модели можно расценить как отличное.

В таблице 2 представлена характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Согласно полученным данным, значение ОНЛ более 4 повышает риск летального исхода (чувствительность — 100 %, специфичность — 79,17 %), значение капши Кохена указывает на хорошую согласованность между ОНЛ  $> 4$  и вероятностью летального исхода.

В связи с тем что сравниваемые группы больных статистически значимо отличались по степени декомпенсации функции печени (в исследуемой группе преобладали пациенты с циррозом печени класса С по Child-Pugh, а в контрольной группе — класса В по Child-Pugh), был проведен подгрупповой анализ летальных случаев только среди пациентов класса С по Child-Pugh. Таким образом, в подгрупповой анализ вошло 11 пациентов из исследуемой группы и 11 пациентов группы контроля. Исходные характеристики представлены в таблице 3.

По результатам проведенного сравнительного анализа двух подгрупп пациентов класса С по Child-Pugh выявлено, что у пациентов исследуемой группы статистически значимо больше сумма баллов по шкале MELD ( $p < 0,001$ ), выше уровень нейтрофилов ( $p = 0,013$ ), ниже уровень лимфоцитов ( $p = 0,004$ ) и выше ОНЛ ( $p < 0,001$ ). У всех пациентов с летальным исходом отмечалось развитие системного воспалительного ответа, при этом у 18 % очаг инфекции не удалось определить ни прижизненно, ни по результатам патологоанатомического исследования.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что статистически значимыми факторами,

**Таблица 2.** Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

**Table 2.** Characteristics of the diagnostic significance of the NLR in predicting lethal outcomes in patients with decompensated liver cirrhosis

Порог отсечения Cut-off threshold	Se, % (95 % ДИ) Se, % (95% CI)	Sp, % (95 % ДИ) Sp, % (95% CI)	PPV, % (95 % ДИ) PPV, % (95% CI)	NPV, % (95 % ДИ) NPV, % (95% CI)	LR <sup>+</sup> , % (95 % ДИ) LR <sup>+</sup> , % (95% CI)	LR <sup>-</sup> , % (95 % ДИ) LR <sup>-</sup> , % (95% CI)	Каппа Кохена Cohen's kappa
4,033	100 (73,5– 100,0)	79,17 (57,8–92,9)	70,6 (52,4–84,0)	100	4 (2,2–10,5)	0	0,717

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – прогностическая ценность положительного результата теста, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста, LR<sup>+</sup> – отношение правдоподобия для положительного результата теста, LR<sup>-</sup> – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста.

Note. Se – sensitivity, Sp – specificity, PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, LR<sup>+</sup> – likelihood ratio for a positive test result, LR<sup>-</sup> – likelihood ratio for a negative test result.

положительно коррелирующими с летальным исходом, были уровень нейтрофилов ( $\rho = 0,545$ ,  $p = 0,009$ ), ОНЛ ( $\rho = 0,781$ ,  $p < 0,001$ ), наличие синдрома системного воспалительного ответа ( $\rho = 0,913$ ,  $p < 0,001$ ), в том числе – с доказанным очагом инфекции ( $\rho = 0,730$ ,  $p < 0,001$ ), и сумма баллов по шкале MELD ( $\rho = 0,826$ ,  $p < 0,001$ ), отрицательная корреляционная связь наблюдалась с уровнем лимфоцитов ( $\rho = -0,633$ ,  $p = 0,002$ ).

При проведении многофакторного регрессионного анализа параметров, ассоциированных с летальным исходом, установлено, что единственным лабораторным параметром, независимо ассоциированным с развитием летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП класса С по Child-Pugh, было ОНЛ (ОР: 1,58 [95 % ДИ 1,048–2,402];  $p = 0,029$ ).

Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода у данной подгруппы больных представлена в таблице 4. Согласно полученным результатам, у пациентов класса С по Child-Pugh значение ОНЛ  $>3,7$  ассоциировано с повышенным риском летального исхода. Значение AUROC для ОНЛ составило 0,950 (95 % ДИ 0,765–0,998;  $p < 0,001$ ), что говорит об отличном качестве выбранной модели (рис. 3), а значение каппы Кохена 0,818 – об очень хорошей согласованности выбранной модели.

#### Факторы, ассоциированные с развитием синдрома системного воспалительного ответа

При проведении корреляционного анализа показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с женским полом ( $\rho = 0,356$ ,  $p = 0,033$ ), суммой баллов по шкале MELD ( $\rho = 0,692$ ,  $p < 0,001$ ), уровнем лейкоцитов ( $\rho = 0,556$ ,  $p < 0,001$ ), нейтрофилов ( $\rho = 0,635$ ,  $p < 0,001$ ) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам ( $\rho = 0,654$ ,  $p < 0,001$ ) и отрицательная корреляционная связь с уровнем лимфоцитов ( $\rho = -0,351$ ,  $p = 0,036$ ).

Результаты однофакторного анализа показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, представлены в таблице 5. Это – женский пол ( $p = 0,032$ ), ЦП класса С по Child-Pugh ( $p = 0,049$ ), сумма баллов по шкале MELD  $>18$  ( $p < 0,001$ ), уровень лейкоцитов  $>7,6$  тыс./мкл ( $p = 0,001$ ), нейтрофилов  $>5$  тыс./мкл ( $p < 0,001$ ), лимфоцитов  $\leq 0,9$  тыс./мкл ( $p = 0,038$ ) и ОНЛ  $>4,8$  ( $p < 0,001$ ). Сравнение медиан значений отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и без него представлено на рисунке 4.

Многофакторный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных показал, что единственным параметром, независимо ассоциированным с синдромом системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным ЦП, было ОНЛ (ОР: 1,484 [95 % ДИ 1,103–1,997];

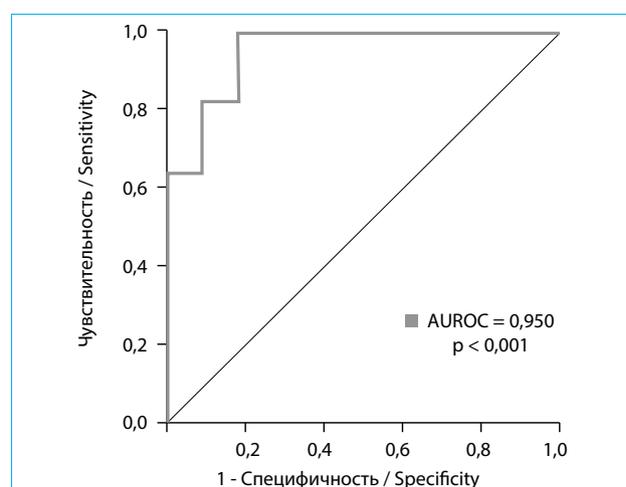


Рис. 3. ROC-кривая ОНЛ у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса С по Child-Pugh и летальным исходом

Fig. 3. ROC-curve of the NLR in patients with class C liver cirrhosis according to Child-Pugh and lethal outcome

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов, класса С по Child-Pugh  
Table 3. Comparative characteristics of C class patients according to the Child-Pugh score

Показатель Indicator	Исследуемая группа Study group (n = 11)	Контрольная группа Control group (n = 11)	Значимость, p Statistical significance, p
Пол, м/ж Sex, m/f	6/5	9/2	0,170*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (41-70)	56 (48-64)	0,948**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%)	6 (54,5)	6 (54,5)	0,665*
- Алкоголь, n (%)			
- ПСХ, n (%)	0	1 (9)	0,306*
- PSC, n (%)			
- АИГ, n (%)	1 (9)	0	0,306*
- АИГ, n (%)			
- Криптогенный, n (%)	2 (18)	1 (9)	0,534*
- Cryptogenic, n (%)			
- HCV, n (%)	1 (9)	2 (18)	0,476*
- HBV, n (%)	1 (9)	0	0,329*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	0	1 (9)	0,306*
- Алкоголь + HBV + HDV, n (%)	0	1 (9)	0,306*
- Alcohol +HBV+HDV, n (%)			
MELD, Ме (МКИ) MELD, Me (IQR)	30 (27-32)	16 (12-19)	<0,001**
Синдром системного воспалительного ответа (всего), n (%) Systemic Inflammatory Response Syndrome (total), n (%)	11 (100)	1 (9)	<0,001*
- с доказанным очагом инфекции, n (%) - with confirmed site of infection, n (%)	9 (82)	1 (9)	0,001*
- без доказанного очага инфекции, n (%) - without confirmed site of infection, n (%)	2 (18)	0	0,138*
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,3 (8,1-21,4)	7,6 (5,3-10,9)	0,082**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	12,9 (5,7-20,1)	5,0 (3,3-6,9)	0,013**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,6 (0,4-0,9)	1,4 (1,4-2,9)	0,004**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	21,3 (9,1-30,7)	2,3 (2,2-3,7)	<0,001**

Примечание. \* – критерий  $\chi^2$ ; \*\* – критерий Манна – Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение, ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Note. \* – criterion  $\chi^2$ ; \*\* – Mann – Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range ; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIG – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio.

$p = 0,009$ ). Характеристика диагностической значимости ОНЛ у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа представлена в таблице 6. Согласно полученным данным, значение ОНЛ  $>4,8$  обладает 100 % чувствительностью и 90 % специфичностью. Значение кашпы Кохена

0,664 свидетельствует о хорошей согласованности выбранной модели. По результатам проведенного ROC-анализа, значение AUROC отношения нейтрофилов к лимфоцитам составило 0,883 (95 % ДИ 0,731–0,965;  $p < 0,001$ ), что говорит об очень хорошем качестве выбранной модели (рис. 5).

**Таблица 4.** Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода у пациентов класса С по Child-Pugh

**Table 4.** Characteristics of the diagnostic significance of the NLR in predicting lethal outcomes in patients with class C liver cirrhosis according to the Child-Pugh score

Порог отсечения Cut-off threshold	Se, % (95 % ДИ) Se, % (95% CI)	Sp, % (95 % ДИ) Sp, % (95% CI)	PPV, % (95 % ДИ) PPV, % (95% CI)	NPV, % (95 % ДИ) NPV, % (95% CI)	LR <sup>+</sup> , % (95 % ДИ) LR <sup>+</sup> , % (95% CI)	LR <sup>-</sup> , % (95 % ДИ) LR <sup>-</sup> , % (95% CI)	Каппа Кохена Cohen's kappa
3,702	100,0 (71,5– 100,0)	81,82 (48,2– 97,7)	84,6 (61,1– 95,1)	100,0	5,5 (1,6–19,3)	0,0	0,818

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – прогностическая ценность положительного результата теста, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста, LR<sup>+</sup> – отношение правдоподобия для положительного результата теста, LR<sup>-</sup> – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста.

Note. Se – sensitivity, Sp – specificity, PPV – positive predictive value, NPV – predictive value of a negative test result, LR<sup>+</sup> – likelihood ratio for a positive test result, LR<sup>-</sup> – likelihood ratio for a negative test result.

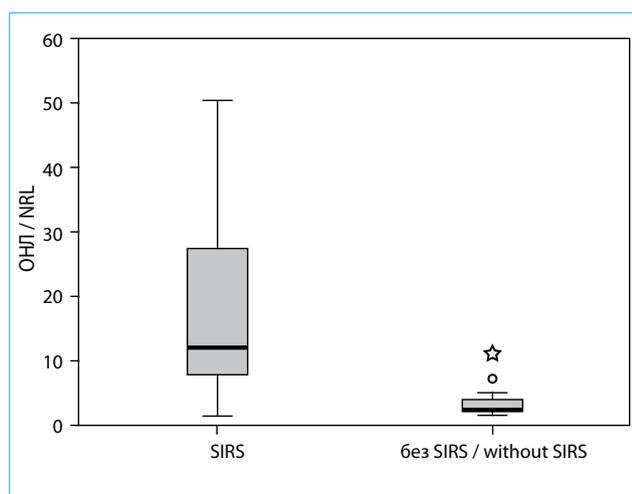


Рис. 4. Сравнительная характеристика медиан ОНЛ у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и без него.

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; ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, SIRS – синдром системного воспалительного ответа.

Figure 4. Comparative characteristics of median NLR in patients with and without SIRS.

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

При проведении корреляционного анализа показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, выявлена положительная корреляционная связь с женским полом ( $p = 0,045$ ), суммой баллов по шкале MELD ( $p = 0,793$ ,  $p < 0,001$ ), уровнем лейкоцитов ( $p =$

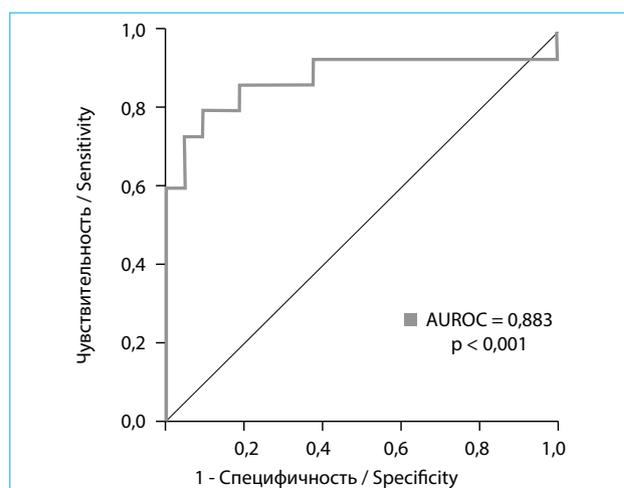


Рис. 5. ROC-кривая отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа

Fig. 5. ROC-curve of the NLR in patients with SIRS

0,532,  $p = 0,011$ ), нейтрофилов ( $p = 0,698$ ,  $p < 0,001$ ) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам ( $p = 0,835$ ,  $p < 0,001$ ) и отрицательная корреляционная связь с уровнем лимфоцитов ( $p = -0,542$ ,  $p = 0,009$ ).

При проведении однофакторного анализа выявлена статистически значимая связь между женским полом ( $p = 0,045$ ), суммой баллов по шкале MELD ( $p < 0,001$ ), уровнем лейкоцитов  $>12,1$  тыс./мкл ( $p = 0,014$ ), нейтрофилов  $>6,6$  тыс./мкл ( $p = 0,001$ ), лимфоцитов  $\leq 1,3$  тыс./мкл ( $p = 0,013$ ), ОНЛ  $>3,7$  ( $p < 0,001$ ) и синдромом системного воспалительного ответа (табл. 7).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh выявлено, что единственным лабораторным показателем, независимо ассоциированным с синдромом системного воспалительного ответа, является ОНЛ (ОР: 2,437 [95 % ДИ 1,089–5,453];  $p = 0,030$ ).

Таблица 5. Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Table 5. Univariate analysis of indicators associated with the development of SIRS in patients with decompensated cirrhosis

Показатель Indicator	Синдром системного воспалительного ответа Systemic Inflammatory Response Syndrome		Значимость, p Statistical significance, p
	есть present (n = 15)	нет not present (n = 21)	
Пол, м/ж Sex, m/f	8/7	18/3	0,032*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (41–60)	52 (45–64)	0,860**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%) - Alcohol, n (%)	9 (60)	10 (47,6)	0,618*
- ПСХ, n (%) - PSC, n (%)	0	1 (4,7)	0,370*
- АИГ, n (%) - AIH, n (%)	1 (6,6)	1 (4,7)	0,854*
- Криптогенный, n (%) - Cryptogenic, n (%)	2 (13,3)	1 (4,7)	0,401*
- HCV, n (%) - HBV, n (%)	1 (6,6) 1 (6,6)	5 (23,8) 0	0,138* 0,249*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	1 (6,6)	3 (14,2)	0,473*
- HBV + HDV, n (%) - Алкоголь + HCV, n (%) - Alcohol + HCV, n (%) - Алкоголь+HBV+HDV, n (%) - Alcohol +HBV+HDV, n (%)	0 1 (6,6) 0	1 (4,7) 1 (4,7) 1 (4,7)	0,391* 0,806* 0,391*
Child-Pugh			
- B, n (%) - C, n (%)	3 (20) 12 (80)	11 (52,3) 10 (47,6)	0,049* 0,049*
MELD, Me (МКИ) MELD, Me (IQR)	29 (23–32)	14 (8,5–17)	<0,001**
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,3 (8,1–21,4)	6,2 (3,3–8,6)	0,001**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	12,9 (5,7–20,1)	3,4 (2,0–5,1)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,7 (0,4–1,3)	1,4 (0,8–1,7)	0,038**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	11,8 (6,6–30,4)	2,3 (2,0–3,8)	<0,001**

Примечание. \* – критерий  $\chi^2$ ; \*\* – критерий Манна–Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение, ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Note. \* – criterion  $\chi^2$ ; \*\* – Mann – Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIH – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – Neutrophil to lymphocyte ratio.

**Таблица 6.** Характеристика диагностической значимости ОНЛ у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа

**Таблица 6.** Characteristics of the diagnostic significance of NLR in predicting lethal outcomes in patients with SIRS

Порог отсечения Cut-off threshold	Se, % (95 % ДИ) Se, % (95% CI)	Sp, % (95 % ДИ) Sp, % (95% CI)	PPV, % (95 % ДИ) PPV, % (95% CI)	NPV, % (95 % ДИ) NPV, % (95% CI)	LR <sup>+</sup> , % (95 % ДИ) LR <sup>+</sup> , % (95% CI)	LR <sup>-</sup> , % (95 % ДИ) LR <sup>-</sup> , % (95% CI)	Каппа Кохена Cohen's kappa
4,869	100,0 (73,5–100,0)	90,0 (55,5–99,7)	92,3 (65,1–98,7)	100,0	10,0 (1,6–64,2)	0,0	0,664

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – прогностическая ценность положительного результата теста, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста, LR<sup>+</sup> – отношение правдоподобия для положительного результата теста, LR<sup>-</sup> – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста.

Note. Se – sensitivity, Sp – specificity, PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, LR<sup>+</sup> – likelihood ratio for a positive test result, LR<sup>-</sup> – likelihood ratio for a negative test result.

Согласно полученным данным по характеристике диагностической значимости ОНЛ у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh синдромом системного воспалительного ответа, значение ОНЛ > 3,7 обладает 100 % чувствительностью и 90 % специфичностью. Значение каппы Кохена 0,908 свидетельствует об очень хорошей согласованности выбранной модели. По результатам проведенного ROC-анализа, значение AUROC отношения нейтрофилов к лимфоцитам составило 0,883 (95 % ДИ 0,816–1,0; p < 0,001), что говорит об очень хорошем качестве выбранной модели (рис. 6).

## Обсуждение результатов

По результатам проведенного исследования выявлено, что основной причиной развития и декомпенсации цирроза печени служит злоупотребление алкоголем. Полученные данные согласуются с общемировой статистикой, согласно которой именно злоупотребление алкоголем является ведущим фактором риска формирования цирроза печени и фактором декомпенсации функции печени [15, 16]. При этом при сравнении двух групп пациентов по этиологическому фактору статистически значимых отличий, в том числе и по алкогольной этиологии, обнаружено не было. Ожидаемые отличия были получены при сравнении пациентов по степени и тяжести декомпенсации цирроза печени. В исследуемой группе преобладали пациенты класса С по Child-Pugh с медианой значений по шкале MELD 30 (27–33) баллов, что соответствует крайне тяжелому течению заболевания.

В соответствии с целью настоящей работы мы изучили возможность использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора летального исхода и развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным ЦП. Ранее, в исследовании L. Lin et al., было показано, что повышение ОНЛ служит независи-

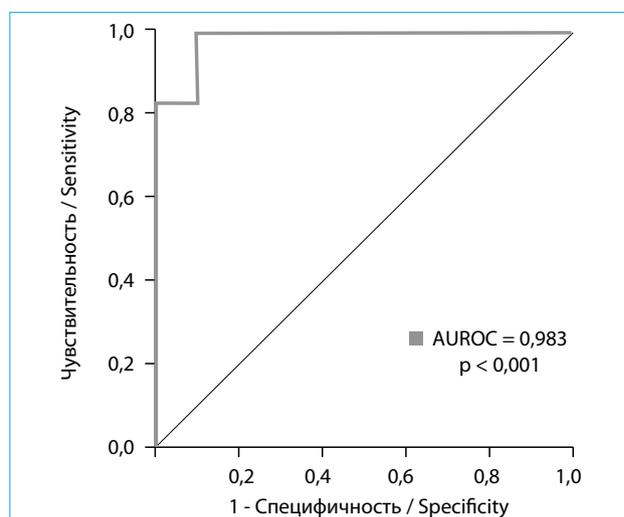


Рис. 6. ROC-кривая ОНЛ у пациентов с декомпенсированным циррозом класса С по Child-Pugh и синдромом системного воспалительного ответа

Fig. 6. ROC-curve of the NLR in patients with decompensated class C liver cirrhosis according to the Child-Pugh score and SIRS

мым фактором риска летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП в течение 30 дней, при этом получены данные о положительной корреляции между значением ОНЛ и уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 [8]. В работе Zhang et al. изучалась роль отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени вирусной HBV-этиологии [17]. В данной работе было показано, что высокий уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам на момент поступления в стационар служит дополнительным независимым фактором риска летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени HBV-этиологии наряду со шкалой MELD. Исследователи разделили всех пациентов на три группы

**Таблица 7.** Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса С по Child-Pugh

**Table 7.** Univariate analysis of indicators associated with the development of SIRS in patients with decompensated class C liver cirrhosis according to the Child-Pugh score

Показатель Indicator	Синдром системного воспалительного ответа Systemic Inflammatory Response Syndrome		Значимость, p Statistical significance, p
	есть present (n = 15)	нет not present (n = 21)	
Пол, м/ж Sex, m/f	8/7	18/3	0,032*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (41–60)	52 (45–64)	0,860**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%) - Alcohol, n (%)	9 (60)	10 (47,6)	0,618*
- ПСХ, n (%) - PSC, n (%)	0	1 (4,7)	0,370*
- АИГ, n (%) - AIH, n (%)	1 (6,6)	1 (4,7)	0,854*
- Криптогенный, n (%) - Cryptogenic, n (%)	2 (13,3)	1 (4,7)	0,401*
- HCV, n (%) - HBV, n (%)	1 (6,6) 1 (6,6)	5 (23,8) 0	0,138* 0,249*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	1 (6,6)	3 (14,2)	0,473*
- HBV + HDV, n (%) - Alcohol + HCV, n (%)	0 1 (6,6)	1 (4,7) 1 (4,7)	0,391* 0,806*
- Алкоголь+HBV+HDV, n (%) - Alcohol +HBV+HDV, n (%)	0	1 (4,7)	0,391*
Child-Pugh			
- B, n (%) - C, n (%)	3 (20) 12 (80)	11 (52,3) 10 (47,6)	0,049* 0,049*
MELD, Me (МКИ) MELD, Me (IQR)	29 (23–32)	14 (8,5–17)	<0,001**
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,3 (8,1–21,4)	6,2 (3,3–8,6)	0,001**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	12,9 (5,7–20,1)	3,4 (2,0–5,1)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,7 (0,4–1,3)	1,4 (0,8–1,7)	0,038**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	11,8 (6,6–30,4)	2,3 (2,0–3,8)	<0,001**

Примечание. \* – критерий  $\chi^2$ ; \*\* – критерий Манна–Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение, ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Note. \* – criterion  $\chi^2$ ; \*\* – Mann–Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIH – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio.

в соответствии со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам: группа А —  $\leq 2,0$ ; группа В — 2–5; группа С —  $\geq 5$ . Согласно выбранному разделению получены разные показатели летального исхода в течение месяца: 4,9, 10,7, 22,6 % соответственно. В работе L. Chen et al. показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода у пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [10]. Ограничение этих исследований в том, что выбранные диапазоны значений ОНЛ основаны, по всей вероятности, на работе Halazun et al., в которой продемонстрировано, что уровень ОНЛ  $\geq 5$  является независимым фактором риска летального исхода у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печень [18].

Так же как и в представленных исследованиях, мы получили положительные корреляционные связи между летальным исходом и суммой баллов по шкале MELD, уровнем нейтрофилов, ОНЛ и отрицательную корреляционную связь с уровнем лимфоцитов, что доказывает киническую обоснованность применения данных показателей в определении краткосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

В отличие от предыдущих авторов мы рассчитали порог значения ОНЛ  $>4$  ( $p < 0,001$ ), который служит независимым фактором риска летального исхода (ОР: 1,57 [95 % ДИ 1,125–2,209];  $p = 0,008$ ) при декомпенсированном ЦП. Полученное пороговое значение обладает высокой чувствительностью и специфичностью в прогнозировании летального исхода в течение текущей госпитализации (средняя продолжительность госпитализации в исследуемой группе 9 дней): 100 и 79 % соответственно. Таким образом, каждое последующее увеличение ОНЛ на 1 повышает риск летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В и С на 57 %.

Поскольку в нашем исследовании сравниваемые группы отличались по степени декомпенсации согласно шкале Child-Pugh, был проведен подгрупповой анализ летальных исходов только среди пациентов класса С по Child-Pugh. В результате анализа выявлено, что в группе пациентов, госпитализация которых закончилась летальным исходом, статистически значимо были выше уровень нейтрофилов, значение ОНЛ, сумма баллов по шкале MELD и ниже уровень лимфоцитов. Пороговое значение ОНЛ, статистически значимо ассоциированное с летальным исходом в течение госпитализации, составило 3,7.

Диагностическая ценность ОНЛ в прогнозировании летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП класса С по Child-Pugh характеризуется высокой чувствительностью (100 %) и специфичностью (81,8 %). ОНЛ служит независимым фактором риска летального исхода в данной группе пациентов (ОР: 1,58 [95 % ДИ 1,048–2,402];  $p = 0,029$ ). Это означает, что каждое последующее увеличение ОНЛ на 1 у пациентов

класса С по Child-Pugh повышает риск летального исхода на 58 %. При этом, сравнивая отношения шансов летального исхода между пациентами класса С по Child-Pugh с отношением шансов в общей группе пациентов с декомпенсированным циррозом печени (включая класс В по Child-Pugh), мы получили близкие величины.

Повышение абсолютного числа нейтрофилов и снижение абсолютного числа лимфоцитов и, соответственно, повышение ОНЛ можно объяснить следующими причинами: у всех пациентов исследуемой группы наблюдался синдром системного воспалительного ответа, у большинства из них (83 %) очаг инфекции был выявлен и доказан при патологоанатомическом исследовании. Как правило, очаг инфекции у пациентов с декомпенсированным циррозом печени имеет бактериальную природу, а ведущими источниками инфекции служат дыхательные пути, мочеполовой тракт и бактериальная транслокация из кишечника [19]. Это характеризуется увеличением уровня нейтрофилов в крови, что является отражением провоспалительной фазы системного воспалительного ответа [3]. Вследствие ассоциированного с ЦП иммунодефицита происходит снижение числа лимфоцитов, что, как полагают, связано с атрофией тимуса, секвестрацией селезенки, снижением периферической пролиферации лимфоцитов и бактериальной транслокацией [20]. Кроме того, как правило, у всех пациентов с терминальной стадией заболевания печени наблюдаются признаки трофологической недостаточности с лимфопенией как одним из критериев этого состояния.

В 17 % случаев в исследуемой группе синдром системного воспалительного ответа был «стерильным», т.е. источник инфекции не был обнаружен ни прижизненно, ни при патологоанатомическом исследовании. По всей вероятности, у данной группы больных имеет место так называемое «стерильное воспаление», обусловленное прогрессирующим повреждением паренхимы печени с образованием молекулярных структур, ассоциированных с повреждением гепатоцитов — DAMPs (damage-associated molecular patterns) [3]. Кроме того, у пациентов с декомпенсированным циррозом печени значительный вклад в развитие системного воспаления вносит синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки, что приводит к бактериальной транслокации патоген-ассоциированных молекул (PAMPs — pathogen-associated molecular patterns) — липополисахаридов, протеогликанов, ДНК и т. п. в региональные лимфатические узлы и портальный кровоток [2, 20–24]. В ответ на это происходит активация лейкоцитов, продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, 17, 18, ИФ- $\gamma$  и др.) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ТФР- $\beta$  и др.) [2, 4, 20, 23, 25]. По мере прогрессирования ЦП происходит функциональ-

ное истощение иннатного и адаптивного звеньев иммунитета с развитием иммунной толерантности к эндотоксинам, что приводит к формированию иммунодефицита, характеризующегося повышением уровня противовоспалительных цитокинов и снижением функциональной активности лейкоцитов [20, 26–28].

Согласно результатам нашего исследования, наличие синдрома системного воспалительного ответа положительно коррелировало с развитием летального исхода у пациентов с ЦП в течение текущей госпитализации ( $\rho = 0,837$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные данные находят подтверждение и в других работах [29, 30].

При проведении анализа факторов, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, мы получили результаты, которые подтверждают, что изменение отношения нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска развития системного воспаления (ОР: 1,484 [95 % ДИ 1,103–1,997];  $p = 0,009$ ) с пороговым значением 4,8. Выбранная модель обладает высокой чувствительностью (100 %) и специфичностью (90 %).

Таким образом, можно сделать вывод, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит хорошим индикатором системного воспаления и фактором риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

По результатам подгруппового многофакторного анализа у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh, отношение нейтрофилов к лимфоцитам более 3,7 служит независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа (ОР: 2,437 [95 % ДИ 1,089–5,453];  $p = 0,030$ ). Таким образом, мы видим, что ОР подгруппового анализа значительно отличается от ОР для всей группы (Child-Pugh B+C), что свидетельствует о том, что пациенты с ЦП класса С по Child-Pugh имеют более высокий риск развития системного воспалительного ответа.

## Литература / References

1. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.
2. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol.* 2013;60(6):1310–24.
3. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015;7(16):1974–81.
4. Jalan R., Gines P., Olson J.C., Mookerjee R.P., Moreau R., Garcia-Tsao G. et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336–48.
5. Bhat T., Teli S., Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2013;11(1):55–9.
6. Absenger G., Szkandera J., Pichler M. et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in

Полученные данные находят подтверждение и в других работах на эту тему. Например, прогностическая роль ОНЛ у терминальных пациентов с сепсисом. В проспективном исследовании Akilli et al. показано, что ОНЛ служит независимым фактором риска полиорганной недостаточности, сепсиса и летального исхода у пациентов, поступивших в интенсивную терапию с различными терминальными состояниями [31]. В работе S.Y. Hwang et al. доказано, что у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, поступивших в отделение интенсивной терапии с персистирующе высоким и персистирующе низким уровнем ОНЛ, риск летального исхода в течение 28 дней выше, чем у пациентов с динамически изменяющимся значением ОНЛ [11].

В нашем исследовании доказана роль ОНЛ как индикатора синдрома системного воспалительного ответа, ассоциированного с летальным исходом в течение текущей госпитализации у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Ограничения выполненного исследования: ретроспективный дизайн, небольшой объем выборки, отсутствие сравнительного анализа прогностической значимости ОНЛ с другими лабораторными маркерами синдрома системного воспалительного ответа.

Необходимо дальнейшее изучение отношения нейтрофилов к лимфоцитам как удобного, доступного в клинической практике, не требующего дополнительных экономических затрат прогностического маркера неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

## Заключение

Высокие значения уровня отношения нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода и развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации.

stage II and III colon cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2013;109(2):395–400.

7. Reddan D.N, Klassen P.S, Szczech L.A. et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18(6):1167–73.
8. Lin L., Yang F., Wang Y. et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol.* 2018;56(3):58–64.
9. Cai Y.J., Dong J.J., Dong J.Z. et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(11):1413–26.
10. Chen L., Lou Y., Chen Y., Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *International Journal of Clinical Practice.* 2014;68(8):1034–40.

11. Hwang S.Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(2):234–9.
12. *Ивашкин В.Т. (ред.)* Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО «Издательство «М-Вести», 2005. 536 с. [*Ivashkin V.T. (ed.)* Diseases of the liver and biliary tract: A guide for physicians. 2nd ed. Moscow: Publ. House “M-Vesti”, 2005. 536 p. (In Rus.)].
13. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. (ред.)* Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. М.: Литтерра, 2011. 59 с. [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Fedosyina E.A. (eds)* Treatment of complications of liver cirrhosis: Guidelines for physicians. Moscow: Litterra, 2011. 59 p. (In Rus.)].
14. *Wong F., Bernardi M., Balk R., Christman B., Moreau R., Garcia-Tsao G. et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54(5):718–25.
15. *Rehm J.* Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2013;59(1):160–8.
16. *Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with AD of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–37.
17. *Zhang H., Sun Q., Mao W., Fan J., Ye B.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016(5):1–5.
18. *Halazun K.J., Aldoori A., Malik H.Z. et al.* Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(1):55–60.
19. *Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L, et al.* Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223–9.
20. *Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M.* Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385–96.
21. *Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2012;22(5):56–63 [*Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2012;22(5):56–63 (In Rus.)].
22. *Arroyo V., Garcia-Martinez R., Salvatella X.* Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(2):396–407.
23. *Bruns T., Zimmermann H.W., Stallmach A.* Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542–54.
24. *Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.* Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(4):52–61 [*Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T.* The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):52–61 (In Rus.)].
25. *Attar B.M., Moore C.M., George M., Ion-Nedelcu N., Turbay R., Zachariah A. et al.* Procalcitonin, and cytokines document a dynamic inflammatory state in non-infected cirrhotic patients with ascites. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2374–82.
26. *Sipeki N., Antal-Szalmas P., Lakatos P.L., Papp M.* Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2564–77.
27. *Tiegs G., Lohse A.W.* Immune tolerance: what is unique about the liver. *J Autoimmun*. 2010;34(1):1–6.
28. *Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., Timmer-Stranghöner A., Vidacek D., Siewert E. et al.* Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol*. 2005;42(2):195–201.
29. *Abdel-Khalek E.E., El-Fakhry A., Helaly M., Hamed M., Elbaz O., Arab J.* Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol*. 2011;12(4):173–7.
30. *Behroozian R., Bayazidchi M., Rasooli J.* Systemic Inflammatory Response Syndrome and MELD Score in Hospital Outcome of Patients with Liver Cirrhosis. *Middle East J Dig Dis*. 2012;4(3):168–72.
31. *Akilli N.B., Yortanli M., Mutlu H., Gunaydin Y.K., Koylu R., Akca H.S. et al.* Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1476–80.

### Сведения об авторах

**Лунков Валерий Дмитриевич\*** — младший научный сотрудник Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vdlunkov@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Цветашева Екатерина Кирилловна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vrachishka89@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

### Information about the authors

**Valeriy D. Lunkov\*** — Junior Researcher, Center for Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: vdlunkov@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

**Marina V. Maevskaya** — 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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Ekaterina K. Tsvetaeva** — Postgraduate Student, Department of Internal Medicine Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: vrachishka89@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Мендес Ана Гонзалес** — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anaglezmendez@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 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 университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

**Ткаченко Петр Евгеньевич** — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.ptk@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

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

**Ana Gonzalez Mendez** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: anaglezmendez@gmail.com; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Petr E. Tkachenko** — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Hepatology, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dr.ptk@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal Gastroenterologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Поступила: 09.09.2018 Принята после доработки: 29.10.2018 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 09.09.2018 Revised: 29.10.2018 Published: 25.02.2019



# Роль эндоскопии в лечении билиарных осложнений после ортотопической трансплантации печени

А.В. Куренков, Ю.С. Тетерин, О.Д. Олисов, П.А. Ярцев, М.С. Новрузбеков, К.М. Магомедов

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

**Цель:** улучшить результаты лечения пациентов с анастомотическими билиарными стриктурами желчных протоков после ортотопической трансплантации печени.

**Материалы и методы.** В основу данного исследования легли результаты эндоскопического лечения 36 больных с билиарными осложнениями после ортотопической трансплантации печени, возникшие в период с декабря 2001 по декабрь 2017 года в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Программа эндоскопического лечения включала диагностическую ЭРХГ, эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ), билиодуоденальное стентирование, назобилиарное дренирование, баллонную дилатацию.

**Результаты.** На фоне проводимого этапного эндоскопического лечения стойкая ремиссия анастомотических билиарных стриктур (АБС) была достигнута у 17 (53,1 %) пациентов, из них 4 (12,5 %) — с успешно разрешенной несостоятельностью билиобилиарного анастомоза (ББА). Средние показатели продолжительности эндоскопического лечения составили  $12 \pm 1,9$  месяца. Количество выполняемых каждому пациенту ЭРХГ варьировало от 1 до 12 и в среднем составляло 3. У большинства пациентов (75 %), получивших один и более курс эндоскопического лечения, удалось добиться успешной коррекции анастомотических стриктур с отсутствием рецидива в течение 2–5 лет.

**Выводы.** Этапное эндоскопическое лечение является высокоэффективным в группе больных с анастомотическими билиарными стриктурами и несостоятельностью билиобилиарных анастомозов, возникших после ортотопической трансплантации печени, и позволяет достигать хороших отдаленных результатов малоинвазивным методом.

**Ключевые слова:** ортотопическая трансплантация печени, билиарные осложнения, анастомотическая стриктура, несостоятельность билиарных анастомозов, билиодуоденальное стентирование, эндоскопическая ретроградная холангиография

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Куренков А.В., Тетерин Ю.С., Олисов О.Д., Ярцев П.А., Новрузбеков М.С., Магомедов К.М. Роль эндоскопии в лечении билиарных осложнений после ортотопической трансплантации печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):62–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-62-67>

## The Role of Endoscopy in the Treatment of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation

Alexey V. Kurenkov, Yury S. Teterin, Oleg D. Olisov, Petr A. Yartsev, Murad S. Novruzbekov, Kubay M. Magomedov  
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to improve the results of treating patients with anastomotic biliary strictures of the bile ducts after orthotopic liver transplantation.

**Materials and methods.** This study is based on the results of the endoscopic treatment of 36 patients with biliary complications after orthotopic liver transplantation, who were admitted to the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine from December 2001 to December 2017. The endoscopic treatment program included diagnostic ERCP, endoscopic papillosphincterotomy (EPST), bilioduodenal stenting, nasobiliary drainage, balloon dilatation.

**Results.** Against the background of the staged endoscopic treatment, the stable remission of anastomotic biliary strictures (ABS) was achieved in 17 (53.1 %) patients, with 4 of them (12.5 %) showing a successfully resolved insufficiency of biliobiliary anastomosis (BBA). The average duration of endoscopic treatment was  $12 \pm 1.9$  months.

The number of ERCPs performed for each patient varied from 1 to 12 and averaged 3. In the majority of patients (75 %) who received one or more courses of endoscopic treatment, a successful correction of anastomotic strictures with no recurrence within 2–5 years was achieved.

**Conclusion.** Staged endoscopic treatment is established to be highly effective in patients with anastomotic biliary strictures and the insufficiency of bilobiliary anastomoses occurred after orthotopic liver transplantation. Such a treatment allows good long-term results to be achieved by a minimally invasive method.

**Keywords:** orthotopic liver transplantation, biliary complications, anastomotic stricture, insufficiency of biliary anastomoses, bilioduodenal stenting, endoscopic retrograde cholangiography.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kurenkov A.V., Teterin Yu.S., Olisov O.D., Yartsev P.A., Novruzbeikov M.S., Magomedov K.M. The Role of Endoscopy in the Treatment of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):62–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-62-67>

Билиарные осложнения являются одними из наиболее частых после ортотопической трансплантации печени (ОТП) и на начальных этапах достигали 50 % [1–3]. С усовершенствованием хирургической техники, шовного материала и внедрением новых микрохирургических технологий частота этих осложнений снизилась, однако до сих пор остается на достаточно высоком уровне и варьирует в пределах от 8 до 35 % [4–6].

Из билиарных осложнений после ОТП наиболее часто (4–15 %) встречаются стриктуры в зоне билиобилиарного анастомоза (ББА) [7, 8]. Посттрансплантационные стриктуры желчных протоков принято классифицировать на анастомотические билиарные стриктуры (АБС) и неанастомотические (НАБС). АБС имеют сравнительно короткую протяженность и успешно поддаются эндоскопическому лечению [7–9]. НАБС часто являются результатом ишемических и иммунологических повреждений и имеют диффузный характер, устойчивы к методам лечебной эндоскопии и характеризуются большей частотой рецидивов, что с высокой вероятностью приводит к потере трансплантата [9].

В настоящее время методы эндоскопического лечения пациентов с билиарными стриктурами после ОТП разнообразны. Изучена эффективность баллонной дилатации, билиодуоденального стентирования пластиковым или саморасширяющимся стентом [8, 10, 11]. Однако, несмотря на их разнообразие, частота рецидива стриктуры сохраняется на высоком уровне и по данным самого большого исследования на сегодняшний день составляет 18 % [11].

**Цель работы:** улучшить результаты лечения пациентов с анастомотическими билиарными стриктурами желчных протоков после ОТП.

## Материалы и методы

За исследуемый период выполнено 443 ОТП с формированием ББА без использования Т-дренажа.

Билиарные осложнения после ОТП возникли у 41 пациента (9,3 %). Из них транспапиллярные вмешательства были выполнены 40 пациентам. У 1 пациента ввиду тяжести состояния исследова-

ние не проводилось. У 4 пациентов при эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХГ) была выявлена НАБС, поэтому они не включены в исследуемую группу.

Таким образом, исследуемая группа была представлена 36 пациентами, возраст которых варьировал от 27 до 65 лет, средний возраст составил 49 [40;56,5] лет. Гендерный состав группы: 25 мужчин (69 %) и 11 женщин (31 %). У 29 из 36 больных имела место изолированная анастомотическая стриктура (80,6 %), у 7 – АБС сочеталась с несостоятельностью анастомоза (19,4 %).

Программа эндоскопического лечения включала диагностическую ЭРХГ, эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ), билиодуоденальное стентирование, назобилиарное дренирование, баллонную дилатацию.

Все исследования были выполнены в условиях рентгеноперационной под внутривенной седацией. Дуоденоскопия выполнялась стандартным видеодуоденоскопом TJF-160VR фирмы OLYMPUS. После селективной катетеризации желчных путей производилась ЭРХГ и окончательная оценка локализации и протяженности стриктуры. В некоторых случаях, при невозможности канюляции супрастенотического отдела гепатикохоледоха, производилось антеградное дренирование желчных путей, после чего в двенадцатиперстную кишку проводилась струна, которая захватывалась полиэктомической петлей и выводилась через канал эндоскопа наружу (методика «рандеву»).

Перед проведением эндоскопического лечения обязательно выполняли папиллосфинктеротомию с целью предотвращения окклюзии главного панкреатического протока и снижения вероятности возникновения послеоперационного панкреатита. В случаях острого холангита первым этапом выполняли назобилиарное дренирование (НБД) и после санации желчного дерева и купирования острого процесса выполняли второй этап – стентирование (рис. 1). Для дилатации АБС нами применялись дилатационные баллоны СООК с диаметром 8,0 мм в раздутном состоянии. После расправления «тали» баллона в области АБС выдерживалась экспозиция от 30 до 60 секунд с давлением в баллоне от 4 до 5 атм. За одну процедуру выполнялось 2–3 дилатации.

Для стентирования желчных путей применялись пластиковые билиодуоденальные стенты с диаметром от 7,0 до 11,5 Fg и длиной от 8 до 13 см (рис. 2) и нитиноловые самораскрывающиеся полностью покрытые стенты диаметром 0,8–1,0 см и длиной 8–10 см (рис. 3).

После проведения струны-проводника проксимальный край стента устанавливался в просвете гепатикохоледоха на 1,5–2,0 см выше АБС, а при билатеральном стентировании — в долевые протоки печени. При этом дистальный его конец выступал в просвет двенадцатиперстной кишки на 1,0–1,5 см.

Эндоскопическое лечение проводилось поэтапно. Если клинические подозрения на холангит, миграцию или обструкцию стента не требовали более ранней процедуры, плановая ЭРХПГ для замены пластиковых стентов выполнялась через 3 месяца, самораскрывающихся — через 6 месяцев.

Как правило, целью было достигнуть 12–18 месяцев экспозиции билиодуоденального стента. Тем не менее решение о раннем (менее 12 месяцев) прекращении эндоскопического лечения принимали в том случае, если на холангиограмме отсутствовали признаки АБС.

Эффективность эндоскопического лечения определяли по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных признаков.

Отсутствие рецидива АБС оценивали на основании отсутствия жалоб, контроля клинической картины, лабораторных показателей крови и результатов УЗИ, которое осуществляли при консультативном приеме. В первые 3 месяца после ОТП консультации проводились 1 раз в неделю, далее до окончания 1 года — 1 раз в месяц, с 1 года — 1 раз в 3 месяца.

При статистической обработке результатов лечения использовали статпакет Statistica for Windows v.10.0, StatSoft Inc. (США).

## Результаты

ЭРХГ была выполнена 36 (100 %) больным. У 29 из 36 больных выявлена АБС (80,6 %), у 7 — АБС сочеталась с несостоятельностью (19,4 %). Из них канюляция БДС по стандартной методике была выполнена 34 больным (94,4 %), у 2 (5,6 %) была применена методика «рандеву».

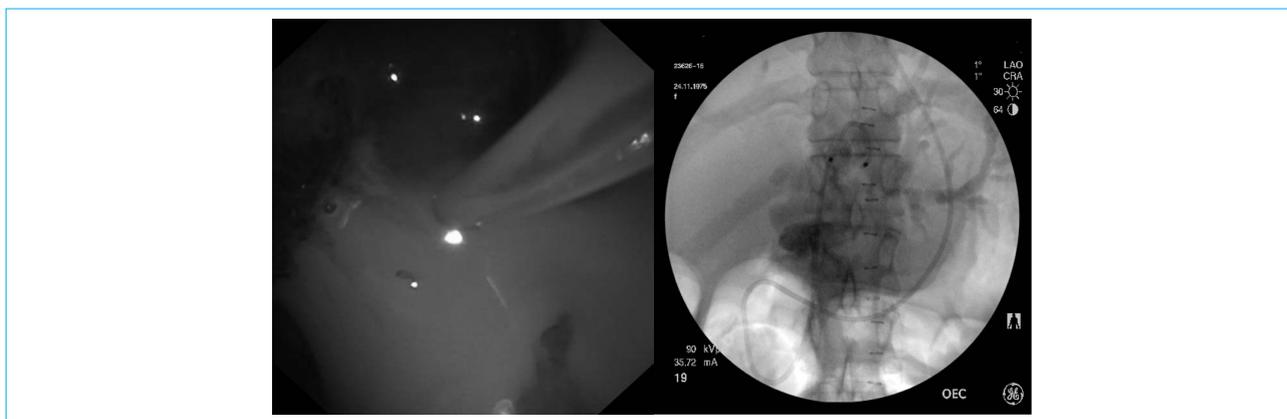


Рис. 1. Эндофото и холангиограмма: эндоскопические признаки гнойного холангита и назобилиарный дренаж в просвете желчевыводящих путей

Fig. 1. Endophoto and cholangiogram: Endoscopic signs of purulent cholangitis and nasobiliary drainage in the lumen of the biliary tract

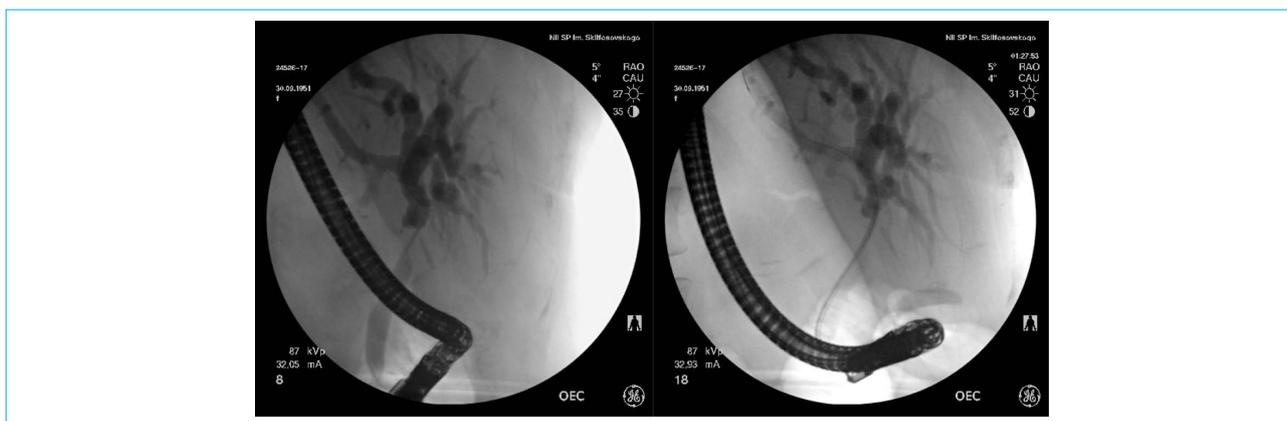


Рис. 2. Холангиограмма: пластиковый стент в просвете желчевыводящих путей

Fig. 2. Cholangiogram: Plastic stent in the lumen of the biliary tract



Рис. 3. Холангиограмма: самораскрывающийся полностью покрытый нитиноловый стент в просвете желчевыводящих путей

Fig. 3. Cholangiogram: Self-expanding fully covered nitinol stent in the lumen of the biliary tract



Рис. 4. Холангиограмма: анастомотическая билиарная стриктура. Безуспешная попытка канюляции супрастенотических отделов гепатикохоледоха

Fig. 4. Cholangiogram: Anastomotic biliary stricture. Unsuccessful attempt to cannulate the suprastenotic departments of the hepaticocholedochus



Рис. 5. Эндофото: дистальный край пластикового стента в просвете двенадцатиперстной кишки

Fig. 5. Endophoto: The distal edge of a plastic stent in the duodenal lumen

Эндоскопическое лечение было проведено 32 пациентам (88,9 %). У 4 (11,1 %) выполнить дренирование супрастенотического отдела желчевыводящих путей не удалось в связи со стриктурой менее 0,1 см в диаметре, которая сочеталась с выраженной ангуляцией или S-образной деформацией области анастомоза, что потребовало хирургического вмешательства. Во всех 4 наблюдениях, где канюляция оказалась неосуществимой, имело место позднее развитие стриктуры (рис. 4).

У 29 из 32 больных (90,6 %) первым этапом было выполнено билиодуоденальное стентирование пластиковым стентом (рис. 5), у 1 (3,1 %) — первичное стентирование нитиноловым саморасширяющимся полностью покрытым стентом. 2 больным (6,3 %), в связи с наличием гнойного холангита, первично было выполнено назобилиарное дренирование желчных протоков. Дренаж через 3–5 дней был заменен на пластиковый билиодуоденальный стент.

В ходе последующего этапного эндоскопического лечения плановое рестентирование пластикового саморасширяющийся стент с предварительной баллонной дилатацией АБС было выполнено 16 из 32 пациентов (50 %). 16 пациентам была выполнена замена пластикового стента на однотипный.

На фоне проводимого этапного эндоскопического лечения стойкая ремиссия АБС была достигнута у 17 (53,1 %) пациентов. Из них 4 (12,5 %) — с успешно разрешенной несостоятельностью ББА. 7 пациентов в настоящее время продолжают лечение. Средние показатели продолжительности эндоскопического лечения составили  $12 \pm 1,9$  месяца. Количество выполняемых каждому пациенту ЭРХГ варьировало от 1 до 12 и в среднем составляло 3 (интерквартильный интервал: 1;5).

В среднем уровень билирубина до эндоскопического лечения составил  $84 \text{ ммоль/л}$  (интерквартильный интервал: 39,5;118,9). После проведенного лечения на  $3,30 \pm 0,86$  суток уровень билирубина в среднем составлял  $23,3 \text{ ммоль/л}$  (интерквартильный интервал: 17,2;34,3). Отмечено статистически достоверное снижение уровня билирубина

$p = 0,000017$ . По данным УЗИ, признаки билиарной гипертензии разрешались к 3–5 суткам после стентирования у 27 (84,4 %) из 32 пациентов.

Таким образом, эндоскопическое лечение оказалось успешным у 24 (75 %) из 32 пациентов. У 7 пациентов (21,9 %), несмотря на проведенный курс этапного эндоскопического лечения, отмечен рецидив АБС, что потребовало хирургического вмешательства. 1 пациент умер (3,1 %). Причиной летального исхода явился сепсис, развившийся на фоне прогрессирования гнойного холангита.

После успешно проведенного лечения продолжительность безрецидивного периода в среднем составила 1599 (интерквартильный интервал: 1218;2485) дней.

## Обсуждение

Трансплантация печени — высокотехнологичная и дорогостоящая процедура, характеризующаяся высоким риском хирургических осложнений, создающих угрозу здоровью и жизни реципиентов. Кроме того, лечение осложнений сопряжено с финансовыми затратами, порой весьма внушительными.

Эндоскопическое лечение в настоящее время является ведущим методом для лечения билиарных осложнений после ОТП, в большинстве случаев позволяющим избежать, особенно при анастомотических стриктурах, чрескожных методов доступа и хирургического лечения [12, 13].

Выбор метода стентирования остается предметом для дискуссий и в настоящее время. Преимуществами пластиковых стентов по сравнению с покрытыми металлическими стентами являются их относительная дешевизна и простота установки. Однако для увеличения диаметра протока в области стриктуры и закрепления результата ее лечения альтернативой покрытому металлическому стенту рядом авторов предлагается мультистентирование, т.е. установка 2–3 и более пластиковых стентов [14], что значительно усложняет манипуляцию и повышает ее сто-

имость. При этом сохраняются основные недостатки пластиковых стентов, а именно меньший диаметр и сроки окклюзии, что, во избежание патологического влияния на трансплантат, требует их замены каждые 3 месяца [15]. Следует учитывать, что возникающая при этом необходимость более частой процедуры ЭРХГ может быть труднопереносимой для некоторых пациентов.

С появлением в арсенале эндоскопии самораскрывающихся полностью покрытых металлических стентов открылись новые возможности и перспективы эндоскопического лечения билиарных осложнений после ОТП. Основными преимуществами таких стентов являются больший диаметр, память формы, обеспечивающая надежную каркасную функцию, возможность более длительной экспозиции и, как следствие, меньшее количество процедур. Недостаток — высокая стоимость и, по данным Martins, более высокий риск панкреатита [16].

Исследования F. Landi и соавторов доказали статистически достоверное уменьшение количества требуемых процедур при билиодуоденальном стентировании металлическими эндопротезами, однако обладает ли один метод четко определенными преимуществами по сравнению с другими, остается неясным [8, 13]. По данным литературы, в настоящее время зависимость возникновения рецидива от метода эндоскопического лечения АБС не выявлена [11].

Вопрос выбора метода эндоскопического лечения АБС после ОТП остается дискуссионным. На наш взгляд, успех лечения зависит от своевременности применения каждого из этапов, позволяющих постепенно увеличивать диаметр анастомоза в области стриктуры и длительности экспозиции стентов.

Результаты нашего исследования показывают высокую эффективность этапного эндоскопического лечения в группе больных с АБС после ОТП. У большинства пациентов, 75 % (24/32) получивших один и более курс эндоскопического лечения, удалось добиться успешной коррекции стриктур с отсутствием рецидива АБС в течение 2–5 лет.

## Литература / References

1. Starzl T.E., Marchioro T.L., Vonkaulla K.N. et al. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963;117:659–76.
2. Calne R.Y. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile duct. Ann Surg. 1976;184(5):605–9.
3. Neuhaus P., Blumhardt G., Bechstein W.O. et al. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. Ann Surg. 1994;219(4):426–34.
4. Fleck A., Zanotelli M.L., Meine M. et al. Biliary tract complication after orthotopic liver transplantation in adult patients. Transplant Proc. 2002;34(2):519–20. DOI: 10.1016/S0041-1345(02)02615-5
5. Grief F., Bronsther O.L., Van Thiel D.H. et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complication after orthotopic liver transplantation. Ann Surg. 1994;219(1):40–5.
6. Qin Y.S., Li Z.S., Sun Z.X. et al. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006;5(1):39–42.
7. Tabibian J.H., Asham E.H., Han S., Saab S., Tong M.J. et al. Endoscopic treatment of postorthotopic liver transplantation anastomotic biliary strictures with maximal stent therapy. Gastrointest Endosc. 2010;71:505–12.
8. Landi F., de'Angelis N., Sepulveda A. et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary stricture after adult deceased donor liver transplantation with multiple plastic stents versus self-expandable metal stents: a systematic review and meta-analysis. Transpl Int. 2018;31(2):131–51. DOI: 10.1111/tri.13089
9. Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени. Трансплантология. 2009;(2):44–50 [Olisov O.D. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. Transplantologija. 2009;(2):44–50 (In Rus.)].
10. Ryu C.H., Lee S.K. Biliary Strictures after Liver Transplantation. Gut Liver. 2011;5(2):133–42. DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.133
11. Alazmi W.M., Fogel E.L., Watkins J.L. et al. Recurrence of anastomotic biliary stricture in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplant. Endoscopy. 2006;38(6):571–4. DOI: 10.1055/s-2006-925027

12. Williams E.D., Draganov P.V. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(30):3725–33.
13. Dai S.C., Goldberg D., Agarwal A. et al. Endoscopic Therapy is Effective for Recurrent Anastomotic Biliary Strictures after Orthotopic Liver Transplantation. *Ann Hepatol.* 2017;16(6):924–31. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5284
14. Costamagna G., Pandolfi M., Mutignani M. et al. Long-term results of endoscopic management of postoperative

- bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:374–9.
15. Kahaleh M., Behm B., Clarke B.W. et al. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? *Gastrointest. Endosc.* 2008;67(3):446–54. DOI: 10.1016/j.gie.2007.06.057
16. Martins F.P., Kahalen M., Ferrari A.P. Management of liver transplantation biliari stricture: results from a tertiary hospital. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7:747–57.

### Сведения об авторах

**Куренков Алексей Валерьевич\*** — врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».  
Контактная информация: oky-doker@yandex.ru;  
129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3, корп. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6617-1967>

**Тетерин Юрий Сергеевич** — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».  
Контактная информация: urset@mail.ru;  
129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3, корп. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2222-3152>

**Олисов Олег Даниэлович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».  
Контактная информация: dr.olisov@gmail.com;  
129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3, корп. 5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>

**Ярцев Петр Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии, интенсивной терапии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».  
Контактная информация: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3, корп. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>

**Новрузбеков Мурад Сафтарович** — кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».  
Контактная информация: n.m.s@bk.ru;  
129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3, корп. 5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

**Магомедов Кубай Магомедович** — врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».  
Контактная информация: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3, корп. 5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>

### Information about the authors

**Alexey V. Kurenkov\*** — Endoscopy doctor, Endoscopy Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
Contact information: oky-doker@yandex.ru;  
129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya pl., 3/5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6617-1967>

**Yury S. Teterin** — Cand. Sci. (Med.), Head, Endoscopy department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
Contact information: urset@mail.ru;  
129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya pl., 3/5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2222-3152>

**Oleg D. Olisov** — Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
Contact information: Dr.Olisov@gmail.com;  
129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya pl., 3/5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>

**Petr A. Yartsev** — Doc. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of Emergency Surgery, Endoscopy, Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
Contact information: 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya pl., 3/5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>

**Murad S. Novruzbekov** — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
Contact information: n.m.s@bk.ru;  
129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya pl., 3/5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

**Kubay M. Magomedov** — Surgeon, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
Contact information: 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya pl., 3/5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>

Поступила: 28.06.2018 Принята после доработки: 31.10.2018 Опубликована: 25.02.2019  
Submitted: 28.06.2018 Revised: 31.10.2018 Published: 25.02.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты

В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова

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

**Цель обзора.** Представить современные данные, подтверждающие патогенетическую роль кишечной микробиоты в формировании синдрома раздраженного кишечника (СРК).

**Основные положения.** Изменения кишечного биотопа служит причиной развития висцеральной гиперчувствительности, нарушенной двигательной активности кишки и нейроиммунной трансмиссии. В статье обсуждаются основные аспекты биологических свойств пробиотических бактерий в контексте их влияния на ось «микробиота — кишечник — головной мозг». Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований, позволившие расширить представления о механизмах действия пробиотических культур и обоснованно назначать их пациентам с СРК. Рассмотрены основные положения, касающиеся пересадки фекальной микробиоты, перспективы и трудности реализации этой методики.

**Выводы.** Термин «микробиота — кишка — мозг» четко демонстрирует корреляционную взаимосвязь основных функциональных составляющих СРК. Метаанализы и систематические обзоры подтверждают эффективность применения пробиотиков при СРК. Однако необходимо дальнейшее изучение возможностей терапии пробиотиками с целью выявления конкретных бактериальных штаммов с доказанной клинической эффективностью. Метод трансплантации фекальной микрофлоры нуждается в дальнейшем изучении, т. к. многие вопросы данной процедуры требуют детального изучения.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, лактобактерии, бифидобактерии, пробиотики, микробиота кишечника

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-68-76>

## Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota

Vladimir T. Ivashkin, Oxana Yu. Zolnikova

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

**Aim:** to review available data confirming the pathogenetic role of the intestinal microbiota in the formation of irritable bowel syndrome (IBS).

**Key findings.** Changes in the intestinal biotope cause the development of visceral hypersensitivity and impaired intestinal motor activity, as well as neuroimmune transmission. This article discusses the main aspects of the biological properties of probiotic bacteria in terms of their action within the “brain — intestine — microbiota” chain. The results of experimental and clinical studies elucidating the mechanisms of action of probiotic cultures have been generalized. The understanding of these mechanisms allows practitioners to make informed decisions in prescribing probiotics to IBS patients. Key concepts concerning fecal microbiota transplantation, as well as the prospects and difficulties of implementing this approach are considered.

**Conclusions.** The term “microbiota — intestine — brain” clearly demonstrates the correlation between the main functional components of IBS. Meta-analyses and systematic reviews confirm the efficacy of probiotics in IBS. However, further research into probiotic therapy options is needed to identify specific bacterial strains with proven clinical efficacy. The fecal microbiota transplantation method also requires further research, since many issues associated with this approach remain unclear.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, lactobacteria, bifidobacteria, probiotics, intestinal microbiota.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu. Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-68-76>

Около 10–15 % человек во всем мире страдает от синдрома раздраженного кишечника (СРК). Этиопатогенез заболевания сложен, поскольку в его формировании, как правило, задействован ряд этиологических факторов, запускающих несколько патофизиологических механизмов [1–11]. Среди наиболее обсуждаемых в литературе: личностные психологические аспекты; генетическая предрасположенность; факторы питания; развитие висцеральной гиперчувствительности; нарушения моторной активности; изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг — кишечник»); повышение проницаемости кишечника; развитие воспаления «низкой степени активности» и нарушение состава кишечной микробиоты [1–9].

Роли кишечной микробиоты в патофизиологии СРК в настоящее время посвящено большое количество экспериментальных и клинических исследований. Установлено, что качественные и количественные изменения микрофлоры препятствуют нормальному функционированию кишечника, выступая в качестве причины нарушений его двигательной активности, чувствительности и нейроиммунных взаимоотношений, включая нарушение экспрессии рецепторов слизистой оболочки и изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [9–18]. Имеются доказательства, подтверждающие гипотезу о различии состава пристеночной и внутрипросветной микрофлоры среди конкретных подгрупп пациентов с СРК и здоровых лиц [19, 24–26]. С помощью метода секвенирования 16S рРНК продемонстрировано, что у пациентов с СРК уменьшается разнообразие микробной популяции, изменяется доля конкретных бактериальных групп и степень варибельности состава микробиоты [8, 23, 25, 26]. В большей мере исследователи говорят об уменьшении количества лактобактерий при СРК с диареей, увеличении количества вейлонелл при обстипационном варианте заболевания на фоне общего снижения количества бифидобактерий при любом типе СРК [27, 28]. Гомеостаз микробиоты является определяющим для адекватного функционирования кишечного барьера, нарушения которого играют важную роль на всех уровнях оси «микробиота — кишка — мозг» [1, 3]. Термин «микробиота — кишка — мозг» четко демонстрирует корреляционную взаимосвязь основных функциональных составляющих СРК [6, 8–18].

### Микробиота и рецепторы распознавания образов

Баланс врожденных сигнальных механизмов в кишечнике имеет решающее значение как для гомеостаза и целостности микробиоты, так и для поддержания нейроиммунной функции желудочно-кишечного тракта [6, 9, 29–31]. Сигналы об обнаружении патогенов организм получает через семейства рецепторов, получивших назва-

ние «рецепторы распознавания образов» (pattern recognition receptors — PRRs), которые распознают связанные с патогенами молекулярные структуры и индуцируют продукцию эффекторных молекул [6, 31]. Эти сигнальные рецепторы подразделяют на три семейства: толл-подобные рецепторы (TLR), I-подобные рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой, и нод-подобные рецепторы (NOD). Семейство TLR, включающее 13 рецепторов, охарактеризовано в настоящее время наилучшим образом. Рецепторы распознавания образов участвуют в обнаружении патогенных микроорганизмов и вызывают врожденный иммунный ответ. В частности, TLR реагируют на микробные лиганды и их сигналы, полученные организмом при инфицировании, инициируют комплекс реакций, активирующих иннантный и адаптивный иммунитет [6, 30–34, 37–38, 40, 41, 48]. Каскад последовательных событий объединяет пролиферацию эпителиальных клеток, секрецию IgA в просвет кишечника и продуцирование  $\alpha$ -дефенсинов,  $\beta$ -дефенсинов, а также других бактерицидных веществ, называемых антимикробными пептидами [30, 40, 41, 49–51]. Установлено, что микробиота кишечника посредством PRR способна модулировать экспрессию генов, участвующих в воспалительных и болевых реакциях, а также в производстве антимикробных пептидов [40, 41]. В свою очередь, состояние PRR тесно связано со структурой и спектром кишечной микробиоты. На мышинной модели показано, что дефицит NOD2 и TLR5 сопровождается изменением состава микрофлоры, а комменсальная микробиота, в свою очередь, модифицирует экспрессию TLR4 и TLR7, что сопряжено с нарушением кинетической активности и чувствительности толстой кишки [51–55].

### Микробиота и воспаление

Имеются доказательства того, что изменение состава микрофлоры у пациентов с СРК сопровождается снижением синтеза цитозольных и мембранных белков межклеточных плотных контактов, что способствует повышению проницаемости слизистой оболочки, активации кишечной иммунной системы и развитию в кишке воспаления «низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation). В воспалительном инфильтрате содержится значительное количество лимфоцитов, тучных клеток [4, 8, 11, 20] и 5-гидрокситриптамин-секретирующих энтерохромаффинных клеток [4, 25]. Тучные клетки при таком воспалении локализуются преимущественно в зоне нервных окончаний, а их медиаторы (гистамин, триптаза и др.), активно выделяемые при дегрануляции клеток, регулируют чувствительность рецепторов желудочно-кишечного тракта [13, 16, 17], способствуя развитию висцеральной гиперчувствительности. В ряде исследований была установлена корреляция между степенью инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки и характером клинических проявлений, включая боль

в животе и метеоризм, а также с характером психоэмоциональных нарушений [11, 13, 21–23]. У пациентов с СРК отмечается повышение в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки цитотоксических CD<sup>8+</sup> Т-клеток, представляющих значительную часть популяции интраэпителиальных лимфоцитов; наиболее часто это наблюдается у лиц с постинфекционным СРК [4, 9, 22, 25, 26]. Наличие в инфильтрате энтерохромаффинных клеток, секретирующих серотонин, способствует усилению моторики кишки и развитию гиперсенситивности [7, 18, 27, 48]. Изменения двигательной активности, в свою очередь, формируют замкнутый круг, усугубляя дисбиотические сдвиги.

В ряде работ отмечено, что у пациентов с СРК формируется измененный цитокиновый профиль с высокими уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) в сочетании со снижением противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [14, 15, 22, 55].

### Микробиота и висцеральная чувствительность

Взаимосвязи кишечника и мозга базируются на взаимоотношениях автономных структур, участвующих в формировании сенсорной информации, поступающей из периферической нервной системы (кишечник), которая передается центральной нервной системе (ЦНС). Стимулы висцеральных афферентов блуждающего и чревных нервов (дистензионных, химических, термических, осмотических) проходят по внутренней энтеральной нервной системе (ЭНС) к дорсальным рогам спинного мозга и передаются по супраспинальным путям в кору головного мозга с формированием чувства болевого восприятия [3, 16, 18, 23, 37, 42].

Данные, касающиеся роли микробиоты в развитии гиперсенситивности, получены в основном исследованиями на животных. Так, например, было показано, что возникшие в результате длительной антибиотикотерапии нарушения микрофлоры кишечника влияют на болевые и двигательные реакции лабораторных животных посредством усиления взаимодействия с рецепторами TLR4 и TLR7, одновременно подавляя влияние антиноцицептивных каннабиноидных-1 и  $\mu$ -опиоидных рецепторов [1, 3, 18, 35, 43]. Развитие висцеральной гиперчувствительности связывают и с изменением содержания основных метаболитов микрофлоры — короткоцепочечных жирных кислот, а именно бутирата, активирующего ванилоидные рецепторы в миоэнтеральном сплетении [15, 44, 50]. В ряде работ подчеркивается, что применение пробиотических культур лактобактерий и бифидобактерий оказывает прямое антиноцицептивное действие посредством модуляции продукции бактериальных метаболитов (нейротрансмиттеров, нейроактивных веществ, в том числе ГАМК и серотонина) [36–44].

Например, *Lactobacillus reuteri* ингибирует вегетативный ответ на колоректальное растяжение у крыс посредством модулирования энтеральных и вагусных афферентов. Было отмечено, что этот пробиотический штамм уменьшал *in vitro* и *in vivo* активацию капсаицинового ванилоидного рецептора первого типа (TRPV1 — transient receptor potential vanilloid 1), активность которого опосредует ноцицептивные сигналы [45, 46]. Установлен эффект *Lactobacillus acidophilus* на экспрессию опиоидных и каннабиноидных рецепторов в кишке. Взаимодействие пробиотика и эпителиоцитов способствовало модуляции и восстановлению нормального восприятия висцеральной боли [43]. Снижение висцеральной гиперчувствительности в экспериментальных моделях было показано и для *Bifidobacterium longum* [44, 61]. Микробиота производит значительную часть газов, присутствующих в кишечнике, в т. ч. углекислый газ (CO<sub>2</sub>), водород (H<sub>2</sub>), метан (CH<sub>4</sub>) и сероводород (H<sub>2</sub>S). Последняя молекула этого ряда рассматривается как медиатор (нейромодулятор/нейротрансмиттер), способный модулировать воспаление кишечника и висцеральную гиперчувствительность [2, 3].

### Микробиота и моторика кишечника

Влияние микробиоты на двигательную активность желудочно-кишечного тракта зависит от взаимодействия бактерий с рецепторами эпителиальной клетки, а именно Toll-рецепторами и рецепторами нуклеотидной олигомеризации (NOD-рецепторы). Опубликована серия экспериментальных работ, демонстрирующих эффект пробиотических штаммов в нормализации моторики кишечника. В частности, было обнаружено, что *Bacteroides thetaiotaomicron* может изменять экспрессию генов, участвующих в сокращении гладкой мускулатуры и нейротрансмиссии [30]. Наряду с этим было показано, что применение пробиотической *Escherichia coli* Nissle 1917 усиливает сократительную способность толстой кишки путем прямой стимуляции гладкомышечных клеток [32]. Отмечена также нормализация миогенного ответа при воздействии *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium bifidum* [33, 34].

### Ось «кишка — мозг»

Связь между кишечником и мозгом осуществляется посредством формирования сенсорной информации в периферических отделах (кишечник) и ее перемещения в центральные структуры (ЦНС). Каждый стимул от чревных висцеральных афферентов проходит по внутренней энтеральной нервной системе, принимается в задних (дорсальных) рогах спинного мозга и передается по супраспинальным проводящим путям до окончательного болевого восприятия корой головного мозга [33, 37].

Взаимодействие между центральными и периферическими областями оси происходит посредством большого количества нейромедиаторов, иммуномедиаторов, эндокринных медиаторов (рис. 1). В сложные связи вовлекается вегетативная нервная система, которая взаимодействует с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, влияя на висцеральные сенсорные и моторные функции [36, 42]. Воздействие факторов окружающей среды, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов активирует систему, которая посредством секреции кортикотропин-рилизинг-фактора (кортиколиберин) в гипоталамусе стимулирует выработку адренкортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе. Последний, в свою очередь, способствует увеличению секреции кортизола (основного гормона стресса) надпочечниками. Кортизол ослабляет функцию кишечного барьера, делая проницаемыми межэпителиальные плотные контакты, и создает тем самым условия для активации воспалительных иммунных реакций [36–38, 40]. Длительная гиперкортизолемиа может приводить к изменению функциональной активности аффлекторных структур, содержащих высокую концентрацию глюкокортикоидных рецепторов: гипоталамус, миндалина, гиппокамп.

Эти эффекты приводят к изменениям моторики и болевого восприятия кишечника, нарушению эпителиального барьера и производства нейротрансмиттеров с повышенным ответом на стрессовые факторы. Как нервные, так и гормональные ответы, задействованные в этих процессах, индуцируют активацию аффлекторных клеток, включая иммунные клетки, эпителиальные клетки, кишечные нейроны, клетки гладкой мускулатуры, интерстициальные клетки Кахаля и энтерохромафинные клетки. Активируясь, эти системы влияют на состав микробиоты кишечника, изменяя моторную активность, секрецию бикарбонатов и слизи, проницаемость кишечника и иммунный ответ [36, 37, 47]. В свою очередь, микробиота кишечника взаимодействует не только с кишечными клетками и энтеральной нервной системой, но также напрямую непосредственно с ЦНС посредством нейроэндокринных и метаболических путей.

### Эффекты пробиотических бактерий

Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам, применение которых в комплексной терапии СРК регламентировано Российской гастроэнтерологической ассоциацией и IV Римскими критериями. В одном из последних метаанализов, объединившем 43 рандомизированных клинических исследования, доказана эффективность пробиотиков в отношении всех основных симптомов СРК [57]. Улучшение состояния больных, которое определялось как уменьшение или исчезновение симптомов заболевания, было значительно более высоким в группе проби-

отиков (53,1 %) по сравнению с группой плацебо (44,9 %). Немногом позже Т. Didari и соавт. проанализировали 11 748 клинических исследований, посвященных применению пробиотиков у пациентов с СРК, 15 из которых были отобраны для метаанализа. Этот метаанализ объединил 882 пациента с разными фенотипами СРК. Хотя исследования различались по применяемым бактериальным штаммам, используемым пробиотическим дозировкам, продолжительности лечения и последующего наблюдения, пробиотики оказались более эффективны, чем плацебо, в уменьшении боли в животе после 8-недельного лечения, относительный риск (RR) составил 1,96 (95 % ДИ: 1,14–3,36,  $p = 0,01$ ) [56]. Систематический обзор А. Hungin и соавт. включил 19 исследований с участием 1807 пациентов. В комментариях к обзору авторы говорят о положительных эффектах пробиотиков для купирования симптомов СРК и улучшения качества жизни больных. Авторы акцентируют внимание на благоприятном профиле безопасности пробиотических культур без каких-либо различий среди 23 проанализированных препаратов [19].

Пробиотические бактерии обладают регуляторными и триггерными свойствами, и некоторые механизмы активности пробиотиков, вероятно, являются общими для различных видов и штаммов. Однако уникальные штаммоспецифические эффекты бактерий могут способствовать достижению максимального клинического эффекта именно у пациентов с СРК. В том числе они могут влиять на интестинальный иммунитет, изменяя цитокиновый профиль, ингибировать патогенные газопroduцирующие и деконъюгирующие желчные соли бактерии, нормализовать рН толстой кишки, повышать эпителиальную барьерную функцию, взаимодействовать с  $\mu$ -опиоидными и каннабиноидными рецепторами в эпителиальных клетках кишечника [32–34, 43–46, 54, 56] и в конечном итоге способствовать уменьшению висцеральной гиперчувствительности и реакции на стресс.

Однако какие виды и штаммы бактерий наиболее эффективны при разных фенотипах СРК, пока остается неясным. Так, большинство исследователей свидетельствует в пользу назначения мультиштаммовых препаратов, рассматривая синергизм пробиотических бактерий дополнительным механизмом их действия. В рандомизированных исследованиях многокомпонентные пробиотики, содержащие в своем составе лактобактерии и бифидобактерии, демонстрируют высокую эффективность для купирования основных симптомов СРК [20, 58, 59]. Продуманная комбинация высокоактивных штаммов лактобактерий и бифидобактерий представлена в мультиштаммовом препарате Лактобаланс®. Каждая капсула содержит не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ( $3,0 \times 10^9$  КОЕ/капс.): *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Lactobacillus gasser* LAC-343, *Lactobacillus ramosus* LCS-742, *Bifidobacterium bifidum* G9-1,

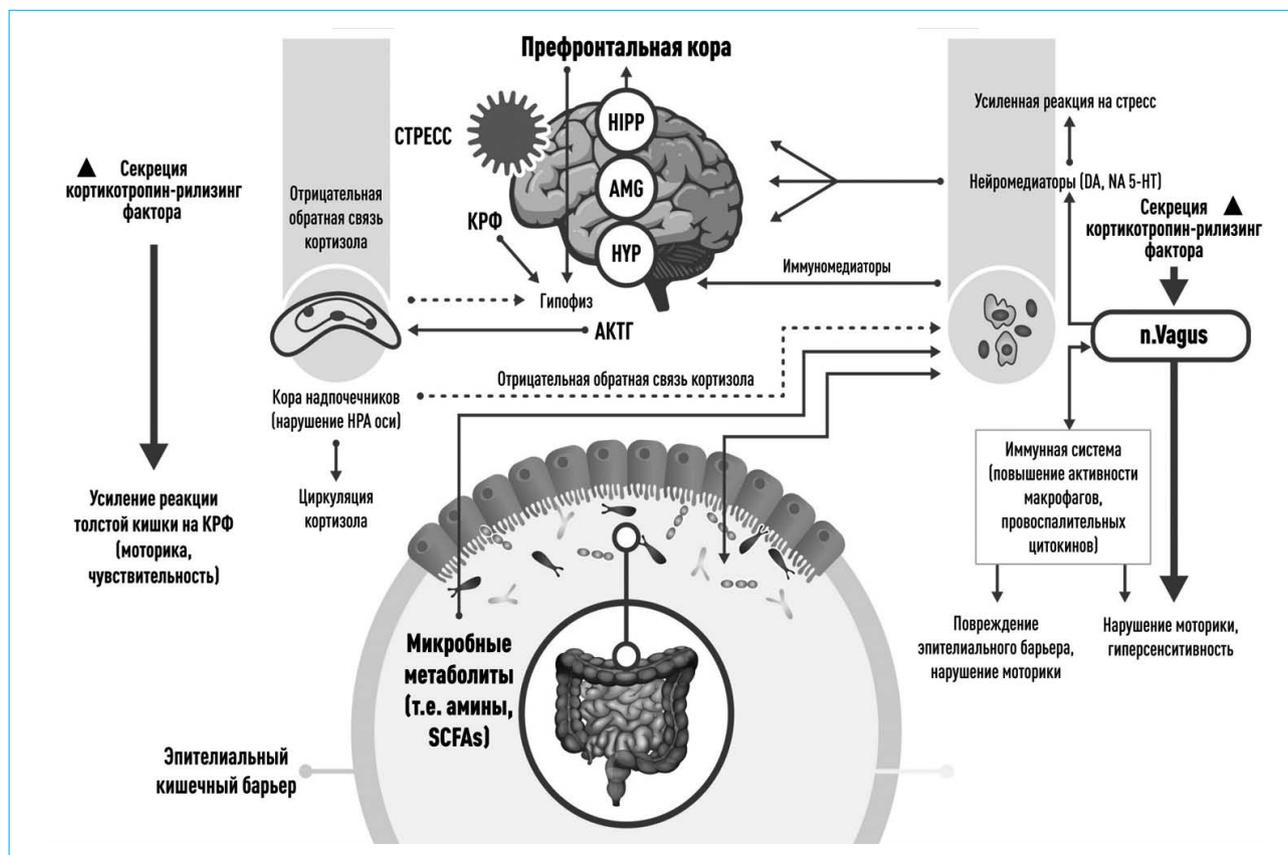


Рис. 1. Модель взаимодействия оси «микробиота — кишка — мозг».

Примечание: Измененная микробиота вызывает активацию иммунной системы, продукцию провоспалительных цитокинов. В ответ на стимулы нейромедиаторов, иммуномедиаторов из гипоталамуса выделяется кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), который стимулирует переднюю долю гипофиза с увеличением синтеза аденокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ, в свою очередь, стимулирует высвобождение из коры надпочечников кортизола, который изменяет кишечный барьер и влияет на гипоталамус (HYP), амигдалу (AMG), гиппокамп (HIPP). Эти эффекты приводят к изменениям моторики и болевой восприимчивости кишечника, нарушению эпителиального барьера и производству нейротрансмиттеров с повышенным ответом на стрессовые события. В свою очередь, стрессовые факторы могут спровоцировать выработку системных провоспалительных цитокинов, активирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (HPA), изменяющую посредством последовательных нейроиммунных и гормональных реакций сенсорно-моторные функции и состав кишечной микробиоты; DA — дофамин; NA — норадреналин; 5-HT — 5-гидрокситриптамин

Fig. 1. “Microbiota — intestine — brain” model of interaction.

Note: The modified microbiota causes activation of the immune system and the production of proinflammatory cytokines. In response to the stimuli of neuromediators and immunomediators, the corticotropin releasing factor (CRF) is released from the hypothalamus, which stimulates the anterior pituitary gland with an increase in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) synthesis. ACTH in turn stimulates the release of cortisol from the adrenal cortex, which alters the intestinal barrier and affects the hypothalamus (HYP), amygdala (AMG), hippocampus (HIPP). These effects lead to changes in the motility and pain perception of the intestines, disruption of the epithelial barrier and the production of neurotransmitters with an increased response to stressful events. In turn, stress factors can trigger the production of systemic pro-inflammatory cytokines that activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), which alters through consistent neuro-immune and hormonal reactions to sensory-motor functions and the composition of the intestinal microbiota; DA — dopamine; NA — norepinephrine; 5-HT — 5-hydroxytryptamine.

*Bifidobacterium longum* MM-2, *Bifidobacterium longum* BB536 Strain M, *Bifidobacterium infantis* M-63, *Bifidobacterium breve* M16V тип T, *Bifidobacterium lactis* B1-04.

Штаммы бактерий пробиотика Лактобаланс® устойчивы к воздействию желудочного сока, пищеварительных ферментов и желчных кислот, что позволяет сохранить им высокую биологическую активность, создавая оптимальные условия для роста

нормальной микрофлоры. Препарат не содержит производных молока и казеина, искусственных консервантов и красителей, сахара, что позволяет применять его лицам с непереносимостью лактозы и склонностью к аллергии. В рандомизированных клинических исследованиях подтвержден эффект Лактобаланса® в отношении купирования диареи, запора и метеоризма. Результаты клинического исследования, проведенного восемью различными

медицинскими учреждениями Японии, выявили улучшения симптомов у 96 % пациентов с диареей после применения пробиотика. Для сравнения, облегчение симптомов диареи было отмечено менее чем 45 % пациентов группы плацебо [58]. В других клинических исследованиях с применением того же продукта выявлено улучшение симптомов запоров у 95 % пациентов, вздутия живота у 42 % пациентов на третий день приема и у 96 % через 5 дней приема Лактобаланс® [59].

Помимо уже упомянутых выше эффектов пробиотических штаммов, лечебное действие бифидобактерий в настоящее время связывают с недавно выявленной у них способностью ингибировать сериновую протеазу [60, 61]. Сериновые протеазы участвуют в регуляции протеаз-опосредованных процессов, иммунных и воспалительных реакциях, в том числе дифференцировки Т- и В-клеток, активации цитокинов и клеточного обновления. Установлено, что сериновые протеазы у больных с СРК вызывают чрезмерную активацию нейронов в стенке кишечника [62]. Таким образом, ингибирование сериновых протеаз бифидобактериями может положительно влиять на функцию кишки и купировать симптомы СРК за счет уменьшения активности воспаления, моторно-эвакуаторных нарушений и висцеральной гиперчувствительности.

В литературе обсуждается влияние пробиотиков на экспрессию генов центральной и энтеральной нервной системы. В экспериментальной модели СРК показано, что введение пробиотического бактериального штамма *Bifidobacterium breve 6330* повышает активность гена нейротрофного фактора мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) в гиппокампе, регулирующего дифференцировку, функциональную активность периферических и центральных нейронов, одновременно приводя к снижению тревоги и депрессии [50]. Доказано влияние лактобактерий и бифидобактерий на регуляцию экспрессии генов, участвующих в ноцицепции. А именно гены, кодирующие триптофан гидроксилазу (TPH1), С-С-рецептор хемокина 2 (CCR2), эндотелиальную синтазу оксида азота (NOS3), нейротрофную тирозин-киназу 1 типа (NTRK1), рецептор В1 брадикинина (BDKRB1), и гены, отвечающие за активность катионного канала с транзитным рецепторным потенциалом (TRPV4), в том числе ванилоидным [53]. Это указывает на то, что механизм действия пробиотиков гораздо сложнее, чем считалось ранее.

Наряду с применением пробиотиков для лечения СРК предпринимаются попытки по пересадке кишечной микрофлоры. Первое известное применение материала фекалий для лечения заболеваний кишечника было выполнено китайским врачом Ге Хонгом (Ge Hong) в IV в. нашей эры. Смесь под названием «желтый суп» была применена для лечения больных с тяжелыми формами диареи. В XVII в. фекальный материал применялся в ве-

теринарии. В 1958 г. группа американских исследователей под руководством В. Eiseman провела четырем пациентам с псевдомембранозным энтероколитом трансплантацию фекальной микрофлоры при помощи клизмы [63]. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований по пересадке фекальной микрофлоры больным с СРК.

Результаты наблюдений часто противоречивы и на сегодняшний день не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности этого метода лечения. В 1995 г. Р. Andrews и соавторы применили данную методику в лечении 30 пациентов. В результате у 18 (60 %) пациентов наблюдали улучшение клинической симптоматики: исчезновение абдоминальной боли, метеоризма, нормализацию дефекаций. В ходе повторных наблюдений (спустя 9 и 19 месяцев) эффект лечения сохранялся [64]. В 2010 г. с положительным клиническим эффектом проведена трансплантация фекальной микрофлоры нескольким пациентам с хроническим запором [65].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, представленное Lancet в 2017 г., продемонстрировало положительный клинический эффект, сохраняющийся на протяжении 3 месяцев, а у отдельных лиц до 1 года [66]. А в 2018 г. в журнале Gut опубликованы результаты работы, проведенной в Дании. В исследовании участвовало 52 взрослых пациента, с контролем наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев. Авторы сделали вывод об увеличении фекального микробного разнообразия после пересадки микрофлоры, однако купирования клинической симптоматики достигнуто не было [67]. Механизм действия трансплантированной кишечной микрофлоры не совсем ясен и требует дальнейшего изучения. Существует гипотеза, что стимуляция размножения собственной микрофлоры у реципиента связана с действием метаболитов вводимых бактерий, а именно короткоцепочечных жирных кислот.

Вызывает немало дискуссий вопрос выбора и критерии оценки здоровья доноров. Предполагают, что фекальный материал, взятый от родственников реципиента, как правило, дает большую эффективность в сравнении с теми случаями, когда материал берется от неродственных доноров [63, 65, 66]. Обсуждается также вопрос о большей эффективности в случае одновременного использования материала нескольких доноров [65, 67]. Возможно, именно с этим фактом связаны противоречивые результаты представленных исследований. В настоящее время стандартизированного метода подготовки донора и реципиента к трансплантации фекальной микрофлоры нет, и предлагаемые требования к участникам процедуры основаны на опыте отдельных клиницистов, имеющих дело с пересадкой кала [66]. Разумеется, такие данные о результатах применения трансплантации фекальной микрофлоры при СРК слишком ограничены, чтобы делать какие-либо выводы о ее эффективности при этом заболевании.

## Заключение

Имеющаяся доказательная база свидетельствует в пользу того, что механизмы развития СРК соответствуют представлениям о роли оси «микробиота — кишка — мозг», которая связывает центральную нервную систему, собственную нервную систему кишечника, воспаление, иммунные реакции и кишечную микрофлору. Метаанализы и систематические обзоры подтверждают эффектив-

ность применения пробиотиков при СРК. Однако необходимо дальнейшее изучение возможностей терапии пробиотиками с целью выявления конкретных бактериальных штаммов с доказанной клинической эффективностью. Метод трансплантации фекальной микрофлоры, ввиду объективных причин, пока не нашел широкого применения в клинической практике и нуждается в дальнейшем изучении, т. к. многие вопросы данной процедуры требуют детального изучения.

## Литература / References

- Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13:35–7.
- Medani M., Collins D., Docherty N., Baird A. et al. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1620–5.
- Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(5):11–9 [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(5):11–9 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
- Chadwick V., Chen W., Shu D., Paulus B. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;122:1778–83.
- Guilarte M., Santos J., de Torres I., Alonso C. et al. Diarrhoea predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56:203–9.
- Spiller R., Jenkins D., Thornley J., Hebden J. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in postdysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47:804–11.
- Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:392–400.
- Piché T., Saint-Paul M.C., Dainese R. et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2008;57:468–73.
- Walker M.M., Talley N.J., Prabhakar M. et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:765–73.
- Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693–702.
- Guilarte M., Santos J., de Torres I. et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56:203–9.
- Lee K. J., Kim Y. B., Kim J. H. et al. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1689–94.
- Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693–702.
- Ortiz-Lucas M., Saz-Peñiró P., Sebastián-Domingo J.J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;12:711–7.
- Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю., Видикер Р.В. и др. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2009;11:51–7 [Rodionova O.N., Trubina N.V., Reutova E.Y., Vidiker R.V. et al. Peculiarities of violations of neurohumoral regulation of cytokine and thyroid status in patients with functional disorders of the gastrointestinal tract. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 2009;11:51–7 (In Rus.)].
- Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., Feld S.I. et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology.* 2001;121(4):799–804.
- Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(6):120–3 [Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. Irritable bowel syndrome concept from the gut microbiome point of view. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(6):120–3 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-120-123
- Stanghellini V., De Giorgio R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693–702.
- Hungin A.P., Mulligan C., Pot B., Whorwell P. et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:864–86.
- Полужтова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2014;24(3):89–97 [Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and treatment options. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2014;24(3):89–97 (In Rus.)].
- Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137:1425–34.
- Kim H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased immunomodulatory cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection—an observation in a small case control study. *Yonsei Med J.* 2010;51(1):45–51.
- Cenac N., Andrews C.N., Holzhausen M., Chapman K. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest.* 2007;117:636–47.
- He Q., Wang L., Wang F., Li Q. Role of gut microbiota in a zebrafish model with chemically induced enterocolitis involving toll-like receptor signaling pathways. *Zebrafish.* 2014;11(3):255–64. DOI: 10.1089/zeb.2013.0917

25. *Spiller R., Garsed K.* Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136:1979–88.
26. *Jalanka-Tuovinen J., Salojarvi J., Salonen A. et al.* Faecal microbiota composition and host-microbe crosstalk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014;63:1737–45.
27. *Bazzocchi G.* Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2002;2:48–53.
28. *Wyatt C.M.* The fecal flora of two patients with food-related irritable bowel syndrome during challenge with symptom provoking food. *J Med Microbiol*. 1988;26:293–9.
29. *Berg R.D.* Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol*. 1999;473:11–30.
30. *Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., Hansson L.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291:881–4.
31. *Guarino M.P., Sessa R., Altomare A., Cocca S. et al.* Human colonic myogenic dysfunction induced by mucosal lipopolysaccharide translocation and oxidative stress. *Dig Liver Dis*. 2013;45:1011–6.
32. *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.
33. *Guarino M.P., Altomare A., Stasi E. et al.* Effect of acute mucosal exposure to *Lactobacillus rhamnosus* GG on human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:185–90.
34. *Ammoscatto F., Scirocco A., Altomare A. et al.* *Lactobacillus rhamnosus* protects human colonic muscle from pathogen lipopolysaccharide-induced damage. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:984–e777.
35. *Aguilera M., Cerdà-Cuèllar M., Martínez V.* Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes*. 2015;6:10–23.
36. *Matsumoto M., Kibe R., Ooga T. et al.* Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci*. 2013;7:9–12.
37. *Cryan J.F., Dinan T.G.* Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701–12.
38. *Lyte M.* Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011;33:574–81.
39. *Forsythe P., Kunze W.A.* Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:55–69.
40. *Asano Y., Hiramoto T., Nishino R. et al.* Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:G1288–95.
41. *Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W. et al.*  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113:411–7.
42. *Mayer E.A., Savidge T., Shulman R.J.* Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500–12.
43. *Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al.* *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13:35–7.
44. *Distrutti E., Cipriani S., Mencarelli A. et al.* Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e63893.
45. *Kamiya T., Wang L., Forsythe P. et al.* Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*. 2006;55:191–6.
46. *Perez-Burgos A., Wang B., Mao Y.K. et al.* Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304:G211–20.
47. *Macfarlane S., Dillon J.F.* Microbial biofilms in the human gastrointestinal Tract. *J Appl Microbiol*. 2007;102:1187–96.
48. *Wells J.M., Rossi O., Meijerink M., van Baarlen P.* Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4607–14.
49. *Jenkins D.G., Quigley B.M.* The  $\gamma$ -intercept of the critical power function as a measure of anaerobic work capacity. *Ergonomics*. 1991;34:13–22.
50. *O'Sullivan E., Barrett E., Grenham S., Fitzgerald P. et al.* BDNF expression in the hippocampus of maternally separated rats: does *Bifidobacterium breve* 6330 alter BDNF levels? *Benef Microbes*. 2011;2:199–207.
51. *McClure R., Massari P.* TLR Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front Immunol*. 2014;5:386–94.
52. *Perez-Chanona E., Mühlbauer M., Jobin C.* The microbiota protects against ischemia/reperfusion-induced intestinal injury through nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) signaling. *Am J Pathol*. 2014;184:2965–75.
53. *Distrutti E., Cipriani S., Mencarelli A., Renga B. et al.* Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e63893. DOI: 10.1371/journal.pone.0063893
54. *Murata K., Tomosada Y., Villena J., Chiba E.* *Bifidobacterium breve* MCC-117 Induces Tolerance in Porcine Intestinal Epithelial Cells: Study of the Mechanisms Involved in the Immunoregulatory Effect. *Biosci Microbiota Food Health*. 2014;33:1–10.
55. *Dermott A., Huffnagle G.* The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142:24–31.
56. *Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M.* Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3072–84.
57. *Ford A., Quigley E., Lacy B., Lembo A. et al.* Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–61.
58. *Honma N., Ohtani K., Kikuchi H.* On effect of lactic acid bacteria *New Medicines and Clinics*. Part II. Clinical effects. 1987;36(1):75–80.
59. *Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P.* Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol*. 2007;9(5):1101–11.
60. *Ivanov D., Emonet C., Foata F. et al.* A serpin from the gut bacterium *Bifidobacterium longum* inhibits eukaryotic elastase-like serine proteases. *J Biol Chem*. 2006;281:17246–52.
61. *Macfarlane S., Woodmansey E., Macfarlane G.* Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:7483–92.
62. *Buhner S., Li Q., Vignali S. et al.* Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137:1425–34.
63. *Eiseman B.* Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44:854–9.
64. *Andrews P., Borody T., Shortis N. et al.* Bacteriotherapy for chronic constipation – a long term follow-up. *Gastroenterology*. 1995;108(4):A563.
65. *Smits L., Bouter K., de Vos W. et al.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145(5):946–53.
66. *Johnsen P.H., Hilpüsch F., Cavanagh J.P., Leikanger I.S. et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-

- group, singlecentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(1):17–24.
67. *Halkjer S., Christensen A., Lo B., Browne P. et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut.* 2018;0:1–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316434
68. *Manichanh C., Reeder J., Gibert P. et al.* Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome research.* 2010;20:1411–9.
69. *Hamilton M., Weingarden A., Sadowsky M. et al.* Standardized preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Amer J Gastroenterol.* 2012;107:761–7.

### Сведения об авторах

**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: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Зольникова Оксана Юрьевна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [Ks.med@mail.ru](mailto:Ks.med@mail.ru);  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Oxana Yu. Zolnikova\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [Ks.med@mail.ru](mailto:Ks.med@mail.ru);  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Поступила: 01.12.2018 Принята после доработки: 28.12.2018 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 01.12.2018 Revised: 28.12.2018 Published: 25.02.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Дифференциальный диагноз между язвенным колитом и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа

Е.А. Труш, А.В. Королев, Е.А. Полуэктова, П.В. Павлов, М.Г. Павлова, А.С. Тертычный, Ю.О. Сидорина, Н.А. Понкратова, О.С. Шифрин

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

**Цель представления клинического наблюдения:** продемонстрировать клиническую картину, тактику проведения дифференциального диагноза язвенного колита и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни у пациента с АПС 1 типа, тактику ведения такого больного.

**Основное содержание.** Пациент 25 лет с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа (АПС 1) предъявлял жалобы на жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью крови, быстро нарастающую слабость и снижение веса на 5 кг за неделю. При обследовании в день поступления исключена хирургическая патология. Далее проводилась дифференциальная диагностика между *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью и язвенным колитом, при этом не исключалась возможность сочетания данных заболеваний. В ходе обследования подтверждена *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, диагноз язвенного колита нуждался в дальнейшей верификации. АПС 1 типа нередко сочетается с другими заболеваниями, с которыми он, вероятно, патогенетически связан, однако механизмы таких взаимосвязей остаются неизвестными. Ранее в литературе указывалось на связь АПС 1 и клостридиальной инфекции. Сочетание язвенного колита с АПС 1 не описано.

**Заключение.** Особенностью данного клинического случая является развитие тяжелой *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Таким образом, при ведении пациентов с АПС 1 следует учитывать возможность развития клостридиальной инфекции ввиду встречаемости случаев сочетания данных заболеваний. В процессе лечения пациента с АПС 1 в неэндокринологических отделениях необходима консультация эндокринолога.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, язвенный колит, дифференциальная диагностика

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Труш Е.А., Королев А.В., Полуэктова Е.А., Павлов П.В., Павлова М.Г., Тертычный А.С., Сидорина Ю.О., Понкратова Н.А., Шифрин О.С. Дифференциальный диагноз между язвенным колитом и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):77–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-77-84>

## Differential Diagnosis between Ulcerative Colitis and *Clostridium Difficile*-Associated Disease in a Patient with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1

Elizaveta A. Trush, Alexander V. Korolev, Elena A. Poluektova, Pavel V. Pavlov, Maria G. Pavlova, Alexander S. Tertychny, Yulia O. Sidorina, Natalia A. Ponkratova, Oleg S. Shifrina

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

**Aim:** to demonstrate the clinical picture and the tactics of differential diagnosis between ulcerative colitis and *Clostridium difficile*-associated disease in a patient with APS-1, as well as to describe the tactics of managing such patients.

**Key findings.** A 25-year-old patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) complained of loose stools up to 10 times a day with blood admixture, rapidly growing weakness and a weight loss of 5 kg per week. When examined on the day of admission, surgical pathology was excluded. Further differential diagnostics between *Clostridium difficile*-associated disease and ulcerative colitis was carried out, with the possibility of combining these diseases being not excluded. The examination confirmed *Clostridium difficile*-associated disease, while the diagnosis of ulcerative colitis needed further verification. APS-1 is often combined with other diseases and is likely to be pathogenetically related with them; however, the mechanisms of such interrelations still remain unknown. Previous research has reported the relationship between APS-1 and clostridial infection. The combination of ulcerative colitis with APS-1 has not thus far been described.

**Conclusion.** A specific feature of the described clinical case consists in the development of severe *Clostridium difficile*-associated disease against the background of autoimmune polyglandular syndrome type 1. The management of patients with APS-1 should take into account the possibility of developing a clostridial infection, since these diseases can co-occur. When treating a patient with APS-1 in non-endocrine hospital units, consultation with an endocrinologist is necessary.

**Keywords:** autoimmune polyglandular syndrome type 1, *Clostridium difficile*-associated disease, ulcerative colitis, differential diagnosis.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Trush E.A., Korolev A.V., Poluektova E.A., Pavlov P.V., Pavlova M.G., Tertychny A.S., Sidorina Yu.O., Ponkratova N.A., Shifrin O.S. Differential Diagnosis between Ulcerative Colitis and *Clostridium Difficile*-Associated Disease in a Patient with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):77–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-77-84>

Больной Ш., 25 лет, госпитализирован в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью крови, быстро нарастающую слабость и снижение веса на 5 кг за неделю.

Пациент родился от 3-й беременности, роды первые (первые две закончились выкидышами со сроками 15 и 18 недель). Уже на 1 году жизни отмечались боли в животе, неустойчивый стул (чередование поносов и запоров); кандидоз ротовой полости, заеды в углах рта; появились изменения ногтевых пластин (утолщение с последующим полным или частичным исчезновением). На 2-м году жизни появилось потемнение кожи пальцев рук, ног, гениталий; прогрессировали диспепсические явления. В 3 года — тонические судороги с формированием «руки акушера». В отделении эндокринологии РДКБ диагностирован кандидо-эндокринный синдром (Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа), проявившийся кожно-слизистым кандидозом в сочетании с первичным гипопаратиреозом. Назначены препараты кальция, магния, дигидрохлорид (АТ-10), противогрибковые средства (кетоконазол). С 4-х лет алопеция. В 5 лет диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность. С этого времени получает заместительную терапию глюкокортикоидными препаратами и флуорокортизоном. В 8 лет выявлен первичный гипотиреоз, получает заместительную терапию препаратами левотироксина. В 24 года поставлен диагноз нормогонадотропного гипогонадизма.

Таким образом, к 5-ти годам у пациента имелась классическая триада, характерная для аутоиммун-

ного полигланулярного синдрома 1 типа (АПС 1): кожно-слизистый кандидоз, первичный гипопаратиреоз и первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Присоединившиеся в дальнейшем алопеция, гипотиреоз и гипогонадизм, вероятнее всего, также носят аутоиммунный характер и нередко встречаются у пациентов с АПС 1.

В 2003 году диагноз АПС 1 подтвержден результатами ДНК-диагностики: обнаружена мутация R257X в гомозиготном состоянии (наиболее частая мутация в российской популяции).

Настоящее ухудшение — с 16.05.2018, когда пациент, в связи с длительной (около 3-х дней) задержкой стула, принял 30 мг лактулозы, после чего отметил интенсивную резкую боль, преимущественно в левых отделах живота, учащение стула до четырех раз. По каналу СМП доставлен в хирургическое отделение ГКБ № 57 с подозрением на острую хирургическую патологию, которая в ходе обследования не подтверждена. 17.05.2018 выписан с рекомендацией продолжить лечение у эндокринолога. 18.05.2018 пациент самостоятельно обратился в Клинику эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на стул уже до 10 раз в сутки, гематохезию, резкую слабость, снижение веса на 5 кг за неделю (дефицит веса отмечался всю жизнь, однако столь выраженное и быстрое похудание отметил впервые). Проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия (данные приведены ниже), исключена хирургическая патология. Пациент госпитализирован в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы.

*На данном этапе диагностического поиска картина заболевания дает основания с большой долей вероятности предполагать язвенный колит*

(ЯК) и *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь, которые могут быть проявлены одновременно или по отдельности у одного и того же пациента. Также необходимо исключить кишечные инфекции с помощью бактериологического исследования кала.

Что касается АПС 1, то у нашего пациента он проявился всеми компонентами классической триады, характерной для данного синдрома: кандидозом кожи и слизистых, гипопаратиреозом, первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. Также в данном клиническом случае мы наблюдали и те заболевания, которые наиболее часто сочетаются с АПС 1, к ним относятся: алопеция, гипотиреоз, нормогонадотропный гипогонадизм.

Помимо проведения дифференциальной диагностики ЯК и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни перед нами стояла задача выяснения возможных взаимосвязей между ними и АПС 1.

Тот факт, что пациент родился от 3 беременностей, первых родов, при этом первые 2 беременности закончились выкидышами, свидетельствует в пользу генетического заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, что характерно для АПС 1.

Объективные данные при поступлении в отделение: состояние средней тяжести. Температура тела 36,6 °С. Рост 169 см, масса тела (МТ) 48 кг, индекс МТ (ИМТ) = 16,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, бледной окраски, тотальная алопеция. Телосложение астеническое. Костно-мышечная система — без видимой патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 100 в минуту, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. Перкуторные размеры печени и селезенки не увеличены. Живот при пальпации мягкий, вздут, чувствительный в левой подвздошной области, левом подреберье. При аускультации отмечается снижение перистальтики. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Симптомов раздражения брюшины нет.

Таким образом, исходя из данных жалоб, анамнеза, объективного обследования и проведенной в день поступления колоноскопии (данные приведены ниже), поставлен предварительный диагноз.

Основное комбинированное заболевание:

1. Язвенный колит, тотальная форма, активность по Truelove-Witts III.

2. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, тяжелая форма.

Фоновое заболевание:

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа: Кандидоз кожи и слизистых. Первичный гипопаратиреоз средней тяжести. Первичный гипокортицизм средней тяжести. Нормогонадотропный гипогонадизм. Первичный гипотиреоз.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 129 г/л (норма 117–180 г/л), лейкоциты  $23 \times 10^9$ /л (норма 4,0–11,0  $\times 10^9$ /л), нейтрофилы 73,1 % (норма 45–72 %), моноциты 14,7 % (норма 2–10 %), СОЭ 50 мм/ч (норма 2–15 мм/ч), остальные показатели в пределах референсных значений. Отклонений от нормы в общем анализе мочи и кала не выявлено, реакция кала на скрытую кровь отрицательная (анализ кала от 24.05.2018). В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня железа в крови до 4,4 мкмоль/л (норма 9,0–30,0 мкмоль/л) и калия до 3,3 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л), а также увеличение уровня С-реактивного белка до 1,23 мг/дл (норма 0–0,8 мг/дл). Согласно анализу коагулограммы, отмечено увеличение фибриногена до 5,08 г/л (норма 2,7–4,0 г/л), такие показатели, как протромбин по Квику, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбoplastинное время (АЧТВ), тромбиновое время, не изменены. В связи с тем что в спектр диагностического поиска включена *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, выполнен анализ кала на токсины *Clostridium difficile*, который дал положительные результаты относительно токсина В, токсин А не обнаружен. При проведении бактериологического исследования кала возбудители кишечных инфекций (дизентерии, сальмонеллеза) не обнаружены.

Данные, полученные в лабораторных исследованиях, свидетельствуют в пользу выраженного воспалительного процесса (нейтрофильный лейкоцитоз, высокие цифры СОЭ, повышение С-реактивного белка и фибриногена). Уровень гемоглобина, несмотря на кровопотерю, в пределах нормальных значений, что обусловлено дегидратацией организма. Снижение уровня калия подтверждает предполагаемую ранее причину снижения уровня железа — тяжелой перистальтики, снижение уровня железа наиболее вероятно связано с гематохезией. Наличие острых кишечных инфекций (дизентерии, сальмонеллеза) исключено. Выявление токсина В *Clostridium difficile* подтверждает диагноз *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Диагноз ЯК может быть верифицирован только на последующих этапах диагностического поиска.

При электрокардиографии выявлена синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 115 в минуту.

Синусовая тахикардия обусловлена воспалительной активностью и дегидратацией, которые подтверждены результатами лабораторных исследований. Данные ЭКГ согласуются с данными физикального обследования.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): признаки хронического воспаления слизистой оболочки пищевода (слизистая оболочка пищевода бледно-розовая, тусклая, с участками эксфолиации). Слизистая желудка во всех отделах неравномерно гиперемирована с расширенными желудочны-

ми полями, по всем стенкам определяются точечные эрозии с помарками солянокислого гематина. В двенадцатиперстной кишке имеются признаки хронического воспаления слизистой оболочки бульбарного отдела.

*Таким образом, в заключении ЭГДС: эндоскопическая картина хронического эзофагита, эрозивно-геморрагического гастрита, эрозивного бульбита. Хронический эзофагит является проявлением хронического кандидоза в ремиссии.*

При колоноскопии осмотрено 20 см подвздошной кишки — слизистая оболочка бархатистая, с очагами гиперплазии лимфоидных фолликулов, взята биопсия. Начиная со второй гаустры дистальнее баугиниевой заслонки и вплоть до дистальной части сигмовидной кишки визуализированы множественные разнокалиберные язвенные дефекты, эрозии, приобретающие сливной характер под густым слоем фибрина, более выраженные в восходящей и в поперечно-ободочной кишке. Слизистая в этой зоне выражено отечная, гиперемирована, сосудистый рисунок не прослеживается. Тонус толстой кишки снижен, складки и гаустры сглажены. Перистальтика замедленная. Просвет восходящей кишки сужен. Слизистая сигмовидной кишки розовая с единичными эрозиями под фибрином. Из толстой кишки также взята биопсия в нескольких местах (рис. 1).

*Таким образом, картина при колоноскопии соответствует тотальной форме выраженного язвенного колита, однако окончательное заключение возможно только после получения результатов гистологического исследования.*

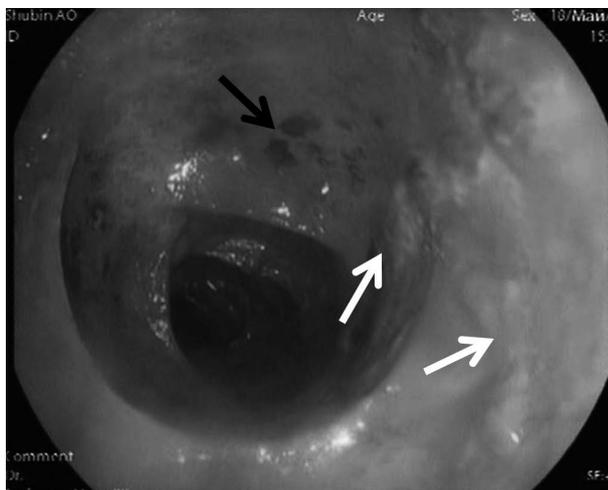


Рис. 1. Эндоскопическое исследование толстой кишки. На фоне гиперемированной и отечной слизистой видны множественные сливные эрозии (указаны черной стрелкой) и наложения фибрина — псевдомембраны (указаны белыми стрелками)

Fig. 1. Endoscopic examination of the colon. Multiple confluent erosions (indicated by a black arrow) and fibrin overlays — pseudomembranes (indicated by white arrows) — are visible against the background of hyperemic and edematous mucosa

Биопсийное исследование (1948/6192-95): Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки без структурных и воспалительных изменений. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с обширными участками некроза и гиалиноза собственной пластинки слизистой, с убылью и уменьшением в размерах крипт, поверхность покрыта фибринозно-лейкоцитарным экссудатом (рис. 2–7).

*По результатам гистологического исследования данных за язвенный колит не обнаружено (не обнаружено абсцессов крипт, патологического, разветвленного строения крипт, псевдополипов). Морфологическая картина больше соответствует инфекционному некротическому колиту.*

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с болюсным контрастированием КТ-признаков органических изменений тонкой и толстой кишки не выявлено. *Данные КТ-исследования также не подтверждают диагноз ЯК.*

*Таким образом, приведенные выше данные лабораторных и инструментальных исследований, а также морфологического исследования свидетельствуют скорее в пользу Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Однако полностью исключить ЯК можно после динамического наблюдения состояния слизистой толстой кишки при колоноскопии и повторном гистологическом исследовании. Для проведения контрольной колоноскопии с взятием биопсии и контроля состояния пациенту предложено обратиться в клинику повторно в течение нескольких месяцев.*

*Диагноз при выписке*

*Основное комбинированное заболевание:*

1. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь (токсин В положительная), тяжелая форма.
2. Язвенный колит, тотальная форма, активность по Truelove-Witts III.

*Фоновое заболевание:*

*Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа: Кандидоз кожи и слизистых. Первичный гипопаратиреоз средней тяжести. Первичный гипокортицизм средней тяжести. Нормогонадотропный гипогонадизм. Первичный гипотиреоз.*

*Сопутствующие заболевания:*

*Эрозивный гастрит, Helicobacter pylori отрицательный. Дуоденит.*

В первую очередь пациенту назначено лечение ЯК (преднизолон в/в капельно по 60 мг утром, по 30 мг вечером в течение 7 дней, далее *per os* 5 мг (8 табл. Утром + 2 табл. в обед) с дальнейшим снижением; пентаса 3 г утром) и Clostridium difficile-ассоциированной болезни (ванкомицин 250 мг × 4 раза в день). В связи с найденным у пациента при ЭГДС эрозивным гастритом назначен омепразол (20 мг, 1 табл. утром и вечером). Так как у пациента отмечено выраженное снижение массы тела, в схему лечения включено энтеральное питание — модулен, как рекомендованное при ЯК. Продолжена заместительная (кортеф 10 мг, 1 табл. × 3 раза в день; коргинефф 0,1 мг,

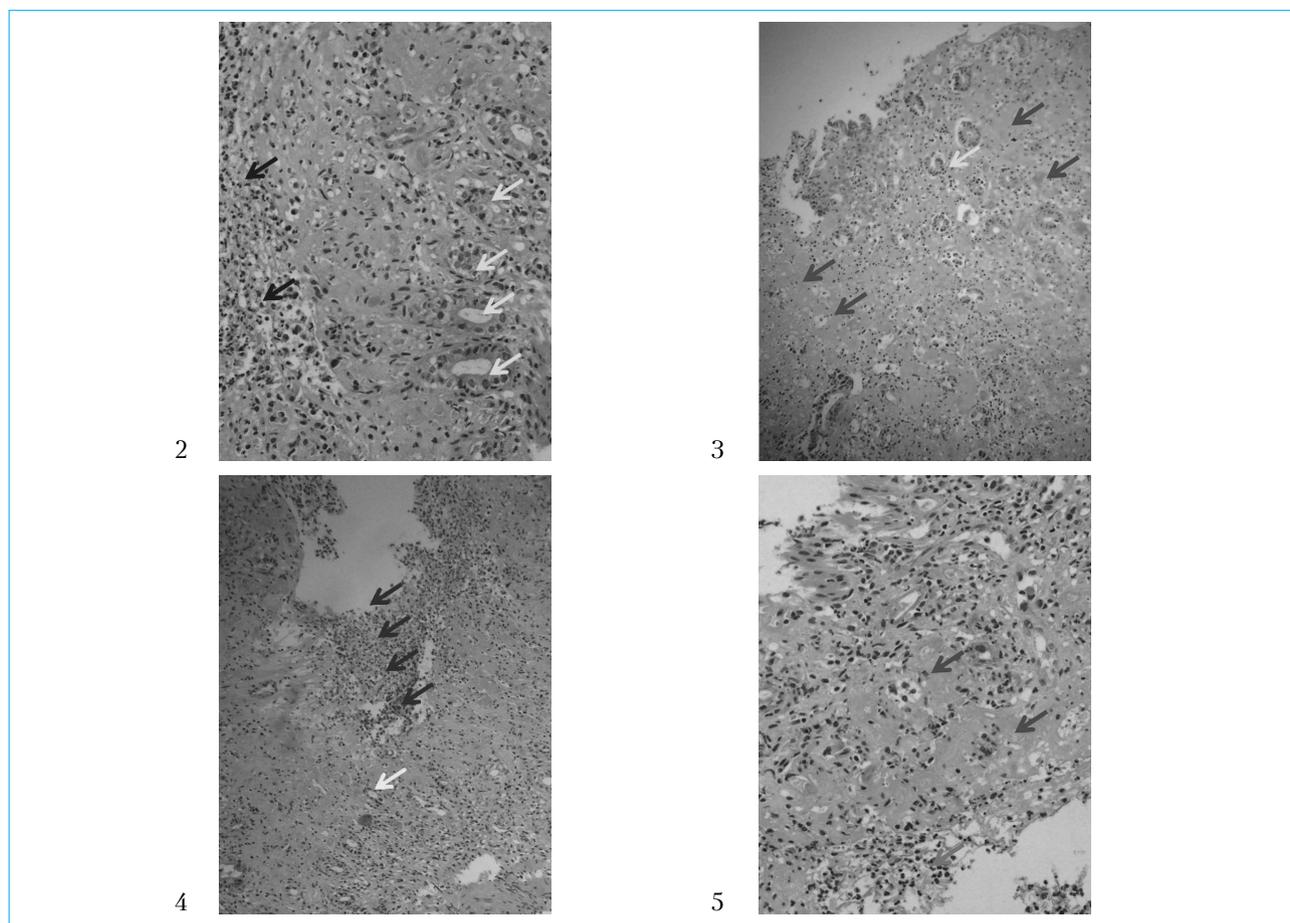


Рис. 2–5. Гистологические препараты толстой кишки. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с обширными участками некроза и гиалиноза собственной пластинки слизистой (указаны красными стрелками), с убылью и уменьшением в размерах крипт (указаны зелеными стрелками), поверхность покрыта фибринозно-лейкоцитарным экссудатом (указан голубыми стрелками)

Fig. 2–5. Histological preparations of the colon. Biopsy specimens of the colon mucosa with extensive areas of necrosis and hyalinosis of the own mucous plate (indicated by red arrows), with a loss and decrease in size of crypts (indicated by green arrows), the surface is covered with fibrinous-leukocyte exudate (indicated by blue arrows)

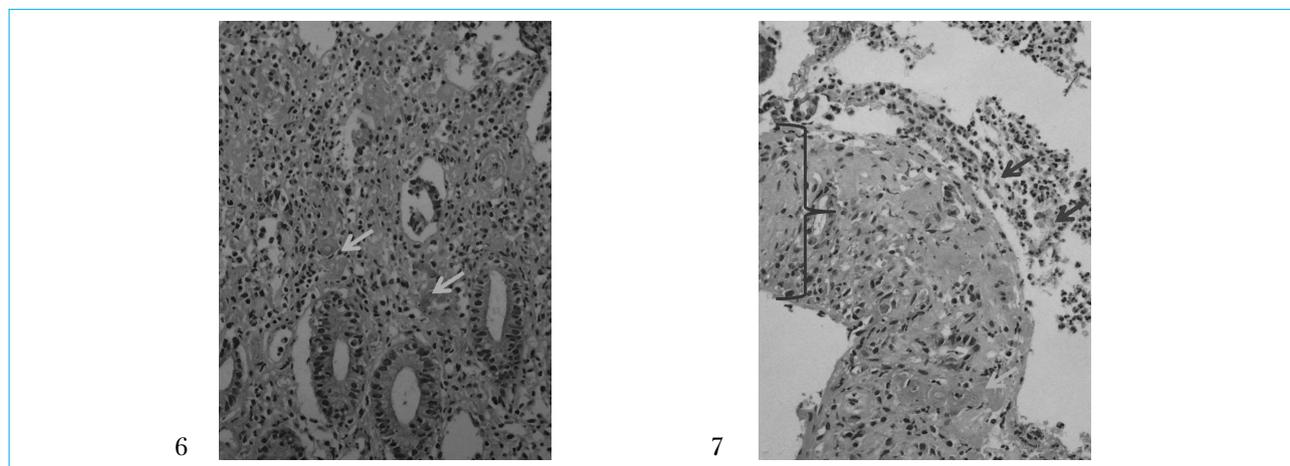


Рис. 6, 7. Гистологические препараты толстой кишки. Дополнительно обнаружены тромбы в просвете капилляров (указаны желтыми стрелками), истончение слизистой (показано фигурной скобкой). Виден фибринозно-лейкоцитарный экссудат на поверхности (указан голубыми стрелками)

Fig. 6, 7. Histological preparations of the colon. Additionally, blood clots were found in the capillary lumen (indicated by yellow arrows), as well as the thinning of the mucous membrane (shown by brace). Fibrinous leukocyte exudate is visible on the surface (indicated by blue arrows)

3/4 табл.; L-тироксин 75 мкг утром; кальций сандоз 500 мг × 2 раза в день; Рокальтрол 0,25 мкг × 4 капсулы в сутки (1 мкг/сут.) и противогрибковая терапия (флуконазол 150 мг/сут).

На фоне лечения отмечена положительная динамика. Улучшилось самочувствие, прошла слабость, нормализовался стул. В клиническом анализе крови от 13.06.2018 нормализовался уровень лейкоцитов и СОЭ. В биохимическом анализе крови нормализовались уровни калия и железа. Остальные показатели также в пределах референсных значений.

12.10.2018 пациент обратился в клинику для контрольного обследования. На момент обращения жалоб не предъявлял. При расспросе выяснено, что стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Лабораторные анализы и ЭГДС выполнены у пациента амбулаторно, патологических изменений не обнаружено. При контрольной колоноскопии не выявлено признаков воспаления или повреждения слизистой, гаустрация сохранена, перистальтика нормальная. Учитывая результаты прошлого гистологического исследования, взята биопсия, структурных и воспалительных изменений в биоптатах не обнаружено.

Таким образом, диагноз ЯК исключен.

## Обсуждение

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) — это первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями [1].

В настоящий момент выделяют 3 типа АПС. Они различаются характеризующими их триадами. Так, для АПС 1 характерны кандидоз кожи и слизистых, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, для АПС 2 — аутоиммунный тиреоидит, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 типа, АПС 3 характеризуется ассоциацией аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими аутоиммунными поражениями, за исключением хронической первичной надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза. Локализация мутаций, являющихся причиной данных синдромов, также различна [1].

АПС 1 (синдром Уайткер, кандидополиэндокринный синдром (КПЭС)) относится к очень редким (орфанным) наследственным заболеваниям. Манифестирует в детском возрасте (пик манифестации — 12 лет). Большинство случаев заболевания зарегистрировано в финской популяции, среди иранских евреев и жителей острова Сардиния, что, вероятно, связано с их длительной изоляцией. АПС 1 описан в 1956 году врачом-педиатром *Joanne Whitaker* (англ.) [2, 3].

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа — моногенное, аутосомно-рецессивное забо-

левание с полной пенетрантностью. К развитию АПС 1 приводит мутация гена аутоиммунного регулятора (AIRE), расположенного на длинном плече 21 хромосомы (21q22.3). Ген AIRE экспрессируется преимущественно в тимусе и регулирует процесс негативной селекции Т-лимфоцитов, при которой происходит отбор и элиминация тех Т-лимфоцитов, которые активны в отношении антигенов собственного организма. Таким образом, при АПС 1 происходит нарушение негативной селекции, и Т-лимфоциты, активные в отношении собственных антигенов, попадают в кровотоки и реализуют аутоиммунные реакции. Однако при данном синдроме аутоиммунные реакции обусловлены патологией не только клеточного иммунитета, но и гуморального. Так, у пациентов с АПС 1 обнаружены антитела к интерферону-ω (100 % случаев), интерферону-α (95 % случаев), интерлейкину (ИЛ)-22 (>90 % случаев), ИЛ-17 (75 % случаев). ИЛ-22 участвует в реализации противогрибкового иммунитета, снижение его концентрации приводит к развитию кандидоза кожи и слизистых при данном заболевании [2, 4, 5].

На 2016 год описано 117 мутаций в гене AIRE по данным международной базы мутаций у человека (Human Gene Mutation Database, HGMD). Самые часто встречаемые мутации: p.R257 («финская»), p.R139 («сардинская»), p.Y85C (характерна для иранских евреев), названы в соответствии с теми народами, где частота соответствующей мутации наибольшая [2]. В Российской Федерации чаще всего встречается мутация p.R257X, которая и обнаружена у нашего пациента в результате ДНК-исследования [2, 6].

Клиническая картина заболевания обусловлена аутоиммунным поражением различных органов и систем, в первую очередь — эндокринных. Кандидоз при АПС 1 носит генерализованный характер и поражает слизистые оболочки полости рта, гениталий, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также кожу, ногтевые валики, ногти. Проявляется достаточно рано, в первые 5 лет жизни. Гипопаратиреоз, возникающий в первые 5–10 лет жизни, проявляется гипокальциемией, приводящей к судорогам мышц конечностей, ларингоспазму, судорожными припадками, напоминающими эпилепсию. Кроме того, на фоне гипопаратиреоза возможно развитие диареи [4]. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность манифестирует обычно позже и имеет классические симптомы, хотя иногда может протекать бессимптомно на протяжении длительного времени и впервые проявиться аддисоническим кризом на фоне стресса [2, 5]. Для постановки диагноза АПС 1 достаточно выявления 2 из 3 основных компонентов заболевания. У нашего пациента все три основных компонента заболевания проявились достаточно рано — до 5-ти лет.

Среди заболеваний ЖКТ с АПС 1 ассоциированы: синдром мальабсорбции (23 % случаев),

атрофический гастрит с пернициозной анемией (14 % случаев) или без нее, хронический аутоиммунный гепатит (12 % случаев), инфекции ЖКТ (кандидоз кишечника, хронический лямблиоз, *C. difficile*-ассоциированная инфекция), экскреторная недостаточность поджелудочной железы (4 % в финской когорте), аутоиммунная энтеропатия (25–30 % случаев) [2, 4]. Таким образом, установленный у нашего пациента диагноз *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни связан с АПС 1, что может быть обусловлено в том числе и постоянным приемом глюкокортикоидов [4]. Прием иммуносупрессивных препаратов, включая глюкокортикоиды, является фактором риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, согласно клиническим рекомендациям российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Данные о взаимосвязи язвенного колита и АПС 1 не найдены. Наш пациент получал глюкокортикоиды в виде заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности. Однако на протяжении всей его жизни препараты и их дозировки менялись и не всегда были физиологическими.

У пациентов с АПС 1 с гастроинтестинальными симптомами в 89 % случаев найдены антитела к триптофангидроксилазе, ферменту энтерохроматофинных клеток, участвующему в синтезе серотонина. Также у этих пациентов обнаружено

уменьшение количества или отсутствие энтерохроматофинных клеток ЖКТ. В 34 % случаев данные антитела обнаружены у пациентов с АПС 1 без гастроинтестинальных симптомов [4].

## Заклучение

Особенностью данного клинического случая является развитие тяжелой *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Обнаружена причинно-следственная связь между АПС 1, его лечением и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью. Таким образом, при появлении дополнительных факторов риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни у пациентов с АПС 1 (антибиотикотерапия, госпитализация, конкурирующие заболевания, оперативные вмешательства на органах ЖКТ, снижение кислотности желудочного сока при приеме ИПП и др.) необходимо особенно внимательно относиться к профилактике данной инфекции. При лечении пациентов с АПС 1 в отделениях неэндокринологического профиля необходима консультация эндокринолога при подборе терапии и периодический контроль электролитного состава крови (особенно кальция и калия) для своевременной корректировки дозы препаратов заместительной терапии.

## Литература / References

1. Михина М.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Орлова Е.М., Созаева Л.С., Eystein S. Husebye и др. Особенности течения аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Клин мед. 2015;93(8):55–9 [Mikhina M.S., Molashenko N.V., Troshina E.A., Orlova E.M., Sozaeva L.S., Eystein S. Husebye et al. Features of the course of autoimmune polyglandular syndrome type 1. Clin Med. 2015;93(8):55–9 (In Rus.)].
2. Орлова Е.М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2017 [Orlova E.M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: clinical variants, genetic fundamentals, immunological markers, treatment and prognosis. Thesis for the degree of Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2017 (In Rus.)].

3. Whitaker J., Landing B.H., Esselborn V.M., Williams R.R. The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. J Endocrinol. 1956;16:1374–87.
4. Kluger N., Jokinen M., Krohn K., Ranki A. Gastrointestinal Manifestations in APECED Syndrome. J Clin Gastroenterol. 2013;47:112–20.
5. Proust-Lemoine E., Saugier-Verber P., Wemeau J.-L. Polyglandular autoimmune syndrome type 1. Presse Med. 2012;41:e651–62.
6. Orlova E.M., Bukina A.M., Kuznetsova E.S., Kareva M.A., Zakharova E.U., Peterkova V.A. et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. Horm Res Paediatr. 2010;73:449–57.

## Сведения об авторах

**Труш Елизавета Александровна\*** — студентка 6 курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dr.gon-fly@mail.ru.

**Королев Александр Владимирович** — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: akorolew7@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

## Information about authors

**Elizaveta A. Trush\*** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: dr.gon-fly@mail.ru.

**Alexander V. Korolev** — Gastroenterologist, Department of Chronic Diseases of the Intestine and Pancreas, University clinical hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: akorolew7@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Полужтова Елена Александровна** — профессор 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: polouektova@rambler.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Павлов Павел Владимирович** — заведующий отделением эндоскопии УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Павлова Мария Геннадиевна** — доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mgp.med@gmail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Тертычный Александр Семенович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Сидорина Юлия Олеговна** — аспирант 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: shifrina.julia@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Понкратова Наталья Александровна** — аспирант 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: natynka-@list.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Шифрин Олег Самуилович** — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Elena A. Poluektova** — Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: polouektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Pavel V. Pavlov** — Head of the Endoscopy Department, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pvpavlov@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Maria G. Pavlova** — Assoc. Prof., Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mgp.med@gmail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Alexander S. Tertychny** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy named after academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: atertychnyy@yandex.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Yulia O. Sidorina** — Post-graduate student, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrina.julia@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Natalia A. Ponkratova** — Post-graduate student, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: natynka-@list.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Oleg S. Shifrin** — Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oleg\_shifrin@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Поступила: 09.12.2018 Принята после доработки: 24.12.2018 Опубликована: 25.02.2019  
Submitted: 09.12.2018 Revised: 24.12.2018 Published: 25.02.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии  
при поражениях печени  
различного генеза

Воздействует на основные механизмы  
развития повреждения печени:

- митохондриальную дисфункцию
- повреждение клеточных мембран
- оксидативный стресс
- холестаза, цитолиз
- нарушение белково-синтетической функции



Инфузионный гепатотропный препарат

РЕКЛАМА, Рег. № АСР-009341/09 от 21.08.2017



# Результат, способный вдохновлять



**Гепатопротектор  
с видимым эффектом  
через 7 дней терапии<sup>1-2</sup>**

- Улучшение биохимических показателей крови<sup>\*1</sup>
- Улучшение самочувствия<sup>1-2</sup>



На правах рекламы

**Гептрал®**, МНН: Адеметионин. Регистрационный номер: ЛП-004269. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** Внутривенный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутривенный холестаз у беременных; симптомы депрессии. **Противопоказания:** Генетические нарушения, влияющие на метионинный цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистемию (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, возраст до 18 лет (отсутствует медицинское применение у детей и подростков). **С осторожностью:** Биполярные расстройства; беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пожилой возраст; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызвало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. **Начальная терапия:** рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сут внутрь. **Депрессия:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутрипеченочный холестаз:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** 500 или 800–1600 мг/сут. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применением препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** Бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентами с циррозом печени на фоне гиперсплзетемии необходим систематический контроль содержания железа в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в галлюциноз или манию у пациентов, принимавших адеметионин. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 26.05.2017 на основании ИМП от 28.04.2017. <sup>1</sup> При различных заболеваниях печени с симптомами внутривенного холестаза. <sup>2</sup> Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of Intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1990; 99: 211–215. <sup>3</sup> Инструкция по применению препарата Гептрал® (Адеметионин), 500 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, от 28.04.2017.

ООО «Эбботт Лэбораториз». 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис». Тел. (495) 258-42-80, [www.abbott-russia.ru](http://www.abbott-russia.ru) РУНЕР181980 от 31.01.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



# Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей)

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, А.Ю. Барановский<sup>2</sup>, К.Л. Райхельсон<sup>2</sup>, Л.К. Пальгова<sup>2</sup>,  
М.В. Маевская<sup>1</sup>, Э.А. Кондрашина<sup>2</sup>, Н.В. Марченко<sup>2</sup>, Т.П. Некрасова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с лекарственными поражениями печени (ЛПП) предназначены для врачей всех специальностей, которые в своей практической работе встречаются с такими пациентами.

**Основное содержание.** Рекомендации содержат информацию об эпидемиологических данных, используемой терминологии, принципах диагностики, классификации, прогноза и ведения пациентов с ЛПП. В рекомендациях перечислены фармакологические агенты, которые наиболее часто вызывают ЛПП, в том числе — с летальным исходом. Подробно описаны дозозависимые и непредсказуемые (собственно гепатотоксические) и дозозависимые и непредсказуемые (идиосинкразические) ЛПП, что имеет непосредственное практическое значение. Обсуждены критерии и типы ЛПП, приведены наиболее надежные диагностические и прогностические шкалы и индексы. Рассмотрен патогенез и факторы риска развития ЛПП. Представлены клиничко-морфологические формы (фенотипы) ЛПП. Приведены принципы проведения дифференциального диагноза при ЛПП. Описана роль и ценность различных диагностических методов при обследовании пациента с подозрением на ЛПП, уделено внимание роли биопсии печени. Рассмотрены клинические ситуации, в которых ЛПП может приобретать хроническое течение. Представлен раздел по оценке причинно-следственных связей в диагнозе ЛПП, показана практическая ценность применения шкалы CIOMS-RUCAM. Подробно проанализированы лечебные мероприятия и фармакотерапия при различных фенотипах ЛПП и в различных клинических ситуациях. Обсуждено применение глюкокортикостероидов при ЛПП.

**Заключение.** Данные клинические рекомендации позволят улучшить качество оказываемой медицинской помощи населению в области гепатологии.

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, диагностика, фенотипы, классификация, прогноз, ведение пациентов, фармакотерапия, глюкокортикостероиды

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):85–115. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-85-115>

## Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians)

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Andrey Yu. Baranovsky<sup>2</sup>, Karina L. Raikhelson<sup>2</sup>, Lyudmila K. Palgova<sup>2</sup>, Marina V. Maevskaya<sup>1</sup>, Elina A. Kondrashina<sup>2</sup>, Natalya V. Marchenko<sup>2</sup>, Tatyana P. Nekrasova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim.** Clinical guidelines for the management of adult patients suffering from drug-induced liver injuries (DILI) are intended for all medical specialists, who treat such patients in their clinical practice.

**Key findings.** The presented recommendations contain information about the epidemiological data, terminology, diagnostic principles, classification, prognosis and management of patients with DILI. The recommendations list pharmacological agents that most commonly cause DILI, including its fatal cases. Dose-dependent and predict-

able (hepatotoxic), as well as dose-independent and unpredictable (idiosyncratic) DILI forms are described in detail, which information has a particular practical significance. The criteria and types of DILI are described in detail, with the most reliable diagnostic and prognostic scales and indices being provided. The pathogenesis and risk factors for the development of DILI are considered. The clinical and morphological forms (phenotypes) of DILI are described. The diseases that are included into the differential diagnosis of DILI, as well as the principles of its implementation, are given. The role and significance of various diagnostic methods for examining a patient with suspected DILI is described, with the liver biopsy role being discussed. Clinical situations, in which DILI can acquire a chronic course, are described. A section on the assessment of causal relationships in the diagnosis of DILI is presented; the practical value of using the CIOMS-RUCAM scale is shown. All possible therapeutic measures and pharmacological approaches to the treatment of patients with various DILI phenotypes are investigated in detail. A particular attention is paid to the use of glucocorticosteroids in the treatment of DILI.

**Conclusion.** The presented clinical recommendations are important for improving the quality of medical care in the field of hepatology.

**Keywords:** drug-induced liver injuries, drug-induced liver injury diagnosis, drug-induced liver injury phenotypes, drug-induced liver injury classification, drug-induced liver injury prognosis, drug-induced liver injury patient management, pharmacotherapy, glucocorticosteroids

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):85–115. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-85-115>

## Введение

Глобальная база данных Vigibase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 г. содержит 13 208 000 отчетов. Только в течение 2015–2016 гг. она увеличилась на 18 % (1,984 млн новых случаев) [1]. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств (ЛС), служит гепатотоксичность. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10 % от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [2]. Их высокая распространенность, широкий спектр клинических проявлений, отсутствие однозначных методов диагностики, нередко плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных проблем в клинической практике. Следует сразу отметить, что поражения печени могут вызываться не только ЛС, но и биологически активными добавками (БАД), а также средствами растительного происхождения. Для удобства все они объединены термином ЛПП.

## Эпидемиология

В Российской Федерации (РФ) острые ЛПП регистрируются у 2,7 % госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [3].

По данным зарубежных авторов, ЛПП наблюдаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих ЛС [4–6]; в 2–5 % случаев служат причиной желтухи у госпитализированных пациентов, составляют около 10 % всех случаев острого гепатита [5, 7], служат причиной 11 % случаев острой пече-

ночной недостаточности [8, 5], до 40 000 смертей в год обусловлено ЛПП [9, 10]. ЛС могут быть причиной хронического поражения печени и формирования выраженного фиброза/цирроза [9, 10].

Тяжесть ЛПП варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу. Иллюстрацией может служить работа Ghabril и соавт. [11], которые изучили степень тяжести 542 случаев ЛПП: в 60 % они были легкими и умеренно выраженными, в 37 % — тяжелыми, в 3 % — летальными.

Наиболее частые фармакологические агенты — причины ЛПП с летальным исходом приведены в таблице 1.

ЛПП подразделяются на предсказуемые (собственно гепатотоксические) и непредсказуемые, или идиосинкразические (см. подробнее в разделе «Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии»).

Наиболее частой причиной тяжелых неидиосинкразических ЛПП в развитых странах служит парацетамол, поскольку относится к категории безрецептурных препаратов [9, 10].

Идиосинкразические ЛПП встречаются реже, на их долю приходится 13–16 % случаев острой печеночной недостаточности [9, 10].

К настоящему времени подтверждена роль более 1000 ЛС, пищевых добавок и растительных продуктов в развитии ЛПП, и этот перечень продолжает увеличиваться с каждым годом [9].

Удобным информационным ресурсом служит сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), содержащий информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [13].

В зависимости от известного риска развития ЛПП, определенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности,

**Таблица 1.** Препараты, наиболее часто вызывающие ЛПП с летальным исходом (К. Tajiri, Y. Shimizu, 2008) [12]

**Table 1.** Drugs most commonly causing drug-induced liver injuries with the lethal outcome (К. Tajiri, Y. Shimizu, 2008) [12]

Группы препаратов, препараты	n (%)
Парацетамол (ацетаминофен)	305 (16,9)
<b>Антиретровирусные</b>	303 (16,8)
<b>Противоопухолевые:</b>	223 (12,3)
флутамид	59 (3,3)
циклофосфамид	56 (3,1)
метотрексат	55 (3,0)
цитарабин	53 (2,9)
<b>Противосудорожные</b> (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
Троглитазон	211 (11,7)
<b>Антибиотики:</b>	57 (3,2)
травофлоксацин*	52 (2,9)
триметроприм	
<b>Противотуберкулезные</b> (изониазид)	57 (3,2)
<b>Нестероидные противовоспалительные средства</b> (диклофенак)	57 (3,2)
<b>Анестетики</b> (галотан)	56 (3,1)
<b>Опиоиды</b> (оксикодон)	56 (3,1)

\* Снят с производства в связи с выявленными побочными эффектами, относится к группе фторхинолонов.

группой экспертов DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network, <http://www.dilin.org>) предложено разделить все ЛС на следующие категории:

- категория А — более 50 сообщений;
- категория В — 12–50 сообщений;
- категория С — 4–11 сообщений;
- категория D — 1–3 сообщения;
- категория E — сообщения о гепатотоксичности отсутствуют [14].

Кроме того, выделяется категория X, когда гепатотоксичность ЛС не может быть адекватно оценена (новое или редко используемое лекарство) [14]. Некоторые авторы предлагают ввести в эту классификацию еще и категорию Т, в которую должны быть включены препараты, проявляющие свою гепатотоксичность лишь при использовании в дозах, превышающих терапевтические [15].

В таблице 2 приведены ЛС, относящиеся к категориям А и В, которые наиболее часто назначаются практикующими врачами различных специальностей. В таблице 3 представлены ЛС, часто вызывающие идиосинкразические ЛПП.

ЛПП служат нередким спутником противоопухолевой химиотерапии (табл. 4) [16, 17].

Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных БАД и средств народной медицины [18, 19]. Известна гепатотоксичность растений, используемых в китайской и аюрведической медицине (чистотела, цимицифуги, дубровника, блоховника), а также компонентов «Гербалайфа» и многих других.

Важное значение имеет взаимодействие между различными фитоконпонентами [18].

#### **Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии**

Нежелательные лекарственные реакции, вне зависимости от характера поражения, принято разделять на четыре типа — А, В, С и D [20, 21].

Тип А — частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (например, высокие дозы парацетамола) или в результате межлекарственных взаимодействий; могут наблюдаться у любого человека.

Тип В — нечастые непредсказуемые дозозависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкразия и другие реакции).

Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).

Тип D — отсроченные эффекты ЛС.

ЛПП обычно подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

Собственно гепатотоксические реакции (например, передозировка парацетамола) связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы и стереотипны, могут развиваться у любого человека с той или иной степенью тяжести. Идиосинкразические ЛПП возникают лишь у отдельных индивидуумов, обусловлены иммунологической реактивностью организма или генетическими особенностями, мало зависят от дозы, их клиническое течение и исходы вариабельны [18].

Таблица 2. ЛС, наиболее часто вызывающие ЛПП (относящиеся к категориям А и В)

Table 2. A and B category drugs most commonly causing drug-induced liver injuries

Категория А		Категория В
более 50 сообщений		12–50 сообщений
аллопуринол амиодарон амоксциллин-клавуланат анаболические стероиды аторвастатин азатиоприн / 6-меркаптопурин бусульфан карбамазепин хлорпромазин контрацептивы дантролен диклофенак диданозин дисульфирам эфавиренз эритромицин флоксуридин флуклоксациллин флутамид соли золота галотан гидралазин тиклопидин вальпроат	ибупрофен инфликсимаб интерферон $\alpha$ / пегинтерферон $\alpha$ интерферон бета изониазид кетоназол метотрексат метилдопа миноциклин невирапин нимесулид нитрофурантоин фенитоин пропилтиоурацил пиразинамид рифампицин симвастатин сульфаметоксазол/триметоприм сульфасалазин сульфаниламиды сулиндак телитромицин тиогуанин	амодиаквин* азитромицин хлорзоксазон ципротерон гепарин иматиниб иринотекан левофлоксацин офлоксацин оксациллин фенобарбитал ставудин тамоксифен тербинафин

Примечание: \* – Лекарственный препарат не зарегистрирован в РФ.

Таблица 3. Пятерка лекарственных препаратов — лидеров по частоте вызываемых ими идиосинкразических ЛПП

Table 3. Top-five drugs causing idiosyncratic drug-induced liver injuries

Данные регистров		
Испания, 2005	Исландия, 2013	DILIN, США, 2015
амоксциллин клавуланат изониазид рифампицин + изониазид + пиразинамид флутамид ибупрофен	амоксциллин клавуланат диклофенак азатиоприн инфликсимаб нитрофурантоин	амоксциллин клавуланат изониазид нитрофурантоин сульфаметоксазол/триметоприм миноциклин

### Критерии ЛПП

Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) были согласованы отдельные термины для описания нежелательных реакций на ЛС [21]: предпочтительным служит термин «лекарственное повреждение печени», поскольку в отсутствие гистологических данных невозможно говорить о его конкретном типе.

Для пациентов с желтухой рекомендуется определение показателя R – отношение активности АЛТ (кратность к верхнему пределу нормы (ВПН)) к ЩФ (кратность к ВПН), в том числе его повторная оценка в процессе наблюдения за больным:  $R \text{ (отношение)} = \text{АЛТ (кратность ВПН)} / \text{ЩФ (кратность ВПН)}$ .

**Типы ЛПП.** CIOMS было предложено выделить определенных типов поражения печени согласно показателю R (см. табл. 5) [21].

Кроме того, CIOMS рекомендует применять термин «острое повреждение печени» при длительности заболевания менее 3 мес., «хроническое» – при длительности заболевания более 3 мес. [21]. Это положение основано на том, что фиброз печени формируется через 3 мес. от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП [22], при холестатическом типе ЛПП термин «хроническое» применим при длительности заболевания 6 месяцев и более. Диагноз хронического ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени.

**Степени тяжести ЛПП.** В клинической практике рекомендуется использовать критерии

**Таблица 4.** Частота гепатотоксичности противоопухолевых препаратов согласно «Клиническим рекомендациям по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией» Ассоциации онкологов России, 2014 [16]

**Table 4.** Frequency of the hepatotoxicity of anticancer drugs according to the “Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer chemotherapy” by the Russian Oncology Association, 2014 [16]

Препараты	Частота гепатотоксичности (%)
Цитарабин	44–100
Флуородезоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	до 80
СМФ (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкаалкалоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

**Таблица 5.** Типы ЛПП

**Table 5.** Types of drug-induced liver injury

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	>2 × ВПН	<ВПН	≥5
Холестатический	<ВПН	>2 × ВПН	≤2
Смешанный	>2 × ВПН	>2 × ВПН	2–5

Примечание: R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН).

**Таблица 6.** Классификация ЛПП по степени тяжести (по G.P. Aithal и соавт., 2011) [23]

**Table 6.** Classification of drug-induced liver injuries by severity (according G.P. Aithal et al., 2011) [23]

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина < 2ВПН
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2ВПН, клинические симптомы*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2ВПН и одно из нижеследующего: МНО ≥ 1,5; асцит или энцефалопатия;
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение. \* — Клинические симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011), которые приведены в таблице 6 [23].

### Патогенез и факторы риска развития лекарственных поражений печени

**Патогенез.** В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате различных изменений ферментов семейства цитохромов P450. В том числе имеется достаточно данных о генетической природе дефектов в их работе. В настоящее время индексируется более 1000 изоформ P450, их номенклатура представлена на сайте <http://www.cepalleles.ki.se> [24].

Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкурономидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных этапов биотрансформации ЛС возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом. В последнем случае развиваются лекарственно-индуцированные липидозы и стеатозы. Этапы образования токсических метаболитов и биотрансформации ЛС в гепатоците включают:

- прямое токсическое действие;
- повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом;
- нарушение функции транспортных помп солей желчных кислот, в частности белка мультилекарственной резистентности, с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью;
- активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций.

Итогом этих нарушений биотрансформации является апоптоз клетки [2, 25–27]. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции аденозинтрифосфата, изменению метаболизма жирных кислот и инициированию различных вариантов стеатоза.

**Факторы риска.** Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС, генетической предрасположенности индивидуума, преморбидного фона и факторов внешней среды [28]. В таблице 7 представлены основные факторы риска развития ЛПП.

#### 1. Генетические факторы

Генетические факторы рассматриваются в качестве основной причины идиосинкразического повреждения печени при приеме ЛС, практически

безопасных для общей популяции. Генетические исследования с оценкой участия генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих лекарственный метаболизм, и полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) позволили обнаружить значительные взаимосвязи с локусами HLA-области хромосомы 6 с развитием ЛПП при применении ряда ЛС [30]. Обобщенные данные представлены в таблице 8 [31–36].

Реализация генетического потенциала ЛС происходит путем презентации активного метаболита препарата на мембранах антигенпредставляющих клеток с последующей инициацией синтеза провоспалительных цитокинов (молекулы лекарственно-го вещества выступают в роли гаптен) [37, 38].

В зависимости от особенностей метаболизма пациента возможны два пути развития ЛПП. Первый вариант – стимуляция врожденной иммунной системы через Toll-подобные рецепторы антигенпредставляющих клеток с последующим воздействием на гепатоциты. Второй вариант – развитие опосредованной антителами против гепатоцитов иммуновоспалительной реакции, названной «сигналом гипотетической опасности» [39].

#### 2. Свойства лекарственных препаратов

Оценка дозы и длительности применения препаратов имеет значение в случае прогнозирования предсказуемой гепатотоксичности. Тем не менее установлено, что для развития аллергического ЛПП порог дозы любого ЛС составляет более 10 мг, а для идиосинкразии – более 50 мг/сут [4, 40, 41].

Роль липофильности в развитии ЛПП до настоящего времени не имеет однозначной оценки [42, 43].

#### 3. Факторы хозяина

**3.1. Возраст.** Несмотря на изменения фармакокинетики ЛС, происходящие при старении организма, обусловленные снижением тощей массы тела и активности цитохром-опосредованного метаболизма, не получено убедительного подтверждения того, что пожилой возраст является фактором риска ЛПП [44], большее значение в этой ситуации имеет полипрагмазия [4].

С практической точки зрения возраст как фактор риска имеет значение при прогнозировании конкретных фенотипов ЛПП. Например, синдром Рейе, ассоциированный с приемом ацетилсалициловой кислоты, развивается только у детей [45]; ЛПП, ассоциированные с изониазидом, в 5 раз чаще регистрируются у лиц старше 50 лет [46], в этом же возрасте преимущественно наблюдается холестатический фенотип ЛПП [44, 47].

**3.2. Пол.** Когортные исследования не показали достоверных гендерных различий по частоте ЛПП [44, 48], за исключением того, что женский пол служит независимым фактором риска гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности (женщины составляют 77–89 %) [48, 49].

**Таблица 7.** Факторы риска развития ЛПП (по A. Ortega-Alonso и соавт., 2016; с изменениями) [29]  
**Table 7.** Risk factors for the development of drug-induced liver injuries (according to A. Ortega-Alonso et al., 2016) with amendments [29]

Генетические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA аллели</li> <li>• полиморфизм генов</li> <li>• митохондриальные дисфункции</li> </ul>
Особенности (свойства) лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• липофильность</li> <li>• доза</li> <li>• длительность применения</li> <li>• химическая структура</li> <li>• молекулярный вес</li> </ul>
Факторы хозяина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• раса/этнос</li> <li>• возраст, пол</li> <li>• образ жизни</li> <li>• коморбидный фон</li> <li>• предшествующие заболевания печени</li> <li>• применение нескольких препаратов               <ul style="list-style-type: none"> <li>• состояние микробиома</li> </ul> </li> <li>• коинфекция вирусами гепатита В, С, иммунодефицита человека               <ul style="list-style-type: none"> <li>• синтез реактивных метаболитов</li> </ul> </li> <li>• повреждение путей транспорта и выведения лекарственного средства               <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушения детоксикации</li> <li>• истощение системы глутатиона</li> <li>• употребление алкоголя</li> <li>• недоедание</li> </ul> </li> </ul>

**Таблица 8.** Генетические факторы риска развития ЛПП (по A. Ortega-Alonso и соавт., 2016; с изменениями) [29]

**Table 8.** Genetic risk factors for the development of drug-induced liver injuries (according to A. Ortega-Alonso et al., 2016) with amendments [29]

Лекарственное средство	Число проанализированных случаев	HLA аллель
Флуклоксациллин	51	B*57:01 A*02:01
Амоксициллин-клавуланат	201	DRB1*15:01-DQB1*06:02
Лумиракоксиб	41	DRB1*15:01-DQB1*06:02
Лапатиниб	35	DRB1*07:01-DQA1*02:01
Ксимегалатран	74	DRB1*07:01-DQA1*02:01
Тиклодипин	22	A*33:03
Тербинафин	14	A*33:01
Фенофибрат	7	A*33:01
Тиклодипин	5	A*33:01

**3.3. Раса.** Наблюдение за более чем 900 пациентами с идиосинкразическими ЛПП показало, что монголоидная раса являлась независимым фактором риска развития ЛПП, потребовавших трансплантации печени, а негроидная раса ассоциировалась с хроническим фенотипом ЛПП [50].

**3.4. Заболевания печени и другие фоновые состояния.** Фоновые заболевания и особенности метаболизма, которые могут рассматриваться как факторы риска развития ЛПП [51], обобщены в таблице 9.

Риск развития ЛПП повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога. Хрони-

ческое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах ряда препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола, изониазида или никотинамида и ассоциировано с идиосинкразическими реакциями на метотрексат [52]. Известно, что ожирение повышает риск развития поражения печени при применении галотана, а метотрексат и тамоксифен являются триггерами развития стеатогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида и парацетамола имеет прямую корреляцию с голоданием. Диабет не является фактором риска ЛПП, но при их возникновении способствует риску хронизации и летального исхода [29]. В каждом

случае потенциал гепатотоксичности должен рассматриваться с учетом конкретного ЛС [53–55].

**3.5. Лекарственные взаимодействия.** Необходимо учитывать, что одновременное применение нескольких препаратов (полипрагмазия) делает более вероятным развитие ЛПП.

Известно потенцирование гепатотоксического эффекта ЛС путем индукции метаболизма через систему цитохрома Р450 (СУР) или мембранных переносчиков. Классическим примером служит негативное влияние хронического потребления алкоголя (индуктора СУР2Е1) на развитие токсичности парацетамола [37].

Анализ базы данных общей практики выявил повышенный риск ЛПП при комбинации двух

и более потенциально гепатотоксических препаратов [56].

Для оценки потенциального взаимодействия лекарственных препаратов, может быть использован следующий электронный ресурс: [https://www.drugbank.ca/interax/multi\\_search](https://www.drugbank.ca/interax/multi_search).

Регистрация нового класса лекарственных препаратов для лечения гепатита С — прямых противовирусных агентов — с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности позволила практически решить проблему лечения данного заболевания. Тем не менее известно, что прямые противовирусные агенты вступают в лекарственное взаимодействие с другими ЛС и некоторыми нутриентами. Проверить лекарственное

*Таблица 9. Факторы риска ЛПП (по И.Е. Байковой и И.Г. Никитину, 2009) [51]*

*Table 9. Risk factors of drug-induced liver injuries (according to I.E. Baikova and I.G. Nikitin, 2009) [51]*

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Возраст	Изониазид, нитрофурантоин, галотан, троглитазон,	Возраст старше 60 лет — увеличение частоты и тяжести
	Вальпроевая кислота, салицилаты	Дети до 10 лет
Пол	Галотан, миноциклин, нитрофурантоин	Чаще у женщин, особенно хронический гепатит
	Амоксициллин-клавуланат, азатиоприн	Чаще у мужчин
Доза	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, некоторые растительные препараты	Уровень в крови напрямую связан с гепатотоксичностью
	Тетрациклин, такрин, оксипенициллин	Идиосинкразические реакции, частично зависимые от дозы
	Метотрексат, витамин А	Общая доза, частота и продолжительность приема соотносятся с риском печеночного фиброза
Анамнез других лекарственных реакций	Изофлуран, галотан, энфлуран, эритромицин, диклофенак, ибупрофен, тиопрофеновая кислота, сульфаниламиды, ингибиторы циклооксигеназы-2	Случаи перекрестной чувствительности встречаются редко
Другие лекарства	Парацетамол	Изониазид, зидовудин, низкие пороговые дозы фенитоина
	Вальпроевая кислота	Другие противосудорожные препараты повышают риск гепатотоксичности
Злоупотребление алкоголем	Парацетамол	Более низкие пороговые дозы, плохой прогноз
	Изониазид, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Ожирение	Галотан, троглитазон, тамоксифен, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Голодание	Парацетамол	Повышенный риск гепатотоксичности
Фоновое заболевание печени	Противотуберкулезные препараты, ибупрофен	Повышенный риск повреждения печени у лиц с хроническими гепатитами В и С
Сахарный диабет	Метотрексат	Повышенный риск фиброза печени
ВИЧ/СПИД	Сульфаниламиды	Повышенный риск гиперчувствительности
Хроническая болезнь почек	Тетрациклин, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени и фиброз печени
Трансплантация	Азатиоприн, тиогуанин, бусульфан	Повышенный риск сосудистой токсичности

взаимодействие и предупредить развитие нежелательных явлений можно с помощью ресурса: <https://www.hep-druginteractions.org/checker> и мобильного приложения *HEPiChart*.

4. **Метаболические факторы.** Исследования роли метаболических нарушений как факторов риска ЛПП проводились преимущественно в экспериментах на культуре гепатоцитов. Не выявлено четкой корреляции образования реактивных метаболитов и уровня гепатотоксичности. Прямое цитотоксическое действие, реализующееся посредством окислительного стресса, подтверждено экспериментально у карбамазепина, аминазина, клозапина [57]. Гибель гепатоцитов, ассоциированная с митохондриальным повреждением, рассматривается как цепь нарушений дыхательного цикла митохондрий, чаще всего имеющая в основе генетические механизмы в виде точечных мутаций в митохондриальной ДНК, ответственных за определенные участки цикла Кребса [29]. Этот факт подтвержден для диклофенака, вальпроевой кислоты, тамоксифена и ацетилсалициловой кислоты.

Исследования полиморфизма генов, ответственных за активность глутатионпероксидазы (GPX1 Leu), марганцевой супероксиддисмутазы (SOD2 Ala), показывают связь их гомозиготного носительства с холестатическим фенотипом ЛПП. Но практическое применение результатов этих исследований преждевременно [58].

С позиций современных исследований микробиома можно думать о том, что ЛПП, ассоциированные с приемом антибиотиков, реализуются через нарушения состава микробиоты, что индуцирует митохондриальное повреждение [59].

По мнению ряда исследователей, развитие холестатического фенотипа ЛПП обусловлено ингибированием активности белков — транспортеров солей желчных кислот (bile salt export pump — BSEP), что продемонстрировано на примере кетоконазола, нефазодона и лапатиниба [60]. Очевидно, что препараты, способные воздействовать на митохондрии и BSEP, являются причиной более тяжелой гепатотоксичности [61]. Особого внимания заслуживает белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью (multidrug resistance associated protein — MRP), и его фракции MRP3, MRP4, которые ответственны за развитие холестатического варианта ЛПП [62].

#### Фенотипы лекарственных поражений печени

Для ЛПП характерно разнообразие клинико-морфологических вариантов [14]:

1. С развитием некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрацией:
  - а. Острый гепатоцеллюлярный некроз (перивенулярный — зона 3; перипортальный — зона 1)
  - б. Массивный прогрессирующий некроз печени (острая печеночная недостаточность)
  - с. Острый вирусоподобный гепатит

- d. Острый аутоиммунopodobный гепатит
  - e. Мононуклеозоподобный гепатит
  - f. Хронический вирусоподобный гепатит
  - g. Гранулематозный гепатит
  2. Холестатический вариант:
    - a. Острый внутрипеченочный холестаза без/с воспалительной инфильтрацией
    - б. Хронический внутрипеченочный холестаза без/с воспалительной инфильтрацией
    - с. С развитием билиарного склероза
    - d. С исчезновением желчных протоков
  3. Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический вариант
  4. Стеатоз
    - a. Микровезикулярный
    - б. Макровезикулярный
    - с. Стеатогепатитоподобное поражение
    - d. Фосфолипидоз
  5. Сосудистый вариант:
    - a. С дилатацией синусоидов
    - б. Пелиозный гепатит
    - с. Синдром синусоидальной обструкции (вено-окклюзионная болезнь)
    - d. Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари)
    - e. Гепатопортальный склероз
    - f. Узловая регенеративная гиперплазия
  6. Вариант с хроническим течением с развитием тяжелого фиброза и цирроза печени
  7. Вариант с развитием опухоли печени:
    - a. Гепатоцеллюлярная аденома
    - б. Гепатоцеллюлярная карцинома
    - с. Холангиокарцинома
- Классификация ЛПП согласно их клинико-морфологическим формам [29] представлена в таблице 10.

#### Диагностика и дифференциальный диагноз лекарственных поражений печени

Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

- оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- оценка конкретных факторов риска;
- исключение других причин поражения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

Дополнительными (но не всегда доступными) позициями при постановке диагноза могут быть:

- реакция на повторное назначение ЛС;
- биопсия печени [14].

Факты, которые следует выяснить при сборе анамнеза и физикальном обследовании, суммированы в таблице 11.

*Лабораторные данные.* Диагностика ЛПП базируется в первую очередь на лабораторных исследованиях, интерпретация которых была подробно изложена в разделе «Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии».

Таблица 10. Клинико-морфологические формы (фенотипы) ЛПП (по А. Ortega-Alonso с соавт., 2016) [29]

Table 10. Clinical and morphological forms (phenotypes) of drug-induced liver injuries (according to A. Ortega-Alonso et al., 2016) [29]

Фенотип повреждения	Лекарственное средство	Гистологическая характеристика
Острое повреждение гепатоцитов	Изониазид, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды	Лобулярная преимущественно лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация ± дистрофия и некроз гепатоцитов, очаговая дезорганизация печеночных балок, холестаз отсутствует
Аутоиммуноподобный гепатит	Нитрофурантоин, миноциклин, ипилимумаб	Плазмноклеточная перипортальная инфильтрация
«Чистый» холестаз	Анаболические стероиды, эстрогены	Холестаз в цитоплазме гепатоцитов и/или дилатация канальцев Геринга с желчными пробками без некроза и воспаления
Холестатический гепатит	Фенитоин, амоксициллин-клавуланат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин	Портальная и перидуктальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание централобулярного холестаза
Гранулематозный гепатит	Изониазид, интерферон, фенитоин, аллопуринол	Эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза
Хронический гепатит	Диклофенак, метилдопа, бентазипам	Инфильтрация портальных трактов и перипортальной зоны, фиброз портальных трактов с распространением в паренхиме
Макровезикулярный стеатоз	Тетрациклины, стероиды, препараты золота, 5-фторурацил, метотрексат, тамоксифен	Накопление в гепатоцитах крупных липидных капель различной степени выраженности с периферическим смещением ядра без значительной инфильтрации или холестаза
Микровезикулярный стеатоз	Вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин	Диффузное накопление мелких капель липидов в гепатоците с центральным расположением ядра без значительной инфильтрации или холестаза
Неалкогольный жировой гепатоз	Тамоксифен, амиодарон	Макро- и микровезикулярный стеатоз, гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов без значительной инфильтрации
Синдром исчезающих желчных протоков	Амоксициллин-клавуланат, сульфаниламиды	Отсутствие междольковых желчных протоков более, чем в 50 % портальных трактов в биопате
Фиброз/цирроз	Изониазид, метотрексат, метилдофа, папаверин	Нарушение архитектоники печени, тяжелый септальный фиброз, образование ложных долек (узлов регенерации гепатоцитов)

*Методы визуализации* при ЛПП в основном направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь — механической желтухой и инфильтративными процессами при холестатическом типе ЛПП. Соответственно ультразвуковое исследование брюшной полости является процедурой 1-й линии.

*Биопсия печени* не относится к обязательным исследованиям в диагностике ЛПП, но рассматривается в следующих ситуациях:

- продолжающееся нарастание лабораторных печеночных показателей и признаки ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого ЛС;

- отсутствие снижения активности АЛТ на 50 % и более через 30–60 дней (при гепатоцеллюлярном повреждении) либо ЩФ на 50 % и более от пикового уровня через 180 дней (при холестатическом повреждении), несмотря на отмену подозреваемого ЛС;

- случаи, когда планируется дальнейшее использование или повторное назначение ЛС, вызвавшего ЛПП;

- исключение хронического заболевания печени или хронического ЛПП при персистенции изменений в лабораторных показателях более 180 дней [18].

*Неинвазивные методы оценки фиброза* (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛПП. Однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП.

#### Оценка причинно-следственных взаимосвязей при лекарственных поражениях печени

Не существует однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения, поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом

**Таблица 11.** Разделы истории болезни пациентов с предполагаемым диагнозом ЛПП  
**Table 11.** The structure of case history examination of patients with the supposed diagnosis of drug-induced liver injury

Анамнестические данные	<p>Возраст, пол, этническая принадлежность</p> <p>Подробное течение заболевания</p> <p>Прием ЛС (БАД, лекарственных трав), длительность, дозы, даты начала и окончания приема; прием данных ЛС ранее; наличие ранее побочных реакций / толерантности к ЛС</p> <p>Предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови, инъекции и инфузии)</p> <p>Наследственность</p> <p>Аллергологический анамнез</p> <p>Наличие и течение других заболеваний печени</p> <p>Сопутствующие заболевания и состояния (хронические и острые заболевания, беременность)</p> <p>Употребление алкоголя, других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы)</p>
Жалобы	<p>Утомляемость и слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль, зуд, кожная сыпь, желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения</p>
Объективные данные	<p>Общее состояние, уровень сознания, лихорадка, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), размеры печени и селезенки (спленомегалия не характерна для ЛПП), болезненность при пальпации живота, асцит, отеки, геморагии, симптомы хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.), симптомы заболеваний других органов</p>

повреждения печени. Для этих целей применяются шкала RUCAM (1989–1993, 2016) [63–66]; шкала Мария и Викторино (Maria & Victorino, M&V, 1997) [67]; шкала, предложенная на японской гастроэнтерологической неделе Digestive Disease Week (DDW-J, 2004), или ТКК-шкала (по имени авторов Takikawa – Takamori – Kumagi) [68]; метод группы DILIN [69].

Для широкой клинической практики рекомендуется шкала RUCAM, которая была разработана под эгидой CIOMS (Париж, 1989 г). Созданный диагностический инструмент получил название «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (Roussel Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM) в честь французской фармацевтической компании, которая организовала его разработку. Его подробное описание было впервые опубликовано в 1993 г. [63, 64, 66]. Эта шкала постоянно дорабатывается, и отдельные ее элементы неоднократно пересматривались. Последние обновления RUCAM выпущены в 2016 г. [65].

В современном виде RUCAM состоит из двух частей, по которым раздельно оцениваются гепатотеллюлярные и холестатические (а также смешанные) критерии ЛПП.

Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты:

- временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС;
- течение заболевания после отмены препарата;
- наличие специфических факторов риска;
- применение других потенциально гепатотоксических ЛС;

- исключение других причин заболевания печени;
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата;
- реакция на повторное применение предполагаемого препарата.

Каждый признак оценивается в баллах. Сумма баллов позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную, высоковероятную (табл. 12).

Шкала RUCAM рекомендуется Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) для применения в клинической практике. При этом отмечается, что если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, то шкалу RUCAM необходимо применять к каждому препарату отдельно. Если это невозможно (например, при назначении комбинации противотуберкулезных средств все препараты могут быть причастны к развитию ЛПП), следует прибегать к мнению специалистов и ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с данными литературы [23].

Полезным ресурсом, подробно описывающим гепатотоксичность отдельных ЛС, является сайт LiverTox® (<https://livertox.nih.gov>), о котором уже упоминалось выше [70].

**Дифференциальная диагностика.** ЛПП – диагноз исключения и требует проведения всего спектра исследований, направленных на дифференциацию с другими заболеваниями (табл. 13, рис. 1) [рекомендации ACG (2014)] [18].

**Повторное назначение препарата.** В целом следует избегать повторного назначения ЛС,

Таблица 12. Обновленная шкала RUCAM (2016) [65]

Table 12. Updated RUCAM scale (2016) [65]

## А. Шкала RUCAM для гепатоцеллюлярного повреждения

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
1. Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции: • 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней); • <5 или >90 (повторное назначение: >15 дней). Альтернативно: время начала от прекращения ЛС/РС; • ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >15 дней).	+2 +1 +1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС. Процент различий между пиком АЛТ и ВПН: • снижение ≥50 % за 8 дней; • снижение ≥50 % за 30 дней; • нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС; • снижение ≥50 % после 30 дней; • снижение <50 % после 30 дней или повторное повышение.	+3 +2 0 0 -2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Факторы риска: • употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, >2 для женщин, >3 для мужчин); • употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин); • возраст ≥55 лет; • возраст <55 лет.	+1 0 +1 0	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Сопутствующие ЛС/РС: • нет или нет данных; • сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции; • сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте; • сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).	0 0 -1 -2 -3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. Поиск альтернативных причин.  Группа I (7 причин): • инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM; • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография; • инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК; • инфекция вирусом гепатита Е: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография; • алкоголизм (АСТ/АЛТ ≥ 2); • острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).	Отметить, если результат отрицательный  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Отметить, если не выполнено  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

## Продолжение таблицы 12

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
Группа II (5 причин):		
• осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени;	□	□
• инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР):		
• цитомегаловирус – CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);	□	□
• вирус Эпштейна – Барр – EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);	□	□
• вирус простого герпеса – HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);	□	□
• вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).	□	□
Оценка групп I и II:		
• все причины из групп I и II обоснованно исключены;	+2	□
• обоснованно исключены 7 причин из группы I;	+1	□
• обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;	0	□
• обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;	-2	□
• альтернативная причина высоковероятна.	-3	□
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС:		
• реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2	□
• реакция опубликована, но не маркирована в инструкции;	+1	□
• реакция неизвестна.	0	□
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие		
• удвоение АЛТ после приема только одного ЛС/РС, при условии АЛТ < 5 ВПН перед повторным воздействием;	+3	□
• удвоение АЛТ после приема ЛС/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;	+1	□
• повышение АЛТ, но менее чем пределы для подобных состояний при первом назначении;	-2	□
• другие ситуации.	0	□
Общий балл для случая		□

## Б. Шкала RUCAM для холестатического или смешанного повреждения

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
1. Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции:		
• 5–90 дней (повторное назначение: 1–90 дней);	+2	□
• <5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней).	+1	□
Альтернативно: время начала от момента прекращения ЛС/РС:		
• (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: ≤30 дней).	+1	□
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС.		
Процент различий между пиком ЩФ и ВПН:		
• снижение ≥50 % за 180 дней;	+2	□
• снижение <50 % за 180 дней;	+1	□
• нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС.	0	□
3. Факторы риска:		
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин);	+1	□
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);	0	□
• беременность;	+1	□

## Продолжение таблицы 12

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
<ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст <math>\geq 55</math> лет;</li> <li>• возраст <math>&lt; 55</math> лет.</li> </ul>	+1 0	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>4. Сопутствующий прием ЛС/РС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нет или нет данных;</li> <li>• сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции;</li> <li>• сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;</li> <li>• сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;</li> <li>• сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).</li> </ul>	0 0 -1 -2 -3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>5. Поиск альтернативных причин.</p> <p>Группа I (7 причин):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM;</li> <li>• инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК;</li> <li>• инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК;</li> <li>• инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;</li> <li>• гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография;</li> <li>• алкоголизм (АСТ/АЛТ <math>\geq 2</math>);</li> <li>• острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).</li> </ul> <p>Группа II (5 причин):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени;</li> <li>• инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР): <ul style="list-style-type: none"> <li>• цитомегаловирус – CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);</li> <li>• вирус Эпштейна – Барр – EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);</li> <li>• вирус простого герпеса – HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);</li> <li>• вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).</li> </ul> </li> </ul> <p>Оценка групп I и II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• все причины из групп I и II обоснованно исключены;</li> <li>• обоснованно исключены 7 причин из группы I;</li> <li>• обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;</li> <li>• обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;</li> <li>• альтернативная причина высоковероятна.</li> </ul>	Отметить, если результат отрицательный	Отметить, если не выполнено
<ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM;</li> <li>• инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК;</li> <li>• инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК;</li> <li>• инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;</li> <li>• гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография;</li> <li>• алкоголизм (АСТ/АЛТ <math>\geq 2</math>);</li> <li>• острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).</li> </ul> <p>Группа II (5 причин):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени;</li> <li>• инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР): <ul style="list-style-type: none"> <li>• цитомегаловирус – CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);</li> <li>• вирус Эпштейна – Барр – EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);</li> <li>• вирус простого герпеса – HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);</li> <li>• вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).</li> </ul> </li> </ul> <p>Оценка групп I и II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• все причины из групп I и II обоснованно исключены;</li> <li>• обоснованно исключены 7 причин из группы I;</li> <li>• обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;</li> <li>• обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;</li> <li>• альтернативная причина высоковероятна.</li> </ul>	+2 +1 0 -2 -3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• реакция маркирована в инструкции к продукту;</li> <li>• реакция опубликована, но не маркирована;</li> <li>• реакция неизвестна.</li> </ul>	+2 +1 0	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• удвоение ЩФ после приема только ЛС/РС, при условии АЛТ <math>&lt; 2</math> ВПН перед повторным воздействием;</li> </ul>	+3	<input type="checkbox"/>

## Продолжение таблицы 12

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
• удвоение ЩФ после приема только ЛС/РС, данного во время первой реакции;	+1	□
• повышение ЩФ, но менее чем пределы для подобных состояний при первом назначении;	-2	
• другие ситуации.	0	
Общий балл для случая	□	

Примечание. РС – растительное (фитотерапевтическое) средство; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

**Оценка по шкале RUCAM. Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи:**

≤0 баллов – исключено;

1–2 балла – маловероятно;

3–5 баллов – возможно;

6–8 баллов – вероятно;

≥9 баллов – с высокой степенью вероятности.

**Таблица 13.** Основные исследования, которые применяются при дифференциальной диагностике ЛПП

**Table 13.** Basic tests used in the differential diagnosis of drug-induced liver injury

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Острый вирусный гепатит	анти-НА-IgM, анти-HCV, HCV-PHK, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-PHK; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоиммунный гепатит	Общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона	Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда – Киари	Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный холангит	Антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
ЖКБ	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-томография и холангиография

Примечание. CMV – цитомегаловирус; EBV – вируса Эпштейна – Барр; HSV – вирус простого герпеса; HEV – вирус гепатита E; HAV – вирус гепатита A; HBV – вирус гепатита B; HCV – вирус гепатита C; HDV – вирус гепатита D; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B; VZV – вирус varicella – zoster (ветряной оспы и опоясывающего лишая); анти-SMA – антитела к гладким мышцам; анти-LKM-1 – антитела к почечно-печеночным микросомам, тип 1; анти-SLA – антитела к растворимому печеночному антигену.

вызавшего или подозреваемого в ЛПП. В таких случаях ЛПП может развиваться быстрее и иметь более тяжелое течение [18].

Исключением могут считаться ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. Тогда необходимо учитывать соотношение риск/польза и действующие рекомендации по лечению соответствующих заболеваний [18].

Определенной проблемой служит оценка изменений лабораторных показателей после повторного назначения ЛС. Их интерпретация представлена в таблице 14 [65].

**Информирование о выявленном ЛПП.**

В действующем Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (с последующими изменениями и дополнениями) указано, что «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников... и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в установленном порядке

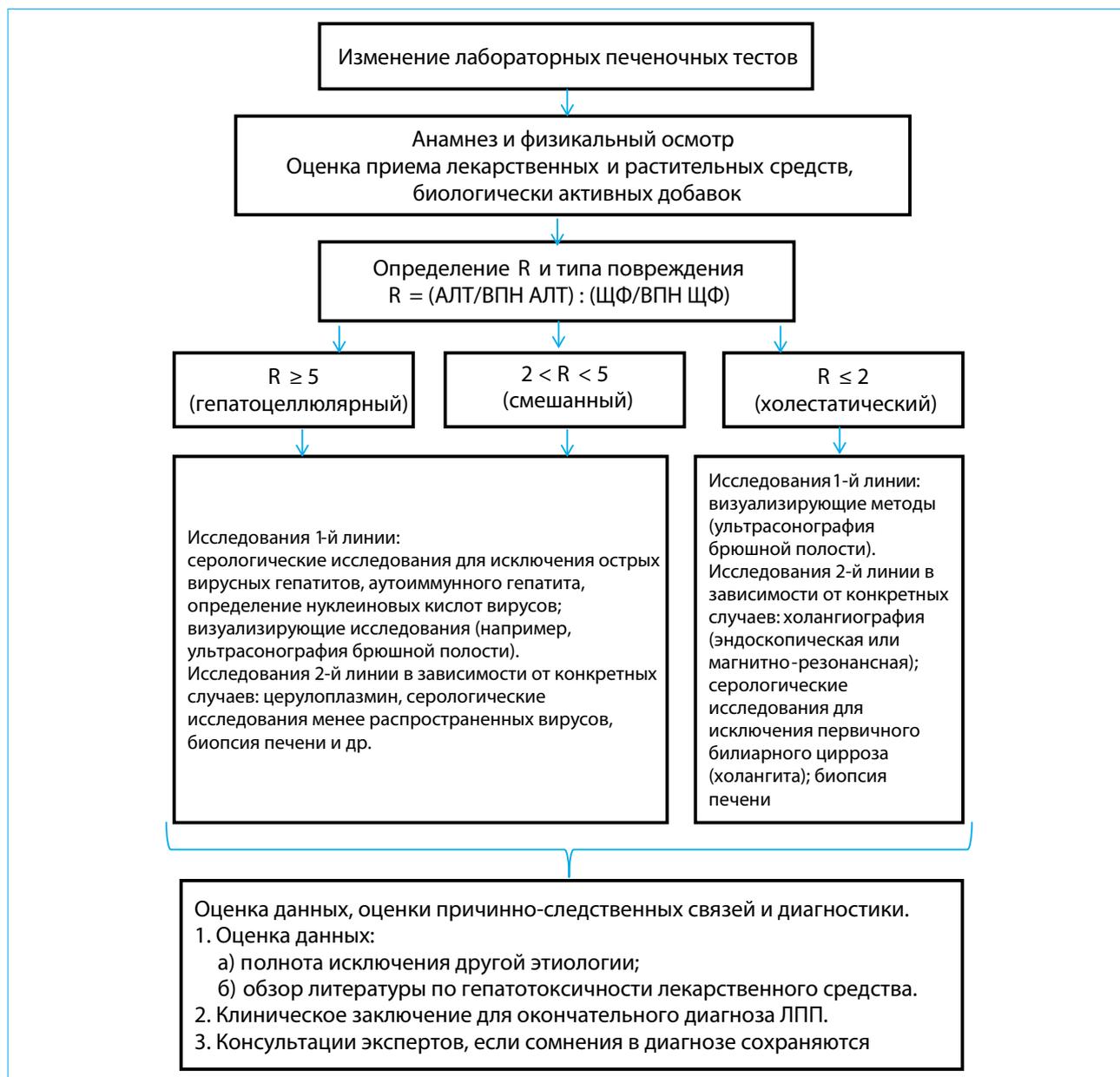


Рис. 1. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП (по рекомендациям ACG, 2014, с изменениями) [18]

Fig. 1. Action algorithm in case of suspected drug-induced liver injury (according to ACG Clinical Guidelines, 2014 with amendments) [18]

«о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (статья 64. Фармаконадзор) [71].

На основании полученных данных формируются периодические отчеты по безопасности

лекарственного препарата. Информация из отчетов затем попадает в инструкции по медицинскому применению ЛС. Поэтому сообщение врача о нежелательном явлении может принести дополнительную пользу пациентам и, возможно, предотвратить другие случаи ЛПП.

Для сообщения о нежелательной реакции принята форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которая доступна на сайте Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/25>. Заполненные формы следует направлять по адресу: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru).

**Таблица 14.** Интерпретация изменений в лабораторных показателях при повторном назначении ЛС (по G. Danan, R. Teschke, 2016) [65]

**Table 14.** Interpretation of changes in laboratory parameters after repeated drug prescription (according to G. Danan, R. Teschke, 2016) [65]

Интерпретация теста при повторном назначении	Гепатоцеллюлярное поражение		Холестатическое и смешанное поражение	
	АЛТ <sub>0</sub>	АЛТ <sub>п</sub>	ЩФ <sub>0</sub>	ЩФ <sub>п</sub>
Положительный	<5 ВПН	≥2 АЛТ <sub>0</sub>	<2 ВПН	≥2 ЩФ <sub>0</sub>
Отрицательный	<5 ВПН	<2 АЛТ <sub>0</sub>	<2 ВПН	<2 ЩФ <sub>0</sub>
Отрицательный	≥5 ВПН	≥2 АЛТ <sub>0</sub>	≥2 ВПН	≥2 ЩФ <sub>0</sub>
Отрицательный	≥5 ВПН	<2 АЛТ <sub>0</sub>	≥2 ВПН	<2 ЩФ <sub>0</sub>
Неинтерпретируемый	<5 ВПН	Нет данных	<2 ВПН	Нет данных
Неинтерпретируемый	Нет данных	≥2 АЛТ <sub>0</sub>	Нет данных	≥2 ЩФ <sub>0</sub>
Неинтерпретируемый	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание: АЛТ<sub>0</sub> – исходная активность АЛТ, ЩФ<sub>0</sub> – исходная активность ЩФ, АЛТ<sub>п</sub> – активность АЛТ после повторного назначения ЛС, ЩФ<sub>п</sub> – активность ЩФ после повторного назначения ЛС.

Для минимизации риска повторения ЛПП врач, выявивший побочную реакцию на тот или иной препарат, должен сделать соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС, а также выдать в дальнейшем пациенту медицинский документ с описанием побочной реакции и этиологического фактора. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, избегать самостоятельного приема указанного ЛС, а также других препаратов данной фармакологической группы.

#### Прогноз лекарственных поражений печени

По данным проспективных исследований, летальность / потребность в трансплантации печени развивается в 3,7–11 % зарегистрированных случаев ЛПП [72], хронизация поражения – в 7–14 % [18, 72]. При долговременном наблюдении 712 пациентов, перенесших ЛПП, через 10 лет у 1,8 % из них был диагностирован цирроз печени [73]. Смерть от острой печеночной недостаточности, как правило, наступает в течение 6 мес. от исходного воздействия ЛС [18].

Факторами риска тяжелых реакций с формированием острой печеночной недостаточности считаются женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [74].

Для оценки риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП служит закон Хая (Ну's Law), сформулированный Н.Ж. Zimmerman в 1978 г. [75] и получивший его имя: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин > 2 ВПН) в отсутствие других причин гипербилирубинемии в 10 % случаев приводит к развитию острой печеночной недостаточности и смерти больного, причем в старших возрастных группах показатель летальности может достигать 50 %. Специфичность закона Хая – 92 %, чувствительность – 68 % [8, 15, 48, 76].

Описаны отдельные гистологические признаки, имеющие неблагоприятное прогностическое значение. К ним относятся массивный некроз, микро-везикулярный стеатоз, фиброз, холангиолярный холестаз и портальная венопатия. Напротив, выявление гранулем и эозинофильных инфильтратов в ткани печени ассоциировано с благоприятным прогнозом [77].

Пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют лучший прогноз по сравнению с гепатоцеллюлярным типом [78], но в то же время холестатический тип ЛПП более склонен к переходу в хроническую форму [50].

Согласно рекомендациям FDA (2009) [79], показаниями к обязательной отмене ЛС считаются:

- повышение активности АЛТ или АСТ > 8 ВПН;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 5 ВПН более 2 нед.;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВПН и содержание общего билирубина > 2 ВПН или МНО > 1,5;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5 %) [79, 80].

Несмотря на то что эти рекомендации разработаны для клинических исследований ЛС, ими целесообразно пользоваться и в рутинной клинической практике.

#### Лечение и профилактика лекарственных поражений печени

Первым шагом в лечении ЛПП является прекращение введения препарата, вызвавшего поражение печени.

Ведение больных с ЛПП легкой и умеренной степенью тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточ-

ности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии) [81], с неблагоприятным прогнозом (см. закон Хая).

Обо всех случаях тяжелого ЛПП необходимо сообщать в центр трансплантации печени, поскольку своевременное оперативное лечение спасает около 40 % пациентов с ЛПП [18, 82, 83]. В настоящее время изучается применение стволовых клеток у данной категории пациентов [84].

### Препараты, используемые для лечения ЛПП

Пока не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП.

#### N-ацетил L-цистеин

Единственным доказанным антидотом при ЛПП, вызванным передозировкой парацетамола, служит N-ацетил L-цистеин [85]. Его эффективность при применении на ранних стадиях печеночной недостаточности была доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [86]. Наиболее часто используемая схема назначения:

1) пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч); выживаемость без трансплантации печени — 40 % в сравнении с группой контроля (плацебо) — 27 % [87].

2) внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч.

#### L-карнитин

При вальпроат-индуцированном ЛПП используется L-карнитин. В исследовании 92 пациентов с тяжелой формой ЛПП, обусловленного вальпроатом, показано, что почти половина больных, получавших L-карнитин, выжили (в сравнении с пациентами, получавшими исключительно поддерживающую интенсивную терапию, чья выживаемость составила 10 %). Кроме того, было продемонстрировано преимущество парентерального введения L-карнитина перед пероральным [88, 89].

#### Холестирамин

При развитии ЛПП на прием лефлуномида показано назначение холестирамина в среднем в течение 11 дней по 8 г × 3 раза в день (лефлуномид имеет длительный период полувыведения за счет энтерогепатической циркуляции) [[https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2819.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2819.htm)].

#### Глюкокортикостероиды

Особую проблему представляет аутоиммуноподобный фенотип ЛПП, когда только вариант ответа на терапию ГКС и динамическое наблюдение позволяют дифференцировать истинный лекарственно-индуцированный АИГ от ЛПП [90]. Ре-

комендуемая доза ГКС: 20–40 мг преднизолона в день с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. [90]. Аутоиммуноподобное ЛПП после отмены ГКС не возобновляется в отличие от истинного АИГ [5].

Аутоиммуноподобный фенотип ЛПП чаще всего вызывают препараты класса анти-ФНОα [91].

В последнее время появились данные о иммуноопосредованных нежелательных реакциях иммуноонкологических препаратов. К ним относится ниволумаб (моноклональные антитела), зарегистрированный в РФ по следующим показаниям: колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак, меланома, лимфома Ходжкина, немелкоклеточный рак легкого, почечноклеточный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак [92]. У пациентов может возникать гепатоцеллюлярное повреждение различной степени тяжести (около 5 % случаев) с возможностью развития острой печеночной недостаточности (менее чем в 1 % случаев).

Лечебные мероприятия зависят от степени тяжести гепатотоксичности, для ее оценки используются критерии Национального института изучения рака (National Cancer Institute, NCI) (табл. 15).

Алгоритм действий врача при развитии ЛПП (иммуноопосредованный гепатит) на фоне иммуноонкологической терапии ниволумабом (в том числе в комбинации с ипилимумабом) должен быть следующим.

1. Пациенты с нормальной активностью АЛТ, АСТ и нормальным уровнем билирубина на момент начала терапии.

При повышении АЛТ, АСТ, билирубина 2-й степени тяжести гепатотоксичности (см. табл. 15) необходимо приостановить иммуноонкотерапию до восстановления нормальных значений лабораторных показателей. В случае необходимости (персистенция повышенных значений указанных показателей) назначаются ГКС в дозе, эквивалентной 0,5–1 мг/кг/день метилпреднизолона. В случае положительного результата возможно возобновление иммуноонкотерапии после медленного снижения дозы ГКС. В отсутствие эффекта от указанной дозы ГКС или при ухудшении клинической картины на фоне введения ГКС, доза ГКС увеличивается до 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона, а иммуноонкотерапия прекращается без возобновления.

При повышении АЛТ, АСТ, билирубина 3–4-й степени тяжести гепатотоксичности (см. табл. 15) необходимо отменить иммуноонкотерапию без последующего возобновления и назначить терапию ГКС в дозе 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона.

2. Пациенты с гепатоцеллюлярным раком и повышенной активностью АЛТ, АСТ на момент начала терапии.

Превышение АЛТ, АСТ верхнего порога нормы не более чем в 3 раза на момент начала лечения и увеличение значений этих показателей

в 5–10 раз в процессе лечения — основание для прекращения иммуноонкотерапии.

При необходимости (сохранение отклонений) назначаются ГКС в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона. Возобновление иммуноонкотерапии возможно.

Превышение АЛТ, АСТ ВПН в интервале от > 3 до 5 раз на момент начала лечения и увеличение значений этих показателей от > 8 до 10 раз — применение ниволумаба следует прекратить, при необходимости (сохранение отклонений) назначаются ГКС в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона. Возобновление иммуноонкотерапии возможно.

Независимо от исходного значения сывороточных трансаминаз при их повышении более чем в 10 раз относительно ВПН или повышении общего билирубина до значений 3–4 степени тяжести гепатотоксичности (см. табл. 15) применение ниволумаба прекращается без возобновления [92].

В отсутствие специфических антител для большинства ЛПП в их терапии часто используются средства, способные либо уменьшить симптомы ЛПП, либо воздействовать на определенные патогенетические механизмы их развития. Это очень актуально в определенных клинических ситуациях, когда отмена/прерывание курса лечения может привести к ухудшению жизненного прогноза пациента: лечение туберкулеза, онкологическая практика и т. п.

### Ремаксол

Ремаксол (активные вещества: янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин) 8,725 г; рибоксин (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г) применяется в онкологической практике для лечения и профилактики ЛПП, а также в качестве поддерживающей терапии.

Согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов поддерживающей терапии,

в онкологии [94] определены препараты, требующие профилактического применения ремаксол: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин.

При проведении ПХТ при раке молочной железы по схеме FAC (фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день; доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день; циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день) ремаксол назначается по 400 мл 2 раза в сутки не менее 4-х дней во время каждого курса [95].

При колоректальном раке проводилась сравнительная оценка эффективности двух схем ПХТ с применением/без применения Ремаксол.

В исследовании О.М. Конопацковой и соавт. [96] убедительно показана необходимость включения последнего в схему сопроводительного лечения. В исследование включено 145 больных колоректальным раком, сопоставимых по возрасту, стадии заболевания. ПХТ проводили по двум схемам: FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день; лейковарин 400 мг/м<sup>2</sup>, 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й и 2-й дни; фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, затем 600 мг/м<sup>2</sup>, 22-часовая внутривенная инфузия в 1-й и 2-й дни) и FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день; лейковарин 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно в 1-й день, затем фторурацил 2,4–3,0 г/м<sup>2</sup>, 24-часовая внутривенная инфузия) повторными курсами в количестве 6–12 с интервалами в 2 нед. Увеличение значений показателей уровня билирубина и активности аминотрансфераз у больных, получивших лечение по схеме FOLFIRI, изначально было более выражено в группе больных с метастазами в печени. Максимальные уровни регистрировались на фоне 4–6-го курса терапии. В группе пациентов, получающих Ремаксол, изменения были менее выраженными,

Таблица 15. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США [93]

Table 15. Criteria for the severity of hepatotoxicity according to the US National Cancer Institute [93]

Параметр	Степень гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	>5–20 ВПН	>20 ВПН
Общий билирубин	<1,5 ВПН	1,5–3 ВПН	3–10 ВПН	>10 ВПН
Гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТ)	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	5–20 ВПН	>20 ВПН
АСТ	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	5–20 ВПН	>20 ВПН
АЛТ	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	5–20 ВПН	>20 ВПН
Печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор кистей рук)	Тяжелая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

а улучшение показателей наступало быстрее, что позволяло сохранить схему ПХТ в полном объеме.

Показатели качества жизни по шкале ESOQ-WHO в градациях 0–1 балла были зафиксированы у 79,7 % больных в группе сопроводительной терапии Ремаксом против 65,1 % в группе сравнения. Аналогичная тенденция была прослежена по улучшению показателей физической активности, психического здоровья и социальной активности: на +7, +4 и +8 баллов соответственно. Полученные результаты легли в основу схем профилактики и лечения ЛПП, индуцированных ПХТ, и включены в вышеупомянутые клинические протоколы [94].

#### **Режим введения Ремаксола при ПХТ колоректального рака:**

- для профилактики ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий;

- для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса.

При раке молочной железы проведение ПХТ по схеме FAS (фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день; доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день; циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день) целесообразно сочетать с назначением Ремаксола.

#### **Режим введения Ремаксола при ПХТ рака молочной железы:** по 400 мл 2 раза в сутки не менее 4-х дней во время каждого курса [95].

Обоснована целесообразность применения Ремаксола в качестве адьюванта при проведении ПХТ у пациентов и с другими различными локализациями онкологического процесса (рак легких, желудка, билиарной системы, яичников, слизистой полости рта) [95–98].

Принципиально важным служит факт усиления противоопухолевого действия цитостатика при добавлении Ремаксола в схему лечения дисплазией карциномы легкого Льюиса (LLC), карциномы Эрлиха (ОЭ), саркомы S-37, лимфоцитарной лейкемии (P-388) [99].

В экспериментальной животной модели показано, что применение Ремаксола на фоне введения циклофосфана повышало уровень восстановленного глутатиона, сохраняло концентрации сульфгидрильных групп белков в ткани печени, способствовало поддержанию энергетических субстратов гепатоцитов (за счет сохранения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Таким образом, рекомендована следующая схема применения Ремаксола для профилактики и лечения ЛПП при полихимиотерапии в онкологии [94].

#### **Режим введения Ремаксола при ПХТ:**

- для профилактики ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий;

- для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса.

Противотуберкулезное лечение нередко осложняется развитием ЛПП, чему способствует длительность терапии и многокомпонентные схемы. Экспериментальные исследования эффективности Ремаксола при поражении печени противотуберкулезными препаратами показали его способность снижать не только уровень сывороточных трансаминаз и билирубина, но и улучшать гистологическую картину печени [100, 101].

В клинической практике пациенты с туберкулезом органов дыхания нередко имеют коморбидные состояния: вирусные гепатиты, ВИЧ, алкогольную болезнь печени и т. д. В исследовании Д.С. Суханова и соавт. показано положительное влияние Ремаксола на нормализацию сывороточных трансаминаз у злоупотребляющих алкоголем пациентов с туберкулезом органов дыхания, получавших специфическую противотуберкулезную терапию, которая осложнилась развитием ЛПП [102].

Имеются данные об эффективности Ремаксола в лечении ЛПП, обусловленных длительным приемом противотуберкулезных препаратов: у 92 пациентов показано снижение уровня прямого билирубина и активности ГГТ, АЛТ и АСТ при сохранении полного объема противотуберкулезной терапии [103].

Сравнительные исследования Ремаксола и Адеметионина у пациентов с туберкулезом органов дыхания и коморбидными состояниями (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекции) продемонстрировали эффективность Ремаксола при гепатоцеллюлярном типе повреждения печени как в сравнении с 5 % раствором глюкозы, так и в сравнении с Адеметионином [104, 105].

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. [106] включено 180 больных с первичным туберкулезом органов дыхания, получавших противотуберкулезную терапию, осложненную развитием ЛПП. Пациенты были рандомизированы в 4 группы, каждая — 45 человек. 1-я группа получала Ремаксол (400 мл в/в в течение 10 дней), 2-я группа — Адеметионин (400 мг в/в в течение 10 дней), 3-я группа — Реамберин (400 мл в/в в течение 10 дней). Эти три группы считали исследуемыми, группа контроля также включила в себя 45 человек, им в аналогичном объеме (400 мл) вводился 5 % раствор глюкозы также в течение 10 дней. Эффективность лечения оценивалась по уменьшению лабораторных маркеров гепатоцеллюлярного повреждения (АЛТ, АСТ), холестатического повреждения (общий и прямой билирубин, ЩФ, ГГТ). В трех исследуемых группах изучалась общая антиоксидантная защита сыворотки крови. Максимальная эффективность при гепатоцеллюлярном типе повреждения отмечена у Ремаксола, при холестатическом — у Адеметионина. Ремаксол улучшал показатели антиоксидантной защиты.

#### **Режим введения Ремаксола при лечении ЛПП, индуцированных противотуберкулезными препаратами:**

- для лечения и профилактики ЛПП 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Описан случай благоприятного исхода гепатотоксичности парацетамола (одномоментный прием 20 г парацетамола с суицидальной целью) [107], которая имеет крайне неблагоприятный жизненный прогноз. Своевременное включение в программу интенсивной терапии Ремаксола позволило избежать прогрессирования острой печеночной недостаточности и сохранить жизнь пациента.

### **Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe)**

Адеметионин играет важную роль в следующих ключевых биохимических процессах: трансметилирование (обеспечивает биосинтез фосфолипидов), транссульфатирование (обеспечивает синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот и ксенобиотиков), аминопропилирование (синтез полиаминов: путресцин, спермидин, спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации). Такие свойства Адеметионина, как способность повышать уровень глутатиона в митохондриях и поддерживать их функциональную активность, инактивировать CYP2E1, подавлять экспрессию ФНО- $\alpha$  легли в основу его широкого применения в клинической практике, в том числе при ЛПП. Важную роль в этом аспекте играют антифибротические, антинейротоксические и антидепрессивные свойства Адеметионина [108].

Эффективность Адеметионина доказана в ряде исследований при ЛПП, вызванных проведением химиотерапии. В наблюдательном исследовании пациенты получали три разных противоопухолевых режима: ралтитрексид + оксалиплатин, FOLFIRI (ириротекан, 5-фторурацил, натрия левофолинат), CMF (циклофосфан, метатрексат, 5-фторурацил). При развитии гепатотоксичности (повышение уровня сывороточных трансаминаз и ЛДГ) им назначался Адеметионин, что приводило к снижению этих показателей уже в течение 1-й недели с сохранением положительного эффекта, что давало возможность сохранения запланированного курса ПХТ [109].

Ретроспективное исследование 105 пациентов с колоректальным раком и режимом химиотерапии FOLFOXIV (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил) показало, что адьювантное назначение SAdMe в дозе 400 мг 2 раза в день в течение всего курса химиотерапии достоверно снижает такие печеночные тесты, как АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ и общий билирубин в сравнении с теми, кому SAdMe не назначался. Аналогичные результаты были получены в исследовании той же группы авторов: 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком получали химиотерапию по схеме XELOX (оксалиплатин, капецитабин) + бевацизумаб; часть из них дополнительно получала SAdMe в дозе 400 мг 2 раза в день, именно у них при развитии ЛПП отмечалось достоверное снижение сывороточных трансаминаз в сравнении с теми, кому SAdMe не назначался [110].

В экспериментальных работах на модели рака молочной железы, колоректального рака и рака печени была показана антипролиферативная активность SAdMe, в частности, за счет подавления экспрессии бета-катенина, что еще раз демонстрирует рациональность использования данного соединения для профилактики и лечения ЛПП при химиотерапии данных видов новообразований [111].

Российские исследования подтверждают данные зарубежных коллег. В неинтервенционной наблюдательной многоцентровой проспективной программе изучалось применение Адеметионина (Гептрал®, Эбботт Лэбораториз) у 99 пациентов с различными онкологическими заболеваниями (в том числе с сопутствующими хроническими заболеваниями печени), с развитием ЛПП гепатоцеллюлярного и холестатического типа на фоне химиотерапии в течение 27 месяцев в условиях обычной клинической практики. Гептрал® вводился двухэтапно: внутривенно или внутримышечно в дозе 400–800 мг в сутки, далее пациенты переводились на пероральный прием в дозе 800–1200–1600 мг в сутки в среднем в течение 4-х недель. Результатом служило клиническое улучшение (в том числе — улучшение настроения, т.е. уменьшение симптомов депрессии), улучшение лабораторных показателей (уменьшение значений АЛТ, АСТ, билирубина, ЩФ и ГГТ), что давало возможность провести химиотерапию в полном объеме и улучшить ее переносимость [112].

На основании российского и международного опыта ассоциациями онкологов РФ, группой поддерживающей терапии RUSSCO созданы и постоянно обновляются клинические рекомендации [16, 113] по оптимизации химиотерапии онкологических заболеваний, профилактике и коррекции ассоциированных с ней ЛПП с включением в терапевтические схемы Адеметионина.

### **Рекомендуемая схема назначения Адеметионина (Гептрал®)**

1 этап: 800 мг в сутки внутривенно в течение 2-х недель;

2 этап: 800–1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000–1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке).

Есть данные об эффективности адеметионина в лечении холестатических форм ЛПП, обусловленных назначением метотрексата, циклоспорина и ГКС больным с тяжелыми формами псориаза [114, 115].

### **Бициклом**

Действующее вещество (4,40-dimethoxy-5,6,50,60-dimethylene-dioxy-2,20-dicarboxylatebiphenyl) препарата Бициклом по химической структуре является лигнаном.

Протективный эффект бициклола доказан в экспериментальных моделях повреждения пече-

ни четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозаминном и конкавалином А. При этом рассмотрены различные дозы препарата, возможная длительность курсового лечения и доказана его безопасность [116, 117].

Применение бициклола при ЛПП обосновано воздействием его на ключевые факторы развития повреждения печени. В частности, бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами; подавляет свободно-радикальное воздействие на клеточные структуры; препятствует апоптозу и аутофагии гепатоцитов, что в итоге способствует восстановлению поврежденных ядра и ДНК гепатоцитов [118–120].

Показана эффективность и безопасность Бициклола в лечении и профилактике различных ЛПП.

В мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в трех медицинских центрах Китая, показана эффективность и безопасность применения бициклола при ЛПП, индуцированных приемом статинов [121]. Исследование включало 168 пациентов с зарегистрированными повышениями активности АЛТ в пределах 2–5 ВПН. Рандомизация проводилась по длительности курсового лечения — две или четыре недели. Бициклол назначался по 25 мг 3 раза в день, в группе контроля использован фосфатидилхолин в дозе 456 мг 3 раза в день. Показано достоверное ( $p < 0,01$ ), стойкое снижение активности АЛТ в результате как двух-, так и четырехнедельной терапии. Значения АЛТ после двух и четырех недель лечения составили  $49,33 \pm 21,39$  и  $30,36 \pm 17,41$  ед/л соответственно при лечении ЛПП бициклолом и  $68,20 \pm 26,31$  и  $50,71 \pm 27,13$  ед/л соответственно в группе контроля. Нормализация активности АЛТ после четырехнедельного курса лечения бициклолом наблюдалась у 74,68 % пациентов.

**Рекомендуемый режим применения при лечении ЛПП, индуцированных статинами:** 25 мг 3 раза в сутки в течение четырех недель.

Показана эффективность применения Бициклола в онкологической практике для профилактики побочных действий ПХТ. В рандомизированное исследование Х. Li и соавт. [122] включено 300 пациентов в возрасте старше 60 лет, которых разделили на две группы. Основная группа (147 пациентов) профилактически принимала бициклол в суточной дозе 75 мг (25 мг 3 раза в день), контрольная группа (153 пациента) не получала никаких препаратов для профилактики ЛПП при проведении ПХТ различных форм и стадий рака. Оценка влияния Бициклола на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ПХТ не проводилась. Установлено, что профилактическое назначение Бициклола в дозе 75 мг в сутки позволило уменьшить число пациентов с ЛПП до 17,1 % относительно 47,1 % в группе контроля. Пропорция тяжелых ЛПП была аналогична: 0,7 % пациентов в группе профилак-

тического назначения Бициклола и 12,4 % группы контроля ( $<0,01$ ).

**Рекомендуемый режим применения при ЛПП на фоне ПХТ:** 25 мг 3 раза в сутки в течение курса ПХТ.

Показана эффективность назначения Бициклола в суточной дозе 75 мг (по 25 мг 3 раза в день) в сочетании с глюкуронолактоном (глюкуроновая кислота) 600 мг в сутки (200 мг 3 раза в день) у 240 пациентов, имеющих историю заболевания печени (носительство HBsAg, стеатоз печени) и получающих противотуберкулезную терапию. Рандомизация пациентов проводилась в две равные группы: основная группа получала комбинацию Бициклола с глюкуронолактоном, контрольная группа — только глюкуронолактон. В исследовании оценивалась частота ЛПП в обеих группах, изменение или прекращение противотуберкулезной химиотерапии из-за ЛПП, любые побочные реакции. Показано, что в группе пациентов, которые принимали Бициклол, количество случаев прекращения противотуберкулезного лечения, частота и тяжесть ЛПП были достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), а время наступления ЛПП достоверно больше ( $p < 0,05$ ) [123].

**Рекомендуемый режим применения на фоне ЛПП, вызванных противотуберкулезными препаратами:** 25 мг 3 раза в сутки.

В поддержку клиническим исследованиям об эффективности Бициклола в профилактике и лечении ЛПП, ассоциированных с противотуберкулезной терапией, служит экспериментальная работа Х. Liu и соавт., выполненная на животной модели (крысы) и опубликованная в 2017 г. [124]. Экспериментальным животным вводили Бициклол за 2 часа до введения противотуберкулезных средств в течение 30 дней. Повреждение печени изучалось по биохимическим и гистологическим признакам, уровню провоспалительных цитокинов. Перекисное окисление липидов, митохондриальная функция, активность антиоксидантной системы организма изучались методом спектрофотометрии. Бициклол показал свою эффективность в предупреждении ЛПП у экспериментальных животных, о чем свидетельствовало снижение сывороточных трансаминаз, уменьшение аккумуляции жира в ткани печени, уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов, снижение экспрессии CYP2E1 в печени, улучшение функций митохондрий. При этом Бициклол не оказывал влияния на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов в плазме экспериментальных животных, что имеет клиническое значение.

Развитие трансплантологии в современных условиях делает особо актуальными данные об эффективности Бициклола в профилактике ЛПП у пациентов — реципиентов донорских органов.

Эффективность Бициклола в профилактике ЛПП у пациентов, перенесших трансплантацию почек, продемонстрирована в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Пекин-

# БИЦИКЛОЛ®

Оригинальный препарат для патогенетической терапии заболеваний печени.



➤ Неалкогольный стеатогепатит  
➤ Хронический алкогольный гепатит

➤ Хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный  
➤ Хронический вирусный гепатит В  
Хронический вирусный гепатит С

## Сокращенная инструкция по применению лекарственного препарата БИЦИКЛОЛ®

**Регистрационный номер:** ЛП - 003144. **Химическое название:** метил[5'-(гидроксиметил)-7,7'-диметокси-4,4'-би-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат].

**Состав:** 1 таблетка содержит: Активное вещество – бициклол - 25 мг. Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный (65,0 мг), сахароза (40,0 мг), карбоксиметилкрахмал натрия (10,0 мг), магния стеарат (1,0 мг), клейстер крахмальный 10% (25,0 мг, в пересчете на сухое вещество – 2,5 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** Гепатопротекторное средство. **Код АТХ:** А05В.

**Фармакологические свойства:** *Фармакодинамика.* Действующее вещество препарата Бициклол по химической структуре является лигнаном.

Применение препарата Бициклол способствует снижению повышенной активности печеночных трансаминаз при гепатитах различной этиологии. Под действием Бициклола в различной степени восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. Бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Бициклол угнетает окислительную активность, вызванную нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов. Бициклол также тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный ФНО- $\alpha$  и цитотоксическими Т-клетками, приводя к восстановлению поврежденных ядра и ДНК гепатоцитов.

**Показания к применению.** Хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, сопровождающиеся повышением активности печеночных трансаминаз, у пациентов с неэффективностью ранее проведенных курсов противовирусной терапии или отсутствием мотивации на проведение противовирусной терапии или с наличием известной гиперчувствительности к препаратам стандартной противовирусной терапии. Неалкогольный стеатогепатит, хронический алкогольный гепатит, хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный (в составе комплексной терапии).

**Способ применения и дозы.** Внутрь. По 25 – 50 мг 3 раза в день после еды. Курс лечения 12 недель. По рекомендации врача курс лечения (с использованием дозы 25 мг 3 раза в день) может быть продлен до 6 месяцев. Полная информация представлена в инструкции для медицинского применения от 18.08.2015. Изменения внесены 08.08.2017.

Представительство Бэйцзин Юнион  
Фармасьютикал Фэктори в РФ

ОАО «Бофарм», индекс 123182,  
г. Москва, а/я 4

тел.: +7 495 155 23 25  
[www.bicyclol.com](http://www.bicyclol.com)

# УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе 500 мг



- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ\*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



**УРСОСАН®** – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

## УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан\*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.\*\*

\* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ. \*\* GFK, 2017 г.

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

Реклама  
П N016302/01 от 26.02.2010

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ском национальном госпитале [125]. Пациенты получали две основные схемы иммуносупрессивной терапии: микофелоната мофетил + циклоспорин + преднизолон или микофелоната мофетил + такролимус + преднизолон. Детальный анализ вклада каждого препарата в развитие ЛПП не проводился. Из 1600 пациентов, получивших трансплантацию почки с января 2009 по май 2015 года, в исследование было включено 745 случаев. 456 пациентов профилактически принимали Бициклол по 25 мг 3 раза в день в течение 12 недель, 289 пациентов вошли в группу контроля (сопроводительная терапия не назначалась). Ретроспективный анализ показал, что в целом у 82 пациентов развилось ЛПП в ранний послеоперационный период. Из них 22 пациента были из группы профилактического приема Бициклола (4,82 %) и 60 пациентов из группы контроля (20,76 %), разница статистически достоверна ( $p = 0,001$ ). Многофакторный анализ рисков развития ЛПП в исследуемых группах показал особую роль персистенции HBsAg в их развитии. Авторы делают вывод о целесообразности включения Бициклола в схемы иммуносупрессивной терапии, особенно в тех случаях, когда пациенты инфицированы вирусом гепатита В и у них персистирует HBsAg.

**Рекомендуемый режим применения на фоне иммуносупрессии у реципиентов солидных органов:** 25 мг 3 раза в сутки в течение 12 недель сразу после оперативного вмешательства.

Согласно проведенным исследованиям, с учетом высокого профиля безопасности Бициклол может назначаться для профилактики и лечения ЛПП в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение 4-х недель и более, в зависимости от конкретного клинического случая на усмотрение врача.

### Урсодезоксихолевая кислота

Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 13–15 мг/кг массы тела возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП [78, 126], что продемонстрировано в клинических исследованиях.

Эффективность УДХК изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании Yi-Shin Huang с включением 112 пациентов с ЛПП, которые были рандомизированы в 2 группы: 54 пациента получали УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы в тела в сутки, 58 пациентов составили группу контроля. По результатам исследования уровень ЩФ был статистически значимо ниже в группе лечения. Однако при тяжелых формах ЛПП число летальных исходов, потребность в трансплантации не отличались [127]. Есть данные о хороших результатах применения сочетания кортикостероидов с УДХК при ЛПП гепатоцеллюлярного и холестатического типа. [128]

Лекарственный гепатит упоминается в инструкции к препарату УДХК Урсосану. Эффективность и безопасность Урсосана была показана

в российском исследовании РАКУРС [129], где комбинация статинов с Урсосаном приводила к дополнительному снижению уровня сывороточных трансаминаз и холестерина в сравнении с монотерапией статинами.

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России для ЛПП, протекающих с холестазом, рекомендуется сочетанное назначение адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Гептрал®) и УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут [16].

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза (2015) указывается, что применение УДХК, как и ГКС, и адеметионина для терапии холестатических ЛПП в ряде случаев может быть успешно [130].

**Рекомендуемый режим применения УДХК:** 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный ежемесячный прием до разрешения явлений холестаза.

### Эссенциальные фосфолипиды

В основу обоснования применения ЭФЛ при ЛПП легли результаты их применения на 30 различных моделях токсического гепатита в эксперименте (парацетамол, тетрациклин, индометацин), которые показали благоприятный эффект, заключающийся в нормализации структуры мембран и органелл клетки, уменьшении и исчезновении некроза гепатоцитов, усилении регенерации клеток печени и снижении интенсивности образования соединительной ткани [131].

Положительные результаты получены при использовании ЭФЛ в лечебных комплексах на фоне дезинтоксикационной терапии больных с токсическими поражениями печени, вызванными галеновыми углеводородами, фосфорорганическими пестицидами, противозипилептическими препаратами [132], а также у больных онкогематологического профиля, которые получали курсы ПХТ по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза [133, 134].

В исследованиях НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта [135] установлено, что применение ЭФЛ при ЛПП, развившихся в первом триместре беременности, приводило к снижению активности аминотрансфераз на 58 % через 4 недели терапии, в отличие от 28,2 % в группе контроля. Динамическое наблюдение за течением беременности и родов показало, что назначение ЭФЛ способствовало снижению числа невынашивания беременности в 2 раза и в 2,5 раза уменьшало частоту гестоза относительно группы контроля.

**Рекомендуемый режим применения ЭФЛ:** внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг /сутки, разделенной на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет от 4

до 12 недель. Возможно изначальное назначение препарата внутрь.

Длительную историю изучения гепатопротективного действия в отношении ЛПП имеют препараты расторопши пятнистой (Силимарин). В настоящее время продолжается изучение их эффективности при ЛПП, прежде всего на животных моделях [136, 137]. Проводились небольшие исследования, показавшие эффективность Силимарина при гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезной терапией [138].

#### Наблюдение за пациентами после эпизода ЛПП

Лечение большинства форм ЛПП сосредоточено на поддерживающей терапии и требует постоянного мониторинга клинической картины и лабораторных показателей. Пациенты, перенесшие эпизод ЛПП с острой печеночной недостаточностью, должны находиться под наблюдением врача вплоть до его разрешения.

Как правило, пациенты с ЛПП имеют хороший прогноз. Около 70 % больных с ЛПП не нуждаются в госпитализации, примерно у 90 % пациентов процесс регрессирует, не достигнув порога острой печеночной недостаточности. Прогрессирование острого ЛПП до стадии цирроза и развития его осложнений — довольно редкое явление, однако подобные случаи встречаются. При этом 40 % пациентов с острой печеночной недостаточностью нуждаются

в трансплантации печени. У отдельных больных (чаще при холестатическом типе ЛПП) отмечается хронизация процесса в ткани печени [78, 139].

Пациенты, у которых ЛПП развилось вследствие приема ЛС, БАД или фитопрепарата, должны наблюдаться до полного клинического и биохимического разрешения ситуации.

#### Профилактика лекарственных поражений печени

Исходя из вышесказанного, для профилактики ЛПП необходимо соблюдать следующие условия:

- проводить тщательный сбор лекарственного анамнеза до назначения медикаментозной терапии;
- идентифицировать в индивидуальном порядке факторы риска назначения ЛС у конкретных пациентов;
- не допускать полипрагмазии с целью исключения межлекарственных взаимодействий;
- при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов проводить мониторинг лабораторных показателей;
- по возможности применять препараты с высоким профилем безопасности;
- при назначении препаратов с потенциально высокой гепатотоксичностью в отдельных случаях целесообразно проводить тесты на индивидуальную чувствительность (такие, как анализ полиморфизма генов систем биотрансформации).

#### Объединенные рекомендации

1. Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызываться как фармакологическими средствами, так и биологически активными добавками, а также средствами народной медицины.

2. Следует всегда рассматривать возможность лекарственных поражений печени у больных с необъяснимой острой или хронической патологией печени.

3. ЛПП подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

4. ЛПП могут протекать как асимптомно, так и с выраженной и разнообразной клинической симптоматикой.

5. Повреждение печени при воздействии ЛС (в отсутствие гистологической верификации) диагностируется при:

а) бессимптомном повышении активности АЛТ или АСТ  $\geq 5 \times$  ВПН;

б) повышении активности щелочной фосфатазы  $\geq 2 \times$  ВПН;

в) повышении уровня общего билирубина  $> 2 \times$  ВПН в сочетании любым повышением других печеночных тестов;

г) повышении активности АСТ или АЛТ  $< 5 \times$  ВПН в сочетании с симптомами.

При менее чем двукратном повышении лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, следует говорить об «изменении печеночных тестов». Изолированное изменение активности АЛТ (АСТ) от 2 до 5  $\times$  ВПН может рассматриваться как повреждение печени.

6. Для каждого из повышенных показателей рекомендуется рассчитывать кратность ВПН. Также рекомендуется определение показателя R [отношение активностей АЛТ (кратность к ВПН) и ЩФ (кратность к ВПН)], в том числе в процессе наблюдения за больным.

7. На основании клинико-лабораторных данных следует выделять следующие типы повреждения печени:

а) гепатоцеллюлярное — повышение активности только АЛТ  $> 2 \times$  ВПН или  $R \geq 5$ ;

б) холестатическое — повышение активности только ЩФ  $> 2 \times$  ВПН или  $R \leq 2$ ;

в) смешанное — повышение активности АЛТ  $> 2 \times$  ВПН, ЩФ  $> 2 \times$  ВПН,  $2 < R < 5$ .

8. О хроническом ЛПП следует говорить, если в течение 6 мес. от начала ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени.

9. Для оценки степени тяжести ЛПП может быть использована система, созданная G. P. Aithal с соавт. (2011), а также любая другая система, имевшая широкую апробацию при ЛПП.

10. Высокие дозы лекарственных препаратов однозначно признаны фактором риска развития ЛПП. Других общих для всех ЛС факторов риска развития ЛПП в настоящее время не выявлено.

Оценка факторов риска должна быть персонифицирована. Такие факторы как возраст, коморбидные состояния, хроническое злоупотребление алкоголем, носительство определенных аллелей повышают риск развития ЛПП при использовании отдельных ЛС и должны учитываться при назначении конкретных препаратов. Женский пол является независимым фактором риска фульминантной печеночной недостаточности.

11. Существуют определенные фенотипы ЛПП, различающиеся по клиническим проявлениям, морфологической характеристике и причинным агентам. Оценка фенотипа ЛПП должна лежать в основе определения программ лечения.

12. Для выявления причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и поражением печени рекомендуется использовать шкалу RUCAM. Если более чем один препарат рассматривается как причина поражения печени, то шкала RUCAM должна быть использована к каждому препарату отдельно. В сложных случаях при анализе причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени требуется сопоставление фенотипа поражения и данных литературы.

13. Диагноз ЛПП должен базироваться на оценке взаимосвязи приема ЛС и развития поражения печени; клинических, лабораторных, а при необходимости инструментальных и морфологических признаках поражения печени; оценке факторов риска; исключении других причин поражения печени; анализе имеющихся литературных данных о гепатотоксичности ЛС.

14. Диагноз ЛПП является диагнозом исключения и, как правило, требует всестороннего обследования больного для исключения альтернативной этиологии заболеваний печени.

Объем обследования определяется каждым конкретным случаем и должен основываться на существующих клинических рекомендациях по диагностике различных заболеваний печени.

15. Повторного назначения ЛС, подозреваемых в развитии ЛПП, следует избегать. Исключением являются жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. В отдельных случаях, при исходных нетяжелых поражениях печени, повторное назначение ЛС и оценка реакции на него может быть использована как диагностический метод.

16. Для выявления риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП следует использовать «Закон Хая»: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин  $> 2 \times$  ВПН), при условии отсутствия других причин гипербилирубинемии.

17. При подозрении на ЛПП желательно отменить все подозреваемые в развитии заболевания ЛС, если риск от их назначения не превышает пользу.

Если курс лечения ЛС требуется продолжать, следует руководствоваться следующим. Подозреваемые в развитии заболевания ЛС должны быть отменены при:

- повышении активности АЛТ или АСТ  $> 8 \times$  ВПН;
- повышении активности АЛТ или АСТ  $> 5 \times$  ВПН в течение более 2 недель;
- повышении активности АЛТ или АСТ  $> 3 \times$  ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина  $> 2 \times$  ВПН (или МНО  $> 1,5$ );
- повышении активности АЛТ или АСТ  $> 3 \times$  ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте, лихорадки, сыпи, и / или эозинофилии ( $> 5 \%$ ).

Исключением могут являться жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы.

18. Ведение пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести ЛПП возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП, признаками печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой и при потенциально неблагоприятном прогнозе поражения (случаи, соответствующие «Закону Хая»).

19. При выявлении ЛПП врач должен в дальнейшем выдать на руки пациенту медицинскую документацию, в которой указана побочная реакция подозреваемый или причинный препарат и ее причина. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, и предъявлять его при обращении за медицинской помощью, избегать самостоятельного приема указанного препарата (а также других препаратов данной фармакологической группы без назначения врача).

20. В настоящее время нет универсальных препаратов, рекомендованных для терапии ЛПП.

21. При развитии острого тяжелого ЛПП, протекающего с выраженной печеночной недостаточностью, тактика ведения больного должна обсуждаться совместно с центром трансплантации печени.

22. Выбор гепатопротективной терапии должен основываться на степени тяжести ЛПП, его фенотипе и особенностях фармакокинетики и фармакодинамики причинного лекарственного средства. Возможно использование различных гепатопротективных препаратов с учетом типа ЛПП.

23. Пациенты с ЛПП должны находиться под наблюдением врача до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации. Пациенты с острой формой ЛПП, протекающей по холестатическому типу, имеют более высокий риск развития хронического поражения печени и требуют более тщательного и долгосрочного наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, должны наблюдаться пролонгировано, для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита.

24. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности.

## Литература / References

1. World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Database 2000. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>
2. Ивашкин В.Т. (ред.). Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. 416 с. [Ivashkin V.T. (ed.) Diseases of the liver and biliary tract. M.: Publishing house "M-Vesti", 2002. 416 p. (In Rus.)].
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008;1:3–10 [Polunina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. Consilium medicum. Gastroenterology. 2008;1:3–10 (In Rus.)].
4. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K. et al. Incidence, pre-sentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013;144(7):1419–25.
5. Leone A., Nie A., Brandon Parker J. et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;275(3):189–97.
6. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology. 2002;36(2):451–5.
7. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis. 2000;4(1):73–96.
8. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(13):2360–8.
9. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(1):3–17.
10. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiody F.V. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002;137(12):947–54.
11. Ghabril M., Fontana R., Rockey D. et al. Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-Induced Liver Injury Network experience. J Clin Gastroenterol. 2013;47(6):553–8.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008;14(44):6774–85.
13. Drug-Induced Liver Injury Network. <http://www.dilin.org>
14. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D // MacSween's Pathology of the Liver, Sixth Edition, 2012, P.645–760.
15. Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. Hepatology. 2016;63(2):590–603.
16. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014 [Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoi A.V. Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer chemotherapy. Moscow, 2014 (In Rus.)]. <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/09vz-rek.pdf>
17. Bahirwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to cancer chemo-therapeutic agents. Semin Liver Dis. 2014;34(2):162–71.
18. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014;109(7):950–66.
19. Navarro V.J., Barnhart H.X., Bonkovsky H.L. et al. 167 herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the US. Gastroenterology. 2012;142(5) (Suppl 1):41.
20. Rawlins M., Thompson U. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D. (ed.) Textbook of adverse drug reactions. N.Y.: Oxford University Press. 1991. P. 18–45.
21. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS. 1999. 146 p.
22. Maddrey W.C., Boitnott J.K. Drug-induced chronic liver disease. Gastroenterology. 1977;72(6):1348–53.
23. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):806–15.
24. Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for humancytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database. Methods Mol Biol. 2013;987:251–9.
25. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11(2):272–6.
26. Guengerich F.P. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. Chem Res Toxicol. 2001;14(6):611–50.
27. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology. 2003;37(4):924–30.
28. Delemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. Semin Liver Dis. 2014;34(2):194–204.
29. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. Int Mol Sci. 2016;17(5):714.
30. Andrade R.J., Robles M., Ulzurrun E., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. Pharmacogenomics. 2009;10(9):1467–87.
31. Aithal G.P., Nicoletti P., Björnsson E. et al. HLA-A\*33:01 is strongly associated with drug-induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. Hepatology. 2015;65(Suppl 1):325A–6A.
32. Alfirevic A., Gonzalez-Galarza F., Bell C. et al. In silico analysis of HLA associations with drug-induced liver injury: use of a HLA-genotyped DNA archive from healthy volunteers. Genome Med. 2012;4(6):51.
33. Daly A.K., Donaldson P.T., Bhatnagar P. et al. HLA-B\*57:01 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet. 2009;41(7):816–9.
34. Lucena M.I., Molokhia M., Shen Y. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. Gastroenterology. 2011;141(1):338–47.

35. Schaid D.J., Spraggs C.F., McDonnell S.K. et al. Prospective validation of HLA-DRB1\*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2296–303.
36. Singer J.B., Lewitzky S., Leroy E. et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet.* 2010;42(8):711–4.
37. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63(2):503–14.
38. Stephens C., Andrade R.J., Lucena M.I. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):286–92.
39. Dara L., Liu Z., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int.* 2016;36(2):158–65.
40. Uetrecht J.P. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the “danger hypothesis” and innate immune system. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(5):387–95.
41. Lancaster E.M., Hiatt J.R., Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol.* 2015;89(2):193–9.
42. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2013;58(1):388–96.
43. Wilke R.A., Lin D.W., Roden D.M. et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(11):904–16.
44. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N. et al.; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001–9.
45. Heubi J.E., Partin J.C., Partin J.S., Schubert W.K. Reye’s syndrome: Current concepts. *Hepatology.* 1987;7(1):155–64.
46. Fountain F.F., Tolley E., Chrisman C.R., Self T.H. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: A 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest.* 2005;128(1):116–23.
47. Lucena M.I., Andrade R.J., Fernandez M.C. et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatol.* 2006;44(4):850–6.
48. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512–21.
49. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M.; Group ALFS. Drug-induced acute liver failure: Results of a U. S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065–76.
50. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J. et al.; on behalf of the DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014;147(1):96–108.
51. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени. *PMЖ.* 2009;1:4–10 [Baykova I.E., Nikitin I.G. Drug-induced liver injuries. *RMJ.* 2009;1:4–10 (In Rus.)].
52. Andrade R.J., Lopez-Ortega S., Lopez-Vega M.C. et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(2):261–76.
53. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137(3):856–64.
54. Lomtadze N., Kupreishvili L., Salakaia A. et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE.* 2013;8(12):714.
55. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Mehta S.H. et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002;35(1):182–9.
56. Abajo F.J. de, Montero D., Madurga M., Garcia Rodriguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):71–80.
57. Li J., Qiu X., Guo W. et al. Prospective analysis of tiopronin in prevention of sorafenib and antiviral therapy inducing liver toxicity in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Med Oncol.* 2015;32(10):238.
58. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2010;52(1):303–12.
59. Han D., Dara L., Win S. et al. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(4):243–53.
60. Morgan R.E., Trauner M., van Staden C.J. et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci.* 2010;118(2):485–500.
61. Aleo M.D., Luo Y., Swiss R. et al. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology.* 2014;60(3):1015–22.
62. Geier A., Wagner M., Dietrich C.G., Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773(3):283–308.
63. Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331–6.
64. Danan G., Benichou C.J. Causality assessment of adverse reactions to drugs: I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323–30.
65. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):14.
66. Danan G.; Hepatology Working Group. Causality assessment of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 1988;7(1):132–36.
67. Maria V.A., Victorino R.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26(3):664–9.
68. Takikawa H., Takamori Y., Kumagi T. et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting. *Hepatol Res.* 2003;27(3):192–5.
69. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L. et al. Rationale, design and conduct of the Drug Induced Liver Injury Network prospective study. *Drug Saf.* 2009;32(1):55–68.
70. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://livertox.nih.gov>
71. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 03.07.2016, с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017). Российская газета. Федеральный выпуск № 5157(78) [Federal Law passed 12.04.2010 No. 61-FZ “On the Circulation of Medicinal Products” (as amended on 03.07.2016, as amended and added, put into action from 01.01.2017). Russian newspaper. Federal issue № 5157(78) (In Rus.)].
72. Fontana R.J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology.* 2014;146(4):914–28.
73. Björnsson E.S., Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009;50(3):511–7.
74. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N. et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy’s law and a new composite algorithm to predict

- acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–18.
75. *Zimmerman H.J.* Drug-induced liver disease. In: *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. N.Y.: Appleton-Century-Crofts, 1978. P. 351–3.
  76. *Temple R.* Hy's law: Predicting Serious Hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(4):241–3.
  77. *Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M. et al.; DILIN.* Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661–70.
  78. *Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A.* Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. *J Fam Pract*. 2015;64(10):634–44.
  79. <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf>
  80. *Krenzelok E.P.* The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting – what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(8):784–9.
  81. *Zhu S.S., Dong Y., Gan Y. et al.* Efficacy and safety of ademetonine for treatment of drug-induced liver disease in children. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2010;24(2):136–8.
  82. *Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R. et al.* Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10(8):1018–23.
  83. *Saliba F., Camus C., Durand F. et al.* Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(8):522–31.
  84. *Leone A., Nie A., Brandon Parker J. et al.* Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;275(3):189–97.
  85. *Stine J.G., Lewis J.H.* Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(4):517–36.
  86. *Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A.* Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):95–106.
  87. *Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y. et al.* An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):529–40.
  88. *Borraz Y., Fernandez M.C., Garcia-Munos B. et al.* Would it be desirable to modify the cut-off point for definition of chronicity in drug-induced liver injury (DILI)? *Hepatology*. 2010;52:457A.
  89. *Russell S.* Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):206–10.
  90. *EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis*. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004.
  91. *Björnsson E.S.* Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterology Hepatol*. 2015;13(3):602–8.
  92. [https://medi.ru/instrukciya/opdivo\\_13110/](https://medi.ru/instrukciya/opdivo_13110/)
  93. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention>
  94. *Давыдов М.И. (ред.)* Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). 2 изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [*Davydov M.I. (ed.)* Protocols of clinical recommendations of maintenance therapy in oncology. The Society of Supportive care in Oncology (RASSC). 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: ABC-press, 2018. 224 p. (In Rus.)].
  95. *Кополицкая О.М., Аверьянова С.В.* Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(6):35–7 [*Konopatskova O.M., Averyanova S.V.* The use of Remaxol in polychemotherapy in patients with breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(6):35–7 (In Rus.)].
  96. *Кополицкая О.М., Аверьянова С.В.* Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(1):42–6 [*Konopatskova O.M., Averyanova S.V.* Supporting therapy during polychemotherapy of colorectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(1):42–6. (In Rus.)].
  97. *Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М.* Токсико-модифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. *Стоматология*. 2013;6:12–5 [*Matyakin G.G., Ivanov V.M., Ivanova O.V., Sheikin M.M.* Toxic-modifying effect of remaxol in the treatment of localized cancer of the oral mucosa. *Stomatology*. 2013;6:12–5 (In Rus.)].
  98. *Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Стороженков М.М.* Возможности «Ремаксол» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;3:369–74 [*Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilyeva T.M., Storozhenkov M.M.* Possibilities of “Remaxol” for the prevention of toxic hepatitis during chemotherapy of cancer patients. *Problems in oncology*. 2013;3:369–74 (In Rus.)].
  99. *Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Якубовская Р.И.* Оценка детоксицирующего действия препарата «Ремаксол» на экспериментальной модели токсикола, индуцированного цисплатином. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;3:26–31 [*Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Aleksandrova L.N., Sukhanov D.S., Kovalenko A.L., Yakubovskaya R.I.* Evaluation of the detoxifying effect of the “Remaxol” drug using an experimental model of toxicity induced by cisplatin. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011;3:26–31 (In Rus.)].
  100. *Бажанова Е.Д., Суханов Д.С., Теплый Д.Л.* Пути регуляции апоптоза гепатоцитов, вызванного противотуберкулезными препаратами основного ряда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;11:600–3 [*Bazhanova E.D., Sukhanov D.S., Teplyi D.L.* Ways of regulating hepatocyte apoptosis caused by main-line anti-tuberculosis drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;11:600–3 (In Rus.)].
  101. *Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др.* Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;1–2:12–6 [*Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V. et al.* Comparative study of the hepatoprotective action of remaxol, reamberin and ademetonine in liver damage with anti-tuberculosis drugs (experimental study). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;1–2:12–6 (In Rus.)].
  102. *Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Оковитый С.В.* Эффективность ремаксола и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;4:59–62 [*Sukhanov D.S., Artyushkova E.B., Dudka V.T., Okovity S.V.* The effectiveness of remaxol and ademethionine in combined experimental liver injury by reserve anti-tuberculosis drugs and alcohol. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;4:59–62 (In Rus.)].
  103. *Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л.* Лечение гепатотоксических осложнений суцинатсодержащими препаратами. *РМЖ*. 2009;6:22–5 [*Sukhanov D.S., Ivanov A.K., Romantsov M.G., Kovalenko A.L.* Treatment of hepatotoxic complications with succinate-containing preparations. *Russian Medical Journal*. 2009;6:22–5 (In Rus.)].
  104. *Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др.* Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;9:47–52 [*Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al.* Medicinal lesions of the liver and their treatment in the clinic of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;9:47–52 (In Rus.)].

105. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротективная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57:7–8 [Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in patients with tuberculosis and HIV infection in a day hospital at a tuberculosis dispensary. Antibiotics and Chemotherapy. 2012;57:7–8 (In Rus.)].
106. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметинона у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и химиотерапия. 2012;58:1–2 [Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonsky P.K., Vinogradova T.I. Comparative efficacy of clinical use of reamberin, remaxol and ademethionine in patients with respiratory tuberculosis with medicinal lesions of the liver. Antibiotics and Chemotherapy. 2012;58:1–2 (In Rus.)].
107. Михеев Е.Ю., Мищенко С.В., Гилей А.Ю., Гизатулин Э.Я., Орлов Ю.П. Случай благоприятного исхода острого отравления потенциально смертельными дозами парацетамола. Клиническая медицина. 2011;4:67–68 [Mikheev E.Yu., Mishchenko S.V., Gily A.Yu., Gizatulin E.Ya., Orlov Yu.P. The case of a favorable outcome of acute poisoning with potentially fatal doses of paracetamol. Clinical Medicine. 2011;4:67–68 (In Rus.)].
108. Окозвитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб., 2006. С. 23–4 [Okovity S.V., Shulenin S.N. Clinical pharmacology of hepatoprotectors. St. Petersburg, 2006. P. 23–24 (In Rus.)].
109. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res. 2003;23(6D):5173–9.
110. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. Clinical Reviews in Oncology/Hematology. 2018;130:70–7.
111. Li T.W., Peng H., Yang H., Kurniawidjaja S., Panthaki P., Zheng Y. et al. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit  $\beta$ -catenin signaling by multiple mechanisms in liver and colon cancer. Mol Pharmacol. 2015;87(1):77–86. DOI: 10.1124/mol.114.095679.
112. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2016;2:143–56 [Snegovoi A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A. et al. Final results of the prospective multicenter P12-717 program (use of Heptral in chronic liver disease caused by drug-induced liver damage due to chemotherapy). Bulletin of the RNTS named after N.N. Blokhin RAMS. 2016;2:143–56 (In Rus.)].
113. Снеговой А.В., Громова Е.Г., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Злокачественные опухоли. 2015;4(специальный выпуск):358–68 [Snegovoi A.V., Gromova E.G., Larionova V.B. Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anti-tumor chemotherapy. Malignant tumors. 2015;4(special issue):358–68 (In Rus.)].
114. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. Int J Pharmac Sc Res. 2014;5(12):1000–7.
115. Neri S., Signorelli S.S., Ierna D. et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. Clin Drug Invest. 2002;22(3):191–5.
116. Li M., Liu G.-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- $\alpha$  release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. World Journal of Gastroenterology. 2004;10(12):1775–9. DOI: 10.3748/wjg.v10.i12.1775
117. Liu G.-T., Li Y., Wei H.-L. et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study. World Journal of Gastroenterology. 2005;11(5):665–71. DOI: 10.3748/wjg.v11.i5.665
118. Bao X., Liu G. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. Acta Pharmacologica Sinica. 2010;31(2):219–26. DOI: 10.1038/aps.2009.194
119. Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., Gong X. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. BMC Cancer. 2016;16:742. DOI: 10.1186/s12885-016-2767-2
120. [https://www.vidal.ru/drugs/bicyclol\\_44816](https://www.vidal.ru/drugs/bicyclol_44816)
121. Wu N., Wang L., Han Z., Guo Y., Zhu C., Gao Y. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. Med Sci Monit. 2017;23:5760–6. DOI: 10.12659/MSM.904090
122. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L. et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. J Int Med Res. 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058
123. Chu N.H., Li L., Zhang X., Gu J., Du Y.D., Cai C. et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. J Tuberc Lung Dis. 2015 Apr;19(4):475–80. DOI: 10.5588/ijtld.14.0579
124. Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. Protective Effect of Bicyclol on Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. Molecules. 2017;22:524. DOI: 10.3390/molecules22040524
125. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of Bicyclol Tablets on Drug Induced Liver Injuries after Kidney Transplantation. Open Medicine. 2017;12:62–9.
126. Devarbhavy H. An Update on Drug-induced Liver Injury. J Clin Exp Hepatol. 2012;2(3):247–59.
127. Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)63727-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)63727-4/pdf)
128. Wree A., Dechène A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., Canbay A. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011;84:54–9.
129. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;(10)2:147–52 [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin treatment in patients with the diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract (RAKURS study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;(10)2:147–52 (In Rus.)].
130. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(2):41–57 [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the Diagnosis and Treatment of Cholestasis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2015;25(2):41–57 (In Rus.)].

131. *Гундерманн К.Й.* Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2002;2:3–8 [Gunderman K.J. The latest data on the mechanisms of action and clinical efficacy of essential phospholipids. Clinical perspectives of gastroenterology and hepatology. 2002;2:3–8 (In Rus.)].
132. *Ивашкин В.Т., Федосына Е.А., Маевская М.В. и др.* Сфера применения эссенциальных фосфолипидов. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2008;5:3–8 [Ivashkin V.T., Fedosina E.A., Maevskaya M.V. et al. Scope of application of essential phospholipids. Clinical perspectives of gastroenterology and hepatology. 2008;5:3–8 (In Rus.)].
133. *Гуревич К.Г.* Возможности применения эссенциале при лекарственных поражениях печени. Фарматека. 2007;2:46–8 [Gurevich K.G. Possibilities of the use of Essentiale in drug-induced liver injuries. Farmateka. 2007;2:46–8 (In Rus.)].
134. *Скрипник И.Н.* Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени. Сучасна гастроентерологія. 2009;4:22–31 [Skrypnyk I.N. Essential phospholipids in the treatment and prevention of drug-induced liver injuries. Modern gastroenterology. 2009;4:22–31 (In Rus.)].
135. *Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А.* Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;LXVI(2):14–23 [Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V., Tarasova M.A. The use of essential phospholipids in the treatment of drug-induced liver injuries during pregnancy. Journal of Obstetrics and Female Diseases. 2017;LXVI(2):14–23 (In Rus.)].
136. *Chen H., Lin F., Yang Z.H. et al.* Protective effects of silybin ursodeoxycholic acid evaporated co-precipitate on CCl4-induced acute liver injury in mice. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2016;32(1):38–40, 45.
137. *Jahan S., Khan M., Imran S., Sair M.* The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits. J Pak Med Assoc. 2015;65(6):620–2.
138. *Zhu S.S., Dong Y., Gan Y. et al.* Efficacy and safety of ademetionine for treatment of drug-induced liver disease in children. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010;24(2):136–8.
139. *Chalasanani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al.* Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008;135(6):1924–34.

### Сведения об авторах

**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.

**Барановский Андрей Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа России, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», председатель Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

**Райхельсон Карина Леонидовна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

**Пальгова Людмила Константиновна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: L\_Palgova@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

**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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal Gastroenterologist, Ministry of Health of the Russian Federation.

**Andrey Yu. Baranovsky** — Dr. Sci. (Med.), Prof., NWFD Principal freelance gastroenterologist, Head, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University, Chairman, Saint-Petersburg Society of Gastroenterologists, Hepatologists and Dietologists. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

**Karina L. Raikhelson** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University. Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

**Lyudmila K. Palgova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University. Contact information: L\_Palgova@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

**Marina V. Maevskaya\*** — 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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Кондрашина Элина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: elalkon@rambler.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

**Марченко Наталья Валерьевна** — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

**Некрасова Татьяна Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Никитин Игорь Геннадиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Elina A. Kondrashina** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University.

Contact information: elalkon@rambler.ru;

199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

**Natalya V. Marchenko** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University.

Contact information: dr.marchenko@gmail.com;

199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

**Tatyana P. Nekrasova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Director, Therapeutic and Rehabilitation Centre.

Поступила: 01.12.2018 Принята после доработки: 16.01.2019 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 01.12.2018 Revised: 16.01.2019 Published: 25.02.2019

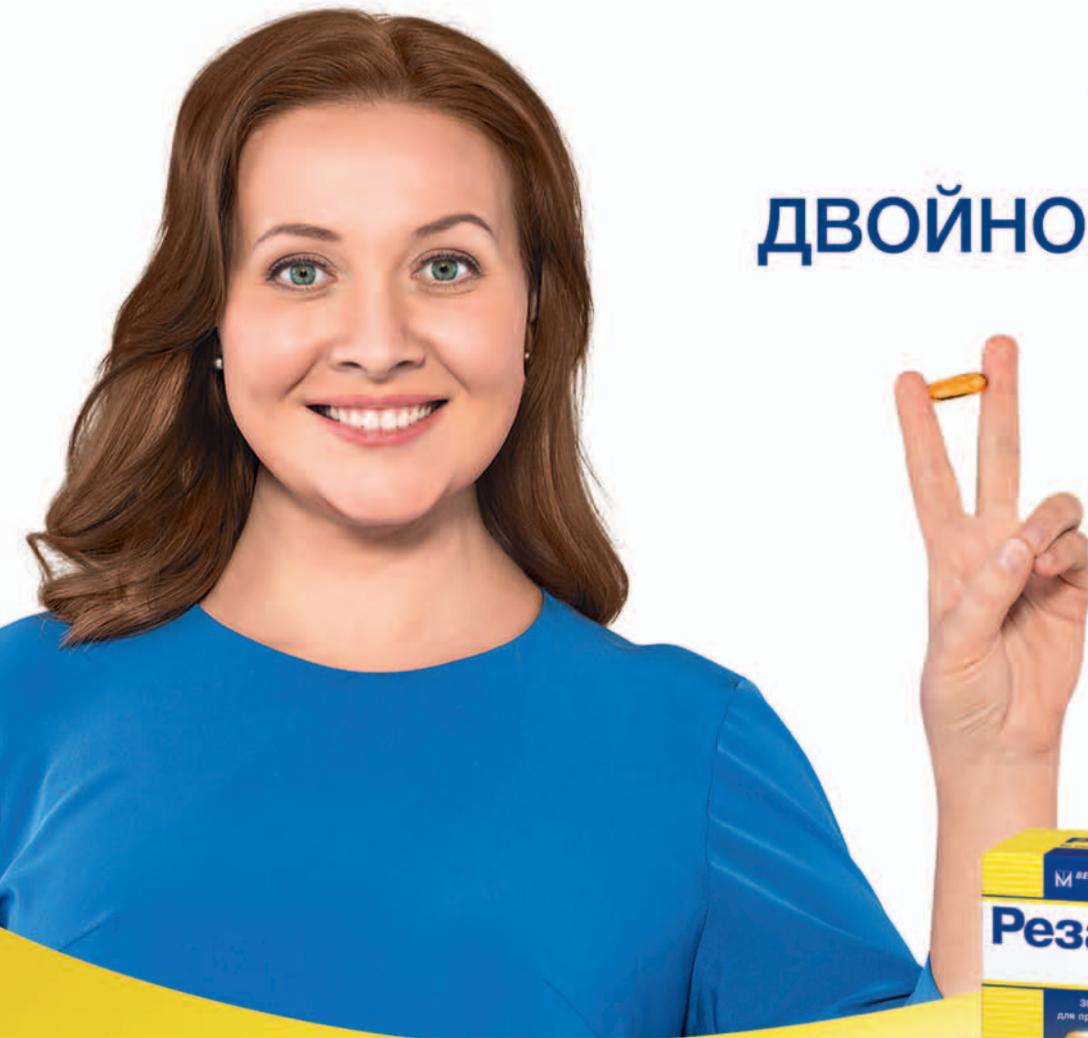
\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



фосфолипиды®

# Резалют®

## ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ!¹



## ХОРОШО ДЛЯ ПЕЧЕНИ, ХОРОШО ДЛЯ СОСУДОВ

1



### Помогает восстановить мембраны клеток печени

Содержит фосфатидилхолин в высокой концентрации (76%)¹

«Без химии»: без красителей и консервантов¹

2



### Помогает регулировать уровень холестерина

Био-фосфолипиды\* Резалюта обогащены ПНЖК¹

Способствует снижению атерогенных фракций крови ЛПНП²

\* Био - фосфолипиды: без красителей и консервантов.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Резалют® Про от 23.01.2014 г.

2. Адаптировано из: Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские медицинские вести, 2012, том XVIII, №1.

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: жировая дегенерация печени различной этиологии: хронические гепатиты; токсические поражения печени; цирроз печени; гиперхолестеринемия при неэффективности диеты. Противопоказания: повышенная чувствительность к фосфолипидам (арахису, сое и другим компонентам), антифосфолипидный синдром. Побочные действия: иногда дискомфорт в эпигастриальной области, диарея; в редких случаях кожная сыпь, крапивница, крайне редко петехиальные высыпания. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 23.01.2014 г. Отпускается без рецепта. RU\_REZ\_02\_2018, дата одобрения - 04.2018 г.

# x2 ДЕЙСТВИЕ:

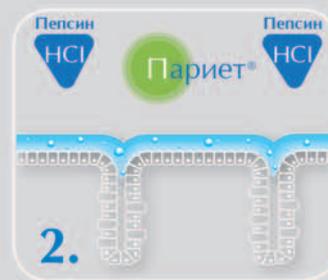
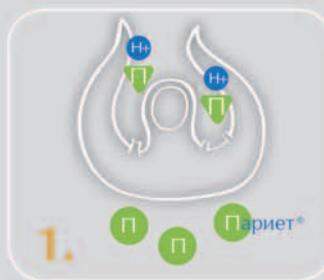
-  быстрый<sup>1, 2</sup>  
контроль секреции<sup>3</sup>
-  защита слизистой<sup>4, 5</sup>



## ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ<sup>6</sup> ИПП\* С ДОКАЗАННЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1, 4, 5, 7</sup> ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ<sup>8, 9</sup>

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета<sup>10</sup> 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 Париета<sup>11</sup>.



### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг

Регистрационный номер: П N011850/01. 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 ни время суток, ни 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, гипомагнемия, 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.

<sup>1</sup> В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГК. 2017. № 4. С. 75–95. <sup>2</sup> Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2014. С. 41. <sup>3</sup> Ивашкин В. Т., Труханов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003. № 2. С. 43–48. <sup>4</sup> 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. <sup>5</sup> 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. <sup>6</sup> Takuchi 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. <sup>7</sup> 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, деклсанопразол)». <sup>8</sup> 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. <sup>9</sup> 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. <sup>10</sup> 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. <sup>11</sup> 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.