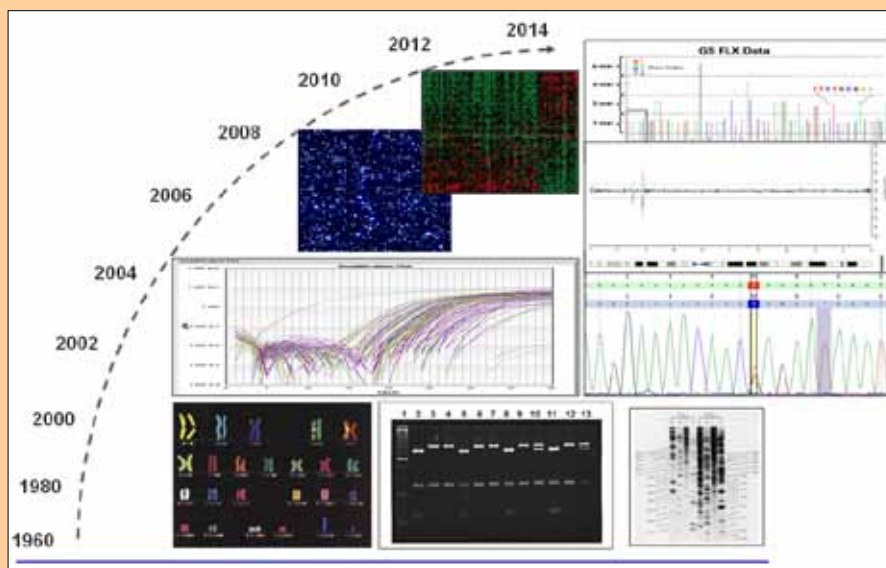




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Методы молекулярной биологии: с 60-х гг. XX века по настоящее время.  
Пояснения на С. 4–10

---

Лекции и обзоры

---

*Хуберт Э. Блюм*

Персонализированный подход в гастроэнтерологии и гепатологии: достижения 2016 года ..... 4

*Ю.В. Евсютина, В.Т. Ивашкин*

Роль микробиома в развитии болезней пищевода.....11

*О.Н. Сулаева, Дж.Л. Уоллес*

Новая стратегия гастроинтестинальной протекции с использованием газообразных медиаторов .....17

---

Оригинальные исследования

---

*В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Е.А. Полуэктова, Д.В. Рейхарт, А.В. Белостоцкий,**А.А. Дроздова, В.С. Арнаутков*

Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника .....24

*С.А. Курилович, Е.А. Чекалина, А.В. Белковец, Л.В. Щербакова*

Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторингирования внутрижелудочного pH .....33

---

Гепатология

---

*М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, М.С. Жаркова, Т.П. Некрасова,**Г.И. Аюшева, Р.В. Масленников*

Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы .....41

*А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин*

Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркёров .....52

---

Клинические рекомендации

---

*В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.В. Охлобыстин,**Ю.О. Шулъпекова, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина*

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни .....64

---

Новости колопроктологии

---

*А.М. Кузьминов, С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик,**Ш.Т. Минбаев, И.С. Богормистров, М.О. Черножукова*

Возможности применения биоматериалов в лечении свищей прямой кишки.....81

---

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

---

*Е.А. Лосик*

К вопросу о безопасности приема ингибиторов протонной помпы.....87

---

Клинический разбор

---

*Д.Е. Румянцева, А.С. Трухманов, А.Ф. Шептулина, Е.Ю. Юрьева,**Н.Н. Напалкова, О.А. Сторонова, М.Ю. Коньков, В.Т. Ивашкин*

Некупируемая икота у пациента 64 лет .....93

---

Обмен опытом

---

*С.А. Булгаков*

Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата ..... 103

---

Школа клинициста

---

Клинические задачи ..... 113

---

Информация

---

*В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, К.В. Ивашкин, Н.В. Корочанская, О.Д. Лопина,**Т.Л. Лапина, Е.А. Полуэктова, Д.Е. Румянцева, В.И. Симаненков, А.С. Трухманов,**И.Б. Хлынов, А.А. Шептулин*

Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (Резолюция Экспертного совета 12–13 марта 2016) ..... 115

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Hubert E. Blum</i>                                                                       |    |
| Advances in Personalized Gastroenterology and Hepatology 2016.....                          | 4  |
| <i>Yu.V. Yevsyutina, V.T. Ivashkin</i>                                                      |    |
| Microbiome in development of esophageal diseases .....                                      | 11 |
| <i>O.N. Sulaieva, J.L. Wallace</i>                                                          |    |
| New strategy of the gastrointestinal protection with gaseous<br>mediators application ..... | 17 |

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, Ye.A. Poluektova, D.V. Reykhart, A.V. Belostotsky, A.A. Drozdova, V.S. Arnautov</i>                                 |    |
| Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome ..... | 24 |
| <i>S.A. Kurilovich, Ye.A. Chekalina, A.V. Belkovets, L.V. Scherbakova</i>                                                                             |    |
| Dose-dependent esomeprazole antisecretory effect: results of long-term intragastric pH monitoring .....                                               | 33 |

|                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin, M.S. Zharkova, T.P. Nekrasova,</i>                                                                                                      |    |
| <i>G.I. Ayusheva, R.V. Maslennikov</i>                                                                                                                                     |    |
| Rare forms of nonalcoholic fatty liver disease: hereditary lysosomal acid lipase deficiency.....                                                                           | 41 |
| <i>A.F. Sheptulina, Ye.N. Shirokova, V.T. Ivashkin</i>                                                                                                                     |    |
| Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis at patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers ..... | 52 |

*V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, Ye.K. Baranskaya, A.V. Okhlobystin,  
Yu.O. Shulpekova, A.S. Trukhmanov, A.A. Sheptulin, T.L. Lapina*  
Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian  
gastroenterological association .....64

*A.M. Kuzminov, S.A. Frolov, D.V. Vyshegorodtsev, V.Yu. Korolik,  
Sh.T. Minbayev, I.S. Bogormistrov, M.O. Chernozhukova*  
Options of biological substances application in rectal fistulas treatment .....81

*Ye.A. Losik*  
 Safety of proton pump inhibitors .....87

*D.Ye. Rumyantseva, A.S. Trukhmanov, A.F. Sheptulina, Ye.Yu. Yureva,  
N.N. Napalkova, O.A. Storonova, M.Yu. Kon'kov, V.T. Ivashkin*

Intractable hiccups in 64 year-old patient .....93

*S.A. Bulgakov*  
Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years' of clinical  
application of the drug..... 103

## The clinical problem ..... 113

*V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, K.V. Ivashkin, N.V. Korochanskaya, O.D. Lopina, T.L. Lapina, Ye.A. Poluektova, D.Ye. Rumyantseva, V.I. Simanenkov, A.S. Trukhmanov, I.B. Khlynov, A.A. Sheptulin*  
The role of protective factors disorders of acid-related diseases pathogenesis  
(Advisory council resolution, March 12–13, 2016)..... 115

## № 3 • ТОМ 26 • 2016

---

Volume 26 • No 3 • 2016

Учредитель:  
Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

Official publication of the  
Russian gastroenterological  
Association

Издатель:  
ООО «Гастро»

Периодичность издания:  
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале  
находится в Интернете  
на сайтах  
[www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru),  
[www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru)

Эл. почта:  
editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламной информации несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

|                                                                                                                          |        |                                                                                                                 |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Главный редактор<br>В.Т. Ивашкин                                                                                         | Москва | Editor-in-chief<br>V.T. Ivashkin                                                                                | Moscow |
| Исполнительный директор проекта<br>Г.Г. Пискунов                                                                         | Москва | Production Manager<br>G.G. Piskunov                                                                             | Moscow |
| Ответственный секретарь<br>Т.Л. Лапина<br>(Эл. почта: <a href="mailto:editorial@gastro-j.ru">editorial@gastro-j.ru</a> ) | Москва | Editorial Manager<br>T.L. Lapina<br>(E-mail: <a href="mailto:editorial@gastro-j.ru">editorial@gastro-j.ru</a> ) | Moscow |

|                                  |           |                                 |           |
|----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| Редакционная коллегия            |           | Editorial board                 |           |
| Е.К. Баранская                   | Москва    | Ye.K. Baranskaya                | Moscow    |
| Х.Е. Блюм                        | Фрейбург  | H.E. Blum                       | Freiburg  |
| А.О. Буеверов                    | Москва    | A.O. Buyeverov                  | Moscow    |
| С.А. Булгаков                    | Москва    | S.A. Bulgakov                   | Moscow    |
| О.М. Драпкина                    | Москва    | O.M. Drapkina                   | Moscow    |
| А.В. Калинин                     | Москва    | A.V. Kalinin                    | Moscow    |
| <i>(зам. главного редактора)</i> |           | <i>(deputy editor-in-chief)</i> |           |
| Дж. Касаца                       | Милан     | G. Cacazza                      | Milan     |
| А.В. Кононов                     | Омск      | A.V. Kononov                    | Omsk      |
| З.А. Лемешко                     | Москва    | Z.A. Lemeszko                   | Moscow    |
| А.Ф. Логинов                     | Москва    | A.F. Loginov                    | Moscow    |
| И.В. Маев                        | Москва    | I.V. Mayev                      | Moscow    |
| М.В. Маевская                    | Москва    | M.V. Mayevskaya                 | Moscow    |
| <i>(зам. главного редактора)</i> |           | <i>(deputy editor-in-chief)</i> |           |
| П. Малфертейнер                  | Магдебург | P. Malfertheiner                | Magdeburg |
| А.В. Охлобыстин                  | Москва    | A.V. Okhlobystin                | Moscow    |
| Ч.С. Павлов                      | Москва    | Ch.S. Pavlov                    | Moscow    |
| <i>(зам. главного редактора)</i> |           | <i>(deputy editor-in-chief)</i> |           |
| Е.А. Полуэктова                  | Москва    | Ye.A. Poluektova                | Moscow    |
| С.И. Рапопорт                    |           | S.I. Rapoport                   | Moscow    |
| А.П. Серяков                     | Москва    | A.P. Seryakov                   | Moscow    |
| А.С. Трухманов                   | Москва    | A.S. Trukhmanov                 | Moscow    |
| <i>(зам. главного редактора)</i> |           | <i>(deputy editor-in-chief)</i> |           |
| П.В. Царьков                     | Москва    | P.V. Tzar'kov                   | Moscow    |
| А.А. Шептулин                    | Москва    | A.A. Sheptulin                  | Moscow    |
| <i>(зам. главного редактора)</i> |           | <i>(deputy editor-in-chief)</i> |           |
| О.С. Шифрин                      | Москва    | O.S. Shifrin                    | Moscow    |

|                    |                 |                     |                  |
|--------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Редакционный совет |                 | Editorial council   |                  |
| С.А. Алексеенко    | Хабаровск       | S.A. Alexeyenko     | Khabarovsk       |
| О.Я. Бабак         | Харьков         | O.Ya. Babak         | Kharkov          |
| Э.И. Белобородова  | Томск           | Ye.I. Byeloborodova | Tomsk            |
| Э.Г. Григорян      | Ереван          | E.G. Grigoryan      | Yerevan          |
| Г.Ф. Коротько      | Краснодар       | G.F. Korot'ko       | Krasnodar        |
| С.А. Курилович     | Новосибирск     | S.A. Kurilovich     | Novosibirsk      |
| В.А. Максимов      | Москва          | V.A. Maximov        | Moscow           |
| С.Н. Маммаев       | Махачкала       | S.N. Mammayev       | Machachkala      |
| Ю.Х. Мараховский   | Минск           | Yu.Kh. Marakhovsky  | Minsk            |
| Г.А. Минасян       | Ереван          | G.A. Minasyan       | Yerevan          |
| О.Н. Минушкин      | Москва          | O.N. Minushkin      | Moscow           |
| И.А. Морозов       | Москва          | I.A. Morozov        | Moscow           |
| Ю.Г. Мухина        | Москва          | Yu.G. Mukhina       | Moscow           |
| А.И. Пальцев       | Новосибирск     | A.I. Pal'tsev       | Novosibirsk      |
| В.Д. Пасечников    | Ставрополь      | V.D. Pasyechnikov   | Stavropol        |
| С.Д. Подымова      | Москва          | S.D. Podymova       | Moscow           |
| В.И. Симаненков    | Санкт-Петербург | V.I. Simanenkov     | Saint-Petersburg |
| А.С. Тertychnый    | Москва          | A.S. Tertychny      | Moscow           |
| А.В. Ткачев        | Ростов-на-Дону  | A.V. Tkachev        | Rostov-on-Don    |
| Е.Д. Федоров       | Москва          | Ye.D. Fedorov       | Moscow           |
| И.Л. Халиф         | Москва          | I.L. Khalif         | Moscow           |
| А.В. Шапошников    | Ростов-на-Дону  | A.V. Shaposhnikov   | Rostov-on-Don    |

# Персонализированный подход в гастроэнтерологии и гепатологии: достижения 2016 года

Хуберт Э. Блюм

Клиника Фрайбургского университета, Фрайбург, Германия

## Advances in personalized gastroenterology and hepatology 2016

Hubert E. Blum

Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Последние достижения клеточной и молекулярной биологии позволили сделать существенный рывок в понимании патогенеза многих заболеваний, их диагностики, лечения и профилактики. С помощью современных методов молекулярного, генетического, эпигенетического, микробиологического и биохимического анализа, в том числе в рамках полного исследования генома человека, мы получили возможность выявлять диагностически значимые точечные мутации или полиморфизм отдельных нуклеотидов. С помощью высокопроизводительного анализа нуклеотидных последовательностей стало возможным проведение одновременного исследования тысяч генов (ДНК) или молекул, связанных с генами (РНК, белки), что позволяет определить индивидуальный генетический профиль больного («генетическую подпись») или оценить индивидуальные особенности микробиома, включая его патогенный потенциал. Подобная информация позволяет определить индивидуальную предрасположенность к заболеваниям, более точно установить прогноз болезни и определить эффективность выбранной стратегии лечения («персонализированная медицина»). Все указанные методы уже сегодня дают возможность улучшить диагностику, лечение и профилактику многих заболеваний человека.

**Ключевые слова:** структура человеческого генома, полногеномное ассоциативное сканирование, проект по исследованию микробиома человека, профиль генной экспрессии, индивидуализированная противоопухолевая терапия, блокада иммунных контрольных точек.

Molecular and cell biology have resulted in major advances in our understanding of disease pathogenesis as well as in novel strategies for the diagnosis, therapy and prevention of human diseases. Based on modern molecular, genetic, epigenetic, microbiologic and biochemical analyses it is, on the one hand, possible to identify disease-related point mutations and single nucleotide polymorphisms in the context of *genome-wide association analyses* (GWAS). On the other hand, using high throughput array and other technologies, it is possible to simultaneously analyze thousands of genes (DNA) or gene products (RNA and proteins), resulting in an individual gene or gene expression profile ('signature') or to characterize the individual microbiome and its pathogenetic potential. Such data increasingly allow to define the individual disease predisposition or risk and to predict disease prognosis as well as the efficacy of therapeutic strategies in the individual patient ('personalized medicine'). All these aspects have greatly contributed to the recent advances in the diagnosis, treatment and prevention of human diseases.

**Key words:** human genome organization, genome-wide association studies, human microbiome project, array/ signature analyses, personalized tumor therapy, immune checkpoint inhibition.

Хуберт Э. Блюм — профессор, MD, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга.  
Контактная информация: hubert.blum@uniklinik-freiburg.de; Hugstetter Str. 55. D-79106 Freiburg, Germany  
Hubert E. Blum — M.D. Department of Medicine II, Freiburg University Hospital.  
Contact information: hubert.blum@uniklinik-freiburg.de; Hugstetter Strasse 55. D-79106 Freiburg, Germany

## Introduction

The basic aspects of molecular and cell biology are not only integral part of biomedical research but are also increasingly translated into patient's care. The genetic material of all living organisms is made up of DNA that in its entirety makes up the individual's genome. In recent years, DNA sequencing, including whole genome sequencing (WGS), and omics analyses have identified genetic markers and signatures which allow to predict the individual disposition/risk for a specific disease, its prognosis and natural course as well as the response to therapy.

Three major global consortia have been launched and in part completed during the last decades. All of them continuously transform basic biomedical research as well as its translation into clinical and personalized medicine with a tremendous potential for the diagnosis, treatment and prevention of human diseases. Based on recent discoveries in basic sciences and their evaluation in randomized clinical trials (RCTs), clinically relevant novel strategies increasingly enter clinical practice as 'personalized medicine'.

## Human Genome Organization

The international human genome organization (HUGO) project established the complete sequence of the human genome more than ten years ago [1, 2]. In order to utilize the sequence information from the

HUGO project for research as well as for clinical applications and to define the function(s) of newly identified genes, collectively termed 'functional genomics', strategies were developed to globally analyze genomic DNA sequences as well as their cell-, tissue- or organ-specific expression profile. Using chips, so-called 'microarrays' (Fig. 1), thousands or ten thousands of single-stranded DNA species, reverse transcribed RNA (cDNA) or oligonucleotides of known sequence provide a global gene (genomics), gene expression (transcriptomics, proteomics) or metabolite (metabolomics) profile («signature») that is characteristic for the disease of individual patient.

## Genome-wide Association Studies

In 2005 the international haplotype map (HapMap) project was initiated to identify, based on genome-wide association studies (GWAS) in ethnically different populations, single nucleotide polymorphisms (SNPs) and their association with specific human diseases and individual phenotypic characteristics [3, 4]. Through GWAS an increasing number of gene loci have been identified that are associated with individual phenotypic traits, such as hair or eye color, height, body mass index and others as well as with the individual predisposition to develop a specific disease (Fig. 2) [3, 4]. Examples in the field of gastroenterology are inflammatory bowel diseases [5, 6]. Furthermore, polymorphism in the apolipoprotein C3 gene has

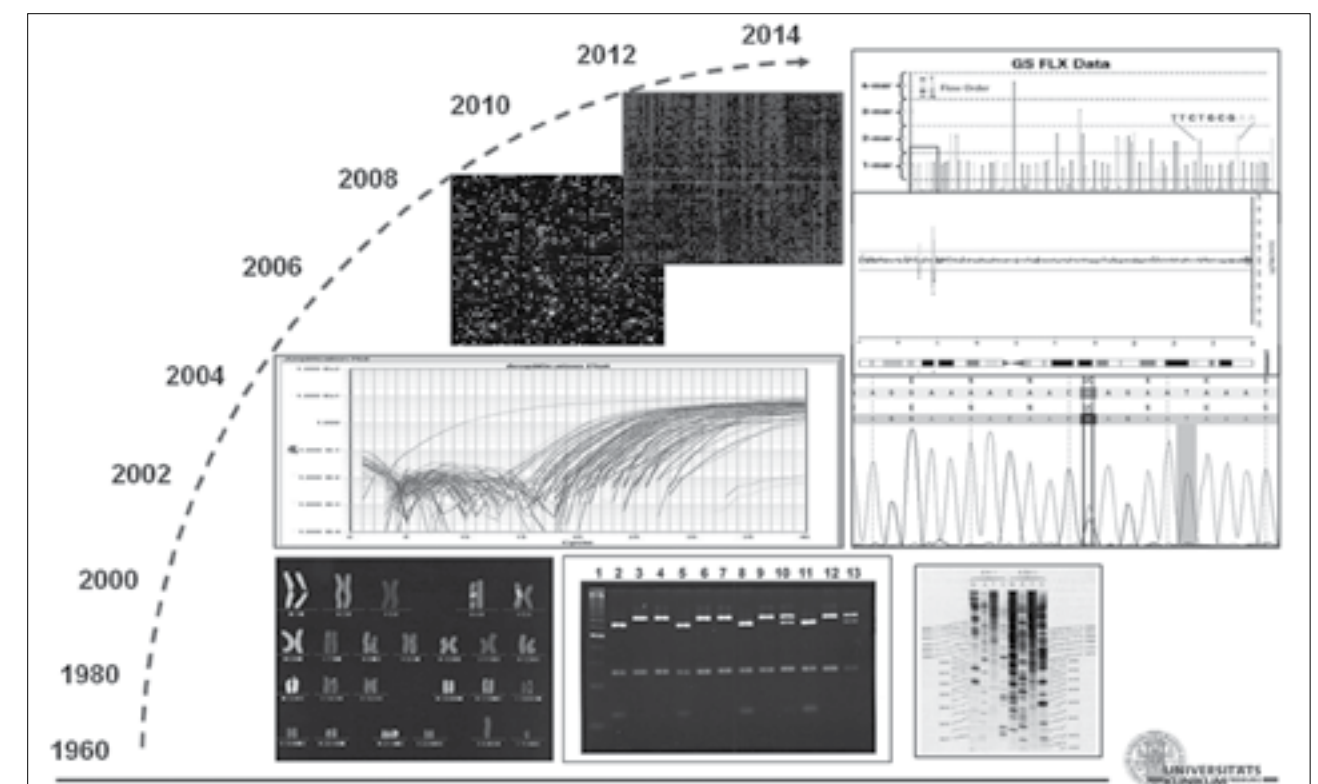


Fig. 1: Molecular and cell biology analyses: 1960s — up to date.

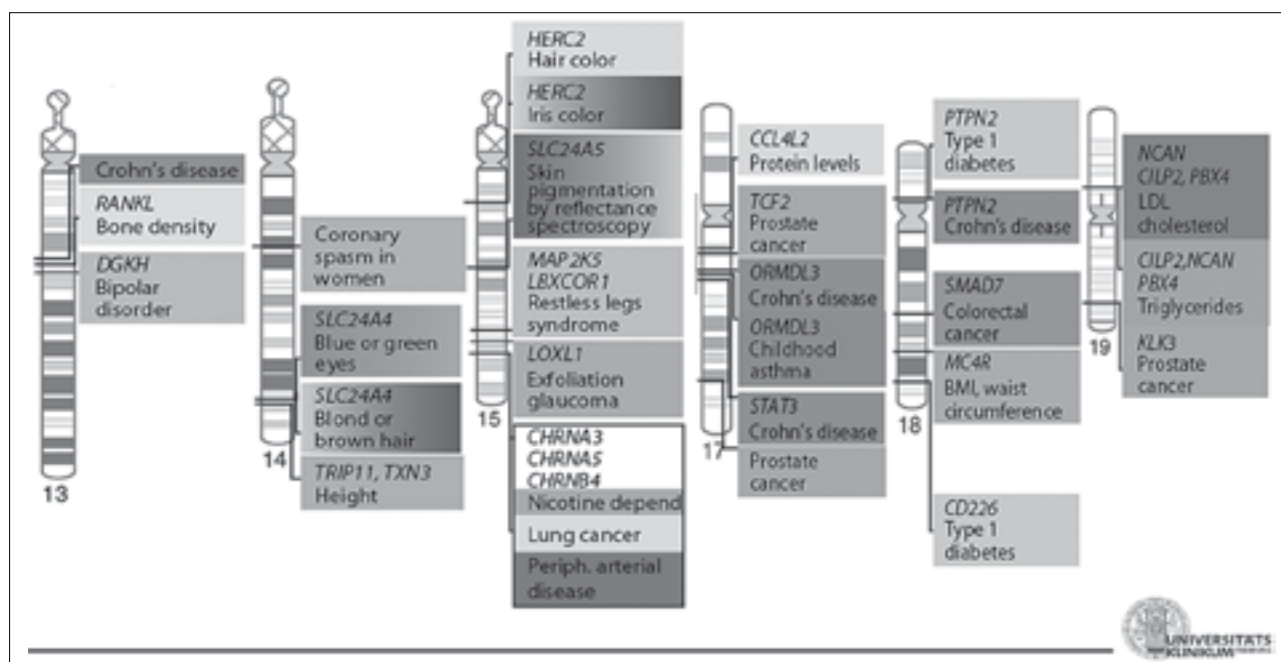


Fig. 2: HapMap for chromosomes 13–15 and 17–19 [3].

recently been found to be associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and insulin resistance [7]. For hepatocellular carcinoma (HCC), a G/G polymorphism in the epidermal growth factor gene (8) and other variants were found to be associated with an increased tumor risk [9, 10]. Further, genetic variants are associated with other liver diseases [11, 12], benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC), gallstone formation [13], drug-induced liver injury (DILI), and cryptogenic cirrhosis.

Taken together, GWAS allow an increasingly better understanding of disease pathogenesis and more accurate assessment of the individual risk to develop a specific disease. Clinically, this may eventually translate into improvements in disease prevention, early diagnosis and therapy. It should be cautioned, however, that the contribution of a defined SNP to the risk assessment for a given disease must be carefully weighed against established clinical parameters. Despite the tremendous potential of GWAS, the clinical relevance of SNPs for the prediction of individual traits or disease risks needs to be carefully evaluated [14, 15].

### Human Microbiome Project

A third global consortium, the human microbiome project (HMP), was established in 2007. The HMP and the 'Metagenomics of the Human Intestinal Tract (Meta-HIT) Consortium Europe' aim at the sequencing of all microbes (eukaryotes, archaea, bacteria, viruses) that inhabit specific body sites, such as the mouth cavity, throat and

airways, stomach and intestine, urogenital system and skin (Fig. 3). Important factors for the composition of the intestinal microbiome are diet [16, 17], lifestyle and exposure to certain pharmaceuticals. In this context it appears that the administration of low-dose penicillin early in life has lasting effects on the body mass index (obesity) through alteration of the intestinal microbiome [18, 19]. Recent evidence further suggests that human genetic variation also influences the abundance of specific members for example of the intestinal microbiome [20].

Recent data clearly demonstrate that specific members of the microbiomes are associated with human health as well as human diseases [21, 25]. Clinical examples are a causal relationship between the gut microbiome and kwashiorkor [26], obesity [27], the obesity-associated HCC [28], metabolic syndrome [29], immune responses [30], inflammatory bowel diseases [31, 32] and colorectal cancer [33] (Fig. 4).

In addition, the intestinal microbiome plays a central role in drug metabolism, e.g., of sulfasalazine, levodopa and irinotecan. Taken together, the emerging data suggest that the detailed characterization of the human microbiome composition, function and variation across different body sites will reveal important commensal host-to-microbe as well as microbe-to-microbe interactions that may play a role in human health and disease with diagnostic as well as preventive and therapeutic implications, e.g., by fecal microbiota transplantation [34, 35].

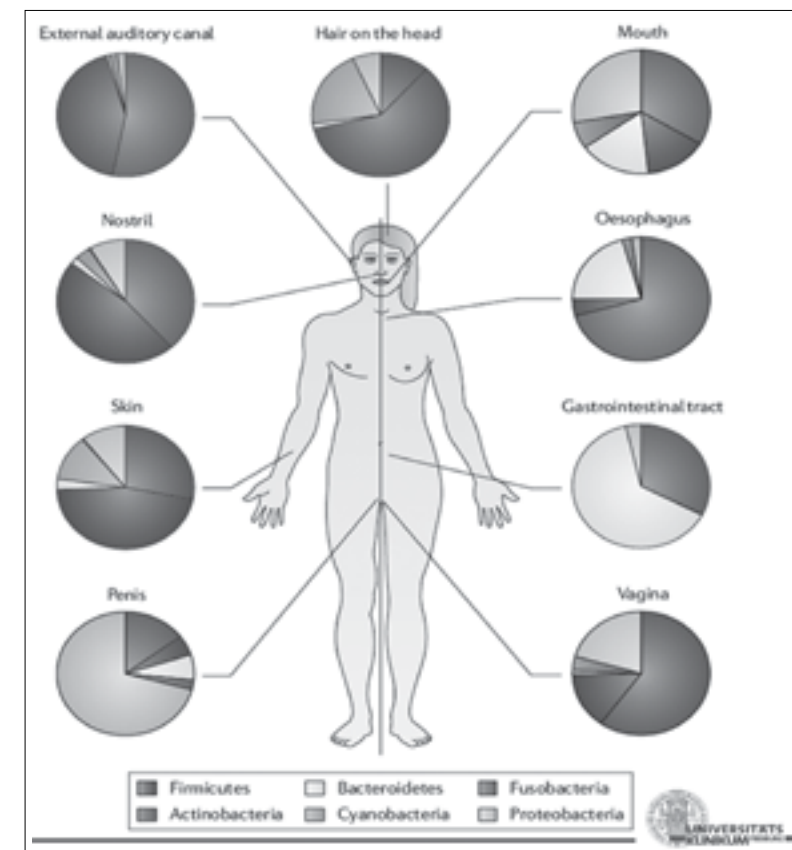


Fig. 3: Different microbiomes in healthy individuals (22).

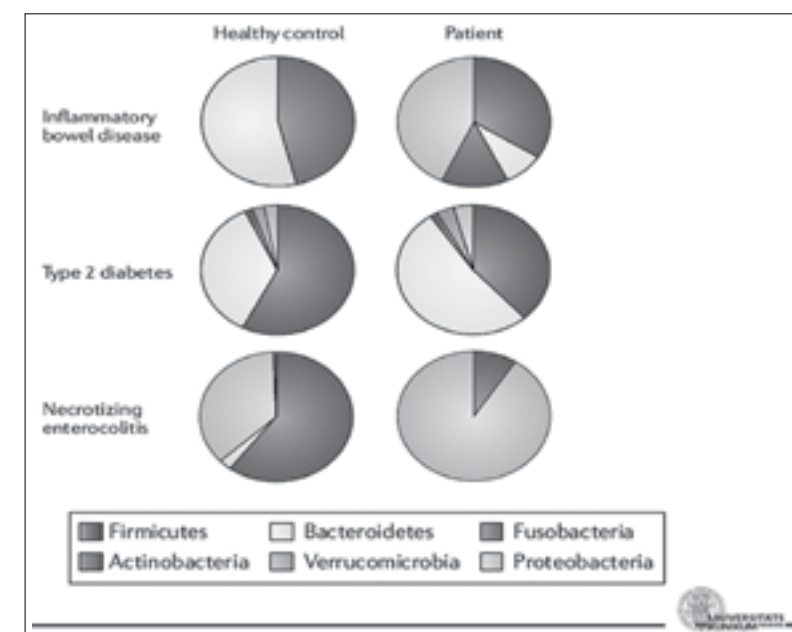


Fig. 4: The intestinal microbiome in healthy individuals and patients [22].

### Molecularly Stratified Personalized Tumor Therapy

One of the major objectives of the translation of discoveries in basic biomedical sciences into clinical applications ('translational medicine') is

the increasingly individualized therapy of patients with gastrointestinal and hepatobiliary tumors ('personalized tumor therapy'). Studies addressing the predictive power of these analyses for different tumor entities are presently under way [36, 37].

In the following, clinical examples for the targeted therapy of selected malignant gastrointestinal tumors (GITs) with monoclonal antibodies (mabs) and low molecular weight tyrosine kinase inhibitors (TKI, nibs) alone or in combination with conventional chemotherapeutic agents [38] as well as by the newly emerging concept of cancer immunotherapy through immune checkpoint inhibition [39] are presented to highlight the recent developments in these areas. Overall, these strategies significantly improved overall or recurrence-free patient survival compared to conventional chemotherapies.

**Colorectal cancer.** For patients with advanced or metastasized colorectal cancer (CRC), for example, the mabs: bevacizumab, cetuximab and panitumumab have already been introduced into clinical practice [40, 41]. In this context, it was shown that only patients with wild-type KRAS or wild-type NRAS tumors will benefit from anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapies with cetuximab or panitumumab [42–46]. Therefore, the determination of the KRAS and NRAS status (exons 2–4) before therapy allows to predict whether the patient will potentially benefit from these drugs [47–50]. CRC patients with BRAF mutations (V600E) have only a minor benefit from anti-EGF strategies but may benefit from the EGFR inhibitor panitumumab, the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib [51]. Further, patients with wild-type RAS, BRAF and P13-Kinase genes do not respond to anti-EGFR antibodies. Some of these patients overexpressing HER2, however, may benefit from the double targeting with trastuzumab (anti-HER2) and lapatinib (anti-EGFR)

[38, 52]. Interestingly, in patients not qualifying for treatment with oxaliplatin or irinotecan, the combination of capecitabine and bevacizumab was shown to be superior to capecitabine monotherapy [53].

An interesting new development in personalized oncology is the possibility to perform mutation analyses not only in tumor tissue but also in circulating tumor cells (CTC) or circulating tumor DNA (ctDNA) ('liquid biopsy') [54, 55]. These analyses allow to monitor therapy and to identify newly emerging therapy resistant tumor cell clones [56, 57].

A novel concept in the treatment of malignant diseases is the inhibition of immune checkpoints. In this context, the anti-CTLA-4 antibodies ipilimumab and temilimumab, and the anti-PD1 antibodies nivolumab, pembrolizumab and others have been already introduced in the treatment of patients with malignant melanoma and lung cancer [58, 59]. Among patients with advanced CRCs, those with a defect of mismatch repair (MMR) system, characteristic for patients with hereditary CRCs or hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), seem to benefit most from immune checkpoint inhibition. Results from randomized clinical trials are expected in the near future.

**Gastric cancer.** The medical treatment of locally advanced or metastasized gastric cancer is still a major challenge. Apart from resection of gastric cancer and extensive lymph node dissection, neoadjuvant chemotherapies as well as radiochemotherapy have been evaluated in clinical trials. In this context the molecular classification of the tumor increasingly allows to subclassify this malignancy with respect to the prognosis and the efficacy of targeted therapy. Only patients with human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) positive metastasized gastric cancer benefit from treatment with trastuzumab (60), similar to patients with HER2-positive breast cancer. Also, ramucirumab as an anti-VEGF/ VEGFR strategy has recently been shown to prolong patient survival [61, 62]. Several other targeted therapies are being presently studied in randomized clinical trials.

**Pancreatic cancer.** As compared to gemcitabine monotherapy, combination therapies, such as oxaliplatin, 5-fluorouracil plus folinic acid (OFF), nanoliposomal irinotecan, 5-fluorouracil plus folinic acid [63] or gemcitabine plus nab-paclitaxel [64] have been shown to result in prolonged

overall or recurrence-free survival. Several novel therapeutic strategies, such as the modulation of epigenetic alterations by the inhibition of histone deacetylases or methyltransferases as well as of DNA methyltransferases, the inhibition of immune checkpoints or the therapeutic vaccination [65] are expected to result in an improved survival of patients with locally advanced or metastasizing pancreatic cancer.

**Gastrointestinal stroma tumors.** The treatment of unresectable or metastasized gastrointestinal stroma tumors (GISTs) has been revolutionized by the finding of the mutational activation of the KIT proto-oncogene in about 80% and the mutational activation of the related TK receptor platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) in some KIT-negative tumors. This led to effective systemic therapies with small molecule inhibitors of receptor TKs, such as imatinib [66], sunitinib [67] and regorafenib [68]. Other TK inhibitors are presently in clinical evaluation (e. g., sorafenib, nilotinib, dasatinib, ponatinib and pazopanib).

## Conclusions and perspectives

Recent advances in cell and molecular biology resulted in an increasingly detailed understanding of the pathogenesis of gastrointestinal and liver diseases. With the rapid development of novel molecular, genetic/epigenetic, microbiological and biochemical analyses it is now possible to identify, on the one hand, disease-related point mutations and SNPs. On the other hand, based on array technologies, thousands of genes, RNA species, proteins or metabolites can be analyzed simultaneously to yield a disease-specific profile ("signature") that are relevant for diagnosis, prediction of disease prognosis and efficacy of different therapeutic strategies at the individual level.

Taken together, basic biomedical research has made major advances in recent years and holds the promise to increasingly provide individual diagnostic, preventive as well as therapeutic options for patients with inherited or acquired, malignant or non-malignant diseases.

association studies in diagnosis and therapy. *Annu Rev Med* 2009;60:443-456.

## References

- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590-1605.
- Manolio TA, Collins FS. The HapMap and genome-wide

- Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387:156-167.
- Torres J, Colombel JF. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Lancet* 2016;387:98-100.
- Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, Dziura J, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;362:1082-1089.

- Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, Lauwers GY, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008;299:53-60.
- Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011;43:455-458.
- EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
- Chanprasert S, Scaglia F. Adult liver disorders caused by inborn errors of metabolism: review and update. *Mol Genet Metab* 2015;114:1-10.
- Karlsen TH, Lammert F, Thompson RJ. Genetics of liver disease: From pathophysiology to clinical practice. *J Hepatol* 2015;62:S6-S14.
- Wittenburg H. Hereditary liver disease: gallstones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:747-756.
- Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med* 2009;360:1696-1698.
- Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction--are we there yet? *N Engl J Med* 2009;360:1701-1703.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-166.
- Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, Kim SG, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158:705-721.
- Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity. *N Engl J Med* 2014;371:2526-2528.
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, Beaumont M, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-799.
- Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011;10:287-291.
- Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:279-290.
- Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-214.
- Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215-221.
- Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, Nelson KE, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012;10:e1001377.
- Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, Kau AL, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 2013;339:548-554.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
- Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013;499:97-101.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34:39-58.
- Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12:5-9.
- Hall LJ, Walshaw J, Watson AJ. Gut microbiome in new-onset Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;147:932-934.
- Sha S, Xu B, Wang X, Zhang Y, Wang H, Kong X, Zhu H, et al. The biodiversity and composition of the

- dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:245-251.
- Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, Zhang D, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* 2015;6:6528.
- Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2013;29:51-58.
- Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Lowenberg M, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-118 e114.
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-1617.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-1047.
- Bertotti A, Papp E, Jones S, Adleff V, Anagnostou V, Lupo B, Sausen M, et al. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 2015;526:263-267.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-1174.
- Messersmith WA, Ahnen DJ. Targeting EGFR in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1834-1836.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
- Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572.
- Mayer RJ. Targeted therapy for advanced colorectal cancer-more is not always better. *N Engl J Med* 2009;360:623-625.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1346-1355.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019.
- Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:81-90.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-1315.

51. Atreya CE, Corcoran RB, Kopetz S. Expanded RAS: refining the patient population. J Clin Oncol 2015;33:682-685.

52. Louie AV, Senan S. Treatment for high-risk patients with early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2015;33:377.

53. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1077-1085.

54. Pantel K, Alix-Panabieres C. Liquid biopsy: Potential and challenges. Mol Oncol 2016;10:371-373.

55. Ferreira MM, Ramani VC, Jeffrey SS. Circulating tumor cell technologies. Mol Oncol 2016;10:374-394.

56. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, Corti G, Cassingena A, Crisafulli G, Ponzetti A, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. Nat Med 2015;21:795-801.

57. Montagut C, Siravegna G, Bardelli A. Liquid biopsies to evaluate early therapeutic response in colorectal cancer. Ann Oncol 2015;26:1525-1527.

58. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520.

59. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013;500:415-421.

60. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-697.

61. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014;383:31-39.

62. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1224-1235.

63. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016;387:545-557.

64. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-1703.

65. Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, Springett G, Morse M, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2015;33:1325-1333.

66. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008;26:620-625.

67. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, Schuette J, Rosen LS, Seddon B, Yalcin S, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. Cancer 2015;121:1405-1413.

68. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:295-302.

# Роль микробиома в развитии болезней пищевода\*

Ю.В. Евсютина<sup>2</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Microbiome in development of esophageal diseases

Yu.V. Yevsyutina<sup>2</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Представить современные данные о роли микробиома в развитии различных заболеваний пищевода и возможностях его коррекции с помощью пробиотиков.

**Основные положения.** Микробиом желудочно-кишечного тракта представляет собой невидимый орган нашего организма, объединяющий порядка 10<sup>14</sup> микроорганизмов. Основными типами бактерий пищевода являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и TM7. Микробиом нормальной слизистой пищевода представлен грамположительными бактериями типа *Firmicutes*, микробиом у пациентов с пищеводом Баррета и эзофагитом — преимущественно грамотрицательными анаэробами из типа *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Spirochaete*, у больных с эозинофильным эзофагитом — *Proteobacteria*. Экспрессия опухолевых и воспалительных медиаторов (толл-подобные рецепторы, интерлейкины, ядерный фактор κВ, циклооксигеназа-2) может быть обусловлена составом микробиома.

**Заключение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении микробио-

**Aim of review.** To present up-to-date data on microbiome role in development of various esophageal diseases and options of probiotics application in esophageal diseases treatment.

**Summary.** Gastro-intestinal microbiome is an invisible organ of our body integrating about 1014 microorganisms. Main bacteria types for the esophagus are *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* and TM7. The microbiome of the normal esophageal mucosa is represented by gram-positive bacteria like Firmicutes; microbiome in patients with Barret's esophagus and esophagitis is constituted mainly by gram-negative anaerobe bacteria: *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* and *Spirochaete*; patients with eosinophilic esophagitis have *Proteobacteria*. Expression of tumor and inflammatory mediators (toll-like receptors, interleukins, nuclear factor κB, cyclooxygenase-2) can be determined by microbiome pattern.

**Conclusion.** Results of original studies demonstrate microbiome changes of the esophagus at gastroesophageal reflux disease, Barret's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus and eosinophilic esophagitis.

**Евсютина Юлия Викторовна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Yevsyutina Yuliya V.** — MD, research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov PMGMU. Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

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



\*Статья подготовлена Рабочей группой по изучению микробиома Российской гастроэнтерологической ассоциации

ма пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, пищеводом Баррета, аденокарциномой пищевода и эозинофильным эзофагитом. Потенциальными медиаторами воспаления и канцерогенеза выступают толл-подобные рецепторы, цитокины, ядерный фактор  $\kappa\text{B}$ , циклооксигеназа-2, экспрессия которых может модифицироваться в зависимости от состава микробиома. Приоритетным направлением в лечении пациентов с заболеваниями пищевода могут стать пробиотики.

**Ключевые слова:** микробиом, эзофагит, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, эозинофильный эзофагит, пробиотики.

Микробиом *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) представляет собой невидимый орган нашего организма, объединяющий порядка  $10^{14}$  микроорганизмов. Несмотря на то, что общая масса микробов в 20 раз меньше массы человека, содержание активных микробных генов в 350 раз выше такового в организме «хозяина». При этом более 99% генов принадлежит бактериям. Мощный генетический аппарат и многообразие функций микробов с полным правом дает основание рассматривать микробиом как особый орган [1–3].

Ранние исследования, в которых пытались охарактеризовать микробиом пищевода, были выполнены хирургами, надеявшимися найти способы профилактики инфекции после торакотомии [4]. В этих работах использовались обычные бактериальные культуры, и поэтому большинство бактерий, заселяющих пищевод, находящихся в жизне-способном, но не культивируемом состоянии, описаны не были [5]. В более поздних исследованиях для обнаружения бактерий пищевода стала применяться полимеразная цепная реакция 16S рибосомальной РНК. Так, при использовании биоптатов нормальной слизистой пищевода Z. Pei и соавт. идентифицировали 95 видов, включая представителей 6 типов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и TM7. При этом два типа бактерий, представленных в ротовой полости — *Spirochaetes* и в слизистой пищевода — *Deferribacteres*, не были выявлены. Самыми часто встречающимися микроорганизмами оказались: *Streptococcus* (39%), *Prevotella* (17%) и *Veillonella* (14%) [6].

Одно из наиболее масштабных исследований, посвященных изучению микробиома пищевода и его взаимосвязи с заболеваниями, проведено L. Yang и соавт. [7]. В анализ были включены 6800 клонов генов 16S рРНК. В ходе работы продемонстрировано, что существуют два основных типа пищеводных микробиомов. I тип ассоциирован с нормальной слизистой пищевода и представлен главным образом грамположительными бактериями типа *Firmicutes*, самым

Toll-like receptors, cytokines, nuclear factor  $\kappa\text{B}$ , cyclooxygenase-2 can be potential mediators of inflammation and carcinogenesis which expression can be modified by microbiome spectrum. Probiotics can become the priority trend in treatment of diseases of the esophagus.

**Key words:** microbiome, esophagitis, Barret's esophagus, esophagus adenocarcinoma, eosinophilic esophagitis, probiotics.

часто встречающимся представителем которых являлся *Streptococcus*. II тип микробиома составляли преимущественно грамотрицательные анаэробы/микроаэрофилы из типа *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Spirochaete*. Данный тип микробиома обнаруживался достоверно чаще у лиц с рефлюкс-эзофагитом (отношение шансов 15,4) и *пищеводом Баррета* — ПБ (отношение шансов 16,5). Микробиом у пациентов с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) и ПБ не различался.

В исследовании N. Liu и соавт., опубликованном в 2013 г. и включавшем пациентов с рефлюкс-эзофагитом и ПБ, а также лиц с нормальной слизистой пищевода (контрольная группа), также наблюдалось различие в составе микробиома. У пациентов с ГЭРБ и ПБ преобладали: *Veillonella* (19%), *Prevotella* (12%), *Neisseria* (4%) и *Fusobacterium* (9%), которые не были представлены в биоптатах нормальной слизистой оболочки [8].

Следует обратить внимание, что применение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) может влиять на состав микробиома пищевода. Подтверждением этому служат результаты исследования I. Amig и соавт. [9]. Назначение антисекреторной терапии было ассоциировано с достоверным увеличением в дистальном отделе пищевода *Lachnospiraceae*, *Comamonadaceae* и неклассифицируемых клостридиальных семейств, тогда как содержание *Methylobacteriaceae*, которые в большом числе *колониеобразующих единиц* (КоЕ) были представлены у лиц с эзофагитом и ПБ, после лечения значительно уменьшилось. При этом необходимо отметить, что то же самое семейство бактерий ассоциировано с развитием тканевого воспаления у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженной кишки [10]. Это может свидетельствовать как о том, что вследствие действия ИПП уменьшается воспаление, а следовательно, и количество *Methylobacteriaceae*, так и о том, что эти бактерии встречаются только в измененной слизистой оболочке.

Несмотря на то, что *Helicobacter pylori* не являются преобладающими микроорганизмами в пищеводе, они «осуществляют контроль» за дистальным отделом его микробиома. Предыдущие исследования продемонстрировали сильную обратную корреляцию между наличием *H. pylori* (в особенности *sagA* позитивных штаммов) и ПБ и *аденокарциномой пищевода* (АКП). Например, в работе L.A. Fischbach и соавт. изучалась взаимосвязь между кислотосупрессией, инфекцией *H. pylori* и пищеводом Баррета [11]. Результаты анализа показали, что отношение шансов ассоциации между *H. pylori* и ПБ было равно 0,56 у пациентов, которые получали ИПП, по сравнению с 0,90 у лиц, которым антисекреторная терапия не назначалась, что указывало на повышение протективной роли *H. pylori* в отношении ПБ в условиях подавления продукции соляной кислоты. Такие результаты кажутся удивительными, ведь ИПП обладают высокой антигеликобактерной активностью и инфекция *H. pylori* является защитой от развития пищеводной неоплазии. Наиболее вероятным объяснением этому факту служит прямое протективное действие ИПП на пищевод Баррета (значительное снижение экспозиции кислоты в пищеводе), которое перевешивает косвенный и менее значимый эффект *H. pylori*.

За последние 35–50 лет в большинстве экономически развитых стран наблюдаются огромные темпы роста заболеваемости и смертности от аденокарциномы пищевода. Так, по данным H. Pohl и H.G. Welch, заболеваемость АКП в США в период с 1975 по 2001 г. возросла в 7 раз (с 5 до 35 случаев на 100 тыс. населения в год) [12]. В России, согласно отчету о состоянии онкологической помощи населению за 2012 г., распространенность рака пищевода в последние 10 лет возросла и составила 8,2 по сравнению с 7,1 на 100 тыс. населения в 2002 г. Причем в 2012 г. среди всех больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака пищевода опухоли I и II стадий были диагностированы только в 28,6% наблюдений [13, 14]. АКП обычно развивается в дистальном отделе пищевода в ответ на повреждение слизистой, обусловленное гастроэзофагеальным и дуоденогастроэзофагеальным рефлюксами. В большинстве случаев она формируется на фоне ПБ (метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода специализированным цилиндрическим эпителием с бокаловидными клетками).

Толл-подобные рецепторы — *toll-like receptors* (TLRs) экспрессируются микроокружением слизистой оболочки пищевода и содействуют взаимодействию иммунной системы с микробиомом. TLRs стали объектом интереса как потенциальные медиаторы воспалительно-опосредованного канцерогенеза. В частности, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 были идентифицированы как возможные медиаторы прогрессии ГЭРБ в АКП.

TLR3 и TLR4 известны как рецепторы, играющие важную роль в патогенезе ГЭРБ-ассоциированных заболеваний. Результатом их активации является синтез *циклооксигеназы-2* (ЦОГ-2), *интерлейкина 8* (ИЛ-8), *ядерного фактора  $\kappa\text{B}$*  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и *оксида азота* (NO). Так, в экспериментах на мышах ингибирование ЦОГ-2 приводит к снижению прогрессии ПБ в АКП [15, 16]. У пациентов же с ГЭРБ высокий уровень ИЛ-8 в слизистой оболочке пищевода по одним данным ассоциирован с развитием дисплазии и АКП, а по другим — с рецидивом эрозивного эзофагита после прекращения антисекреторной терапии [17, 18]. Результаты нашего исследования говорят о том, что высокий уровень ИЛ-8 в системном кровотоке коррелирует с частотой рецидивирования эрозивного эзофагита в течение 2 лет несмотря на проводимую терапию. Так, при концентрации ИЛ-8 от 5 до 10 пг/мл рецидив наблюдался в 10–40% случаев, тогда как при уровне от 15 до 20 пг/мл частота рецидивирования достигала 80–90% [19].

Необходимо сказать о том, что при изменении состава микробиома пищевода повышается экспрессия некоторых провоспалительных цитокинов. Подтверждением этому служат результаты исследования K.L. Blackett и соавт., которые изучали микробиом у пациентов с ГЭРБ и ПБ [20]. Проведенный анализ показал, что у обследованных больных, по сравнению со здоровыми добровольцами, было значительно снижено число основных видов бактерий (к примеру, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*), но при этом достоверно повышено число *Campylobacter* (вид *Campylobacter* являлся доминирующим). Авторам удалось выявить интересную особенность — у пациентов с ГЭРБ и ПБ, у которых обнаружено большее число колоний *Campylobacter*, была значительно повышена продукция ИЛ-18. Этот цитокин известен как ИФН- $\gamma$  индуцирующий фактор, который стимулирует развитие как Th1, так и Th2 иммунного ответа, повышает активность естественных киллеров и стимулирует апоптоз. ИЛ-18 играет важную роль в клеточной пролиферации, инвазии и метастазировании у больных раком желудка, меланомой, колоректальным раком, и недавно был идентифицирован онднуклеотидный полиморфизм гена ИЛ-18 (IL-18RAP SNP rs917997), ассоциированный с развитием АКП [21].

NF- $\kappa\text{B}$  сигнальный путь может активироваться под действием липополисахаридов грамотрицательных бактерий, пептидогликана грамположительных бактерий, провоспалительных цитокинов (таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ- $1\beta$ ). Микробные компоненты активируют NF- $\kappa\text{B}$  путь через толл-подобные рецепторы — так называемый классический путь активации, в то время как провоспалительные цитокины действуют через свои собственные рецепторы (ИЛ-1-рецептор,

ФНО- $\alpha$ -рецептор), включая альтернативный путь активации [22]. NF- $\kappa$ B занимает существенное место в патогенезе ГЭРБ, так как регулирует экспрессию генов, вовлеченных в воспаление, иннатный и адаптивный иммунный ответ, подавление апоптоза, пролиферацию и дифференцировку клеток. В частности, ядерный фактор  $\kappa$ B регулирует продукцию основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8, которые, как было описано выше, ассоциированы с эрозивным эзофагитом, а также продукцию ИЛ-4 и ИЛ-6, уровень которых повышен у больных с ПБ. NF- $\kappa$ B регулирует экспрессию генов ЦОГ-2 и индуцибельной синтазы NO.

Необходимо отметить, что протеин ЦОГ-2 продуцируется метаплазированными эпителиальными клетками у больных с ПБ и его уровень значительно повышен у пациентов с аденокарциномой [22]. NF- $\kappa$ B также представляет собой промотор ассоциированного с воспалением канцерогенеза и ответственен за первичные метапластические изменения, которые заканчиваются развитием ПБ. Блокирование активности NF- $\kappa$ B в мышинных моделях показало уменьшение воспалительного ответа в клеточных линиях, полученных из АКП [23].

Возвращаясь к роли TLR3 и TLR4 в развитии АКП, надо сказать, что одним из экзогенных лигандов TLR4 является липополисахарид — компонент клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. Именно этот факт может объяснять изменение состава микробиома у пациентов с ГЭРБ, выражающееся в преобладании грамотрицательных бактерий, а непосредственно стимуляция TLR4 — приводить к каскаду воспалительных опухолевых реакций [6].

Представляет большой интерес и работа А.Н. Zaidi и соавт., опубликованная в феврале 2016 г. [24]. В исследовании, выполненном на крысах, хирургическим путем вызывали развитие желчного и кислого рефлюксов, которые оказывали повреждающее действие на пищевод и обуславливали формирование АКП. Анализ экспрессии генов показал, что у крыс с АКП имела место гиперэкспрессия TLRs 1–3, 6, 7 и 9 по сравнению с нормальным эпителием. При исследовании состава микробиома было выявлено, что *Escherichia coli* встречалась с частотой 60% при ПБ и в 100% случаев при АКП.

Проведенный этими же авторами анализ состава микробиома пищевода у 54 обследованных продемонстрировал, что самыми часто встречающимися микроорганизмами оказались *Candida* sp. (у 16 из 54), *Gemella* sp. (у 10 из 54), *Haemophilus* sp. (у 12 из 54), *Streptococcus* sp. (у 36 из 54). *Streptococcus pneumoniae* был обнаружен в большом количестве у пациентов с желудочной метаплазией и ПБ (50–70%) в сравнении с больными с дисплазией и АКП (20–30%). Любопытно, что *E. coli* была выявлена у пациентов с ПБ и АКП,

но отсутствовала в биоптатах больных с диспластическими изменениями и у индивидуумов, имеющих нормальную слизистую. Также было отмечено, что *Candida albicans* и *Candida glabrata* обнаруживались у более чем половины пациентов с АКП [24].

В последнюю декаду наблюдается рост заболеваемости *эозинофильным эзофагитом* (ЭоЭ), что диктует необходимость понимания звеньев патогенеза данного заболевания. ЭоЭ представляет собой хроническое, Th2-опосредованное аллергическое заболевание, характеризующееся эозинофильной инфильтрацией пищевода. Проведенные исследования продемонстрировали, что изменение микробиома вносит вклад в развитие ЭоЭ. Так, гиперплазия базальной зоны в ответ на ИЛ-13 может способствовать снижению барьерной функции слизистой (как основной фактор), в то время как эозинофилы способны изменять микроокружение в пищеводе, тем самым надолго сохраняя симптомы заболевания и выступая как вторичный фактор [25].

Эозинофилы являются большими резервуарами антимикробных продуктов, таких как гранулы катионных белков, дефензины и ДНК-содержащие внеклеточные ловушки (EETs), высвобождение которых может изменять микробиом [26]. Помимо этого пациенты с ЭоЭ значительно ограничивают свой рацион из-за пищевой аллергии, тем самым потенциально изменяя субстраты для бактерий пищевода. Гипотезу об изменении микробиома как важном звене патогенеза ЭоЭ поддерживают результаты нескольких исследований. В одном из них, включавшем 70 детей и взрослых с ЭоЭ и ГЭРБ, было выявлено, что род *Haemophilus* преобладает у больных с нелеченным эозинофильным эзофагитом в сравнении со здоровыми лицами, тогда как род *Streptococcus* встречается достоверно реже у пациентов с ГЭРБ, получающих ИПП [27].

Взаимосвязь между диетой, микрофлорой ЖКТ и ЭоЭ была исследована в нескольких работах. Так, А.Т. Stefka и соавт. показали на животных моделях, что существует группа специфических комменсалов (*Clostridium* кластеры XIVa, XIVb и IV), которые защищают от развития пищевой аллергии — вероятнее всего через повышение барьерной функции эпителия и расширение Foxp3+ регуляторных Т-клеток (Tregs) [28, 29]. В другое исследование, выполненное А.Ж. Benitez и соавт., были включены 68 детей в возрасте от 2 до 18 лет (66 из 68 пациентов получали терапию ИПП за 4–6 недель до выполнения эндоскопического исследования). Из 68 человек у 33 был диагностирован ЭоЭ: у 18 — активный (более 15 эозинофилов в поле зрения) и у 15 — неактивный (менее 15 эозинофилов в поле зрения).

При помощи 16S rRNA секвенирования у детей сравнивали состав микробиома рото-

вой полости и пищевода [30]. Установлено, что у пациентов с ЭоЭ преобладали *Proteobacteria*, включая *Neisseria* и *Corynebacterium*, тогда как у детей, не имеющих ЭоЭ, чаще других встречались *Firmicutes* (*Streptococcus*). Назначение диеты (исключение из рациона: молока, яиц, пшеницы, сои, орехов, морепродуктов) не изменило значительно микробиом ротовой полости и пищевода, тогда как возобновление рациона с высокоаллергенными продуктами увеличивало количество *Ganulicatella* и *Campylobacter* в пищеводе.

Учитывая четко прослеживаемую взаимосвязь между заболеваниями пищевода и изменением состава микробиома, исследователи задались вопросом, можно ли назначением пробиотиков добиться уменьшения тяжести поражения пищевода и замедления прогрессии ПБ в аденокарциному. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав пищевых продуктов, а также в лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры.

В 2015 г. были опубликованы результаты первого исследования *in vitro*, пролившего свет на способность пробиотиков изменять экспрессию опухолевых медиаторов [31]. На линии клеток (кишечная метаплазия без дисплазии и дисплазия высокой степени) воздействовали *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus acidophilus* и затем определяли их влияние на экспрессию ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , p53, ЦОГ-2 и CDX1 (*caudal type homeobox 1*). Помимо этого на культуры клеток дополнительно воздействовали патогеном *Campylobacter concisus*: его роль в развитии аденокарциномы пищевода была определена ранее в исследовании *in vitro* В. Mozaffari и соавт. [31]. Проведенный анализ показал, что *B. longum* значительно подавляет экспрессию ФНО- $\alpha$ , p53, ЦОГ-2 и блокирует продукцию CDX1 в метаплазированном эпителии без дисплазии, тогда как *L. acidophilus* снижает экспрессию всех вышеперечисленных молекул кроме ИЛ-18, уровень которого он слегка повышает. При воздействии *B. longum* на метаплази-

рованные эпителиальные клетки с высокой степенью дисплазии значительно снижалась экспрессия ФНО- $\alpha$ , ИЛ-18, ЦОГ-2 и происходило полное подавление продукции CDX1. Похожие данные получены при воздействии на данные культуры клеток *L. acidophilus* — достоверное снижение продукции p53, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$ . Таким образом, исследуемые пробиотические штаммы продемонстрировали свою способность подавлять продукцию опухолевых биомаркёров.

На настоящий момент точный механизм, описывающий, каким же путем пробиотики подавляют опухолевую прогрессию, не известен. Однако в ходе исследований установлено, что они могут блокировать рецепторы адгезии, повышать уровень IgA в слизистой, усиливать продукцию белков плотных контактов, выделять бактериоцины (специфические белки, вырабатываемые некоторыми бактериями и подавляющие жизнедеятельность клеток других штаммов того же вида или родственных видов бактерий), ограничивать бактериальную транслокацию, увеличивать барьерную функцию эпителия [32–34]. Из этого следует, что применение пробиотиков может стать важным этапом лечения пациентов с заболеваниями пищевода, но необходимо проведение более масштабных исследований в этой области.

## Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении микробиома пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, пищеводом Баррета, аденокарциномой пищевода и эозинофильным эзофагитом. Потенциальными медиаторами воспаления и канцерогенеза выступают толл-подобные рецепторы, цитокины, ядерный фактор  $\kappa$ B, циклооксигеназа-2, экспрессия которых может модифицироваться в зависимости от состава микробиома. Приоритетным направлением в лечении пациентов с заболеваниями пищевода могут стать пробиотики.

## Список литературы

1. Шульпекова Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(6):82-8.
1. Shulpekova Yu. O. Intestinal microbiome as an independent organ. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(6):82-8.
2. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(5):85-91.
2. Poluektova Ye.A., Lyashenko O.S., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Modern methods of human gastro-intestinal microflora studying. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(5):85-91.

3. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Med Res 2015; 3(2):18-23.
4. Gagliardi D., Makihara S., Corsi P.R., et al. Microbial flora of the normal esophagus. Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE1998; 11:248-50.
5. Oliver J.D. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. FEMS microbiology reviews 2010; 34:415-25.
6. Pei Z., Bini E.J., Yang L., Zhou M., Francois F., Blaser M.J. Bacterial biota in the human distal esophagus. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:4250-5.
7. Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M.,

- Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009; 137:588-97.
8. Liu N., Ando T., Ishiguro K., et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis* 2013; 13:130-5.
9. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. Gastric microbiota is altered in esophagitis and Barrett's esophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol* 2013; 20:141-7.
10. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H.G., et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1792-801.
11. Fischbach L.A., Graham D.Y., Kramer J.R., et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus: A Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(3):357-68.
12. Pohl H., Welch H.G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:142-6.
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.:ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России» 2014. 260 с.
13. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of the oncologic aid to the population of Russia in 2012. M.: Gertsen Moscow oncological research institute. Ministry of health and social development of the Russian Federation. 2014. 260 p.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Соколов В.В., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Шентулин А.А., Лапина Т.Л., Зайратьянц Г.О., Кайбышева В.О. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация 2014. М., 31 с.
14. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sokolov V.V., Pirogov S.S., Zayratyants O.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Zayratyants G.O., Kaybyshcheva V.O. Barret's esophagus. Clinical guidelines. Russian gastroenterological association 2014. M., 31 p.
15. Baghdadi J., Chaudhary N., Pei Z., Yang L. Microbiome, innate immunity, and esophageal adenocarcinoma. *Clin Lab Med* 2014; 34(4):721-32.
16. Oh D.S., DeMeester S.R., Vallbohmer D., et al. Reduction of interleukin 8 gene expression in reflux esophagitis and Barrett's esophagus with antireflux surgery. *Arch Surg* 2007; 142:554-9.
17. O'Riordan J.M., Abdel-latif M.M., Ravi N., et al. Proinflammatory cytokine and nuclear factor kappa-B expression along the inflammation-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1257-64.
18. Isomoto H., Inoue K., Kohno S. Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:410-1.
19. Ivashkin V., Evsyutina Y., Trukhmanov A., Lyamina S., Malyshev I. Systemic inflammatory response in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Clin Med Res* 2015; 3(4):64-9.
20. Blackett K.L., Siddhi S.S., Cleary S., Steed H., Miller M.H., Macfarlane S., Macfarlane G.T., Dillon J.F. Esophageal bacterial biofilm changes in gastroesophageal reflux disease, Barrett's and esophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(11):1084-92.
21. Babar M., Ryan A.W., Anderson L.A., Segurado R., Turner G., Murray L.J., Murphy S.J., Johnston B.T., Comber H., Reynolds J.V., McManus R. Genes of the interleukin-18 pathway are associated with susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9):1331-41.
22. Yang L., Francois F., Pei Z. Molecular Pathways: Pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett's esophagus. *Clin Cancer Res* 2012; 18(8):2138-44.
23. Zhou X., Li D., Resnick M.B., Wands J., Cao W. NADPH oxidase NOX5-S and nuclear factor kappaB1 mediate acid-induced microsomal prostaglandin synthase-1 expression in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells. *Mol Pharmacol* 2013; 83:978-90.
24. Zaidi A.H., Kelly L.A., Kreft R.E., Barlek M., Omstead A.N., Matsui D., Boyd N.H., Gazarik K.E., Heit M.I., Nistico L., Kasi P.M., Spirk T.L., Byers B., Lloyd E.J., Landreneau R.J., Jobe B.A. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2016; 16(1):52.
25. Sherrill J.D., Kc K., Wu D., Djukic Z., Caldwell J.M., Stucke E.M., et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol* 2014; 7(3):718-29.
26. Yousefi S., Gold J.A., Andina N., Lee J.J., Kelly A.M., Kozłowski E., et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Natl Med* 2008; 14(9):949-53.
27. Harris K.J., Fang R., Wagner D., Choe H.N., Kelly C.J., Schroeder S., et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015; 10(5):e0128346.
28. Stefka A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., McCoy K., Mazmanian S.K., et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(36):13145-50.
29. Cao A.T., Yao S., Stefka A.T., Liu Z., Qin H., Liu H., et al. TLR4 regulates IFN-gamma and IL-17 production by both thymic and induced Foxp3+ Tregs during intestinal inflammation. *J Leukoc Biol* 2014; 96:895-905.
30. Benitez A.J., Hoffmann C.M., Muir A.B., Dods K.K., Spergel J.M., et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome* 2015; 3:23.
31. Mozaffari N.B., Daryani N.E., Mirshafiey A., Yazdi M.K., Dallal M.M. Effect of probiotics on the expression of Barrett's esophagus biomarkers. *J Med Microbiol* 2015; 64(4):348-54.
32. Madsen, K.L. Enhancement of epithelial barrier function by probiotics. *J Epithel Biol Pharmacol* 2012; 5:55-9.
33. Smith A.R., Macfarlane G.T., Reynolds N., O'May G.A., Bahrami B. Macfarlane S. Effect of a synbiotic on microbial community structure in a continuous culture model of the gastric microbiota in enteral nutrition patients. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 80:135-45.
34. Quigley E.M. Probiotics and probiotics:their role in the management of gastrointestinal disorders in adults. *Nutr Clin Pract* 2012; 27:195-200.

## Новая стратегия гастроинтестинальной протекции с использованием газообразных медиаторов

О.Н. Сулаева<sup>1</sup>, Дж.Л. Уоллес<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

<sup>2</sup>Кафедра физиологии и фармакологии, Университет Калгари, Калгари, Канада

<sup>3</sup>Медицинский факультет, Университет Камило Кастело Бранко, Сан Пауло, Бразилия

### New strategy for gastrointestinal protection based on gaseous mediators application

O.N. Sulaieva<sup>1</sup>, J.L. Wallace<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Chair of histology, cytology, and embryology, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

<sup>2</sup>Chair of physiology and pharmacology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

<sup>3</sup>Medical faculty, Camilo Castelo Branco University, San Paulo, Brazil

**Цель обзора.** Анализ механизмов протекторных эффектов и возможности применения газообразных медиаторов.

**Основные положения.** На сегодня нет обоснованных и эффективных методов профилактики и лечения НПВС-индуцированного поражения кишечника. Открытие мощных противовоспалительных и цитопротекторных эффектов эндогенных газов-медиаторов (газообразных оксида азота, сероводорода, окиси углерода) легло в основу разработки новых комбинированных *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС), в состав которых помимо ингибитора циклооксигеназ входят газвысвобождающие молекулы. Одной из таких молекул является сероводород (H<sub>2</sub>S) – газ-медиатор, образующийся в физиологических условиях и обеспечивающий мощный цитопротекторный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, оптимизирующий состав кишечной микрофлоры и состояние гастроинтестинального барьера прямо и через стимуляцию освобождения других цитопротекторов, включая простагландины, монооксид углерода и оксид азота.

**Заключение.** Применение H<sub>2</sub>S-высвобождающих НПВС обеспечивает мощную защиту желудочно-кишечного тракта при сохранении и/или усилении

**The aim of review.** To assess protective mechanisms and efficacy of gaseous mediators based anti-inflammatory therapy.

**Key points.** Nowadays there are no reasonable and effective methods of prevention and treatment of NSAID-induced intestinal lesions. The discovery of powerful anti-inflammatory and cytoprotective effects of endogenous gaseous mediators (nitric oxide, hydrogen sulfide, carbon monoxide) led to development of new combined nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which in addition to cyclooxygenase inhibitor include gas-releasing molecules. One of such molecules is *hydrogen sulfide* (H<sub>2</sub>S) — the gaseous mediator that is produced under physiological conditions. H<sub>2</sub>S provides a powerful cytoprotective, anti-inflammatory and antioxidant effects, optimizes the intestinal microbiota and improves gastroesophageal protection directly and through stimulation of other cytoprotectors, including prostaglandins, carbon monoxide and nitric oxide.

**Conclusion.** Application of H<sub>2</sub>S-releasing NSAIDs provides powerful protection of the gastrointestinal tract, while maintaining and/or enhancing the anti-

Резюме обзора литературы на английском языке представлено в редакции авторов

**Сулаева Оксана Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета. Контактная информация: oksana.sulaieva@gmail.com; Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

**Sulaieva Oksana N.** — MD, PhD, professor, chair of histology, cytology and embryology of the Zaporozhye state medical university. Contact information: oksana.sulaieva@gmail.com; Ukraine, 69035, Zaporozhye, Mayakovsky Ave., 26

**Уоллес Дж.Л.** — профессор, кафедра физиологии и фармакологии Университета Калгари, Калгари, Канада.

Медицинский факультет Университета Камило Кастело Бранко, Сан Пауло, Бразилия

**Wallace J.L.** — professor, chair of physiology and pharmacology of University of Calgary, Calgary, Canada. Medical faculty of University of Camilo Castelo Branco, San Paulo, Brazil

противовоспалительного эффекта. Это раскрывает широкие перспективы использования газвысвобождающих НПВС как более безопасных препаратов для лечения хронических воспалительных заболеваний. **Ключевые слова:** газообразные медиаторы, НПВС-индуцированные поражения кишечника, желудочно-кишечный тракт.

inflammatory effect. H<sub>2</sub>S-releasing anti-inflammatory drugs show considerable promise as a safer option for treating chronic inflammatory diseases. **Key words:** hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S-releasing NSAIDs, gastrointestinal protection.

Ключевым патогенетическим звеном многих заболеваний человека является воспаление. Данный типовой патологический процесс лежит в основе и сопровождается развитием заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата. Это определяет широкое применение *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС), основное влияние которых заключается в уменьшении боли и воспаления. Между тем указанная группа препаратов, особенно при длительном использовании при лечении таких заболеваний, как остеоартрит и ревматоидный артрит, имеет ряд побочных эффектов, которые отражаются на состоянии, в первую очередь, *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [1, 2]. Нужно отметить, что было предпринято множество попыток ограничить нежелательное действие НПВС. К сожалению, до сегодняшнего дня ни одна из них не привела к полному успеху.

Одним из направлений ограничения НПВС-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка было использование *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [3]. Однако данный подход не предотвращает и даже усугубляет повреждение тонкой кишки. Следствием действия НПВС в сочетании с изменением pH и влиянием ИПП на микрофлору являются значительный *ульцерогенный эффект* и развитие *интестинальных кровотечений* [4–6].

Другим подходом к снижению повреждающего действия НПВС на ЖКТ была разработка и использование селективных ингибиторов *циклооксигеназы 2* (ЦОГ-2), что позволило существенно ограничить негативные эффекты в верхних отделах ЖКТ. Но безопасность их применения относительно нижних отделов последнего вызывает сомнения. Кроме того, данный класс препаратов оказывает существенное неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему [7–8].

В последние годы был обнаружен широкий диапазон физиологических эффектов газообразных медиаторов, в том числе *оксида азота* (NO), *монооксида углерода* (CO) и *сероводорода* (H<sub>2</sub>S). Это послужило толчком к серьезным исследованиям возможности использования этих веществ для защиты слизистой оболочки ЖКТ при приеме противовоспалительных средств [9–11]. Полученные факты о роли газообразных

медиаторов в поддержании гомеостаза слизистой оболочки желудка и кишки легли в основу разработки нового класса препаратов, содержащих комплекс НПВС и газообразный медиатор. Такой подход позволил сохранить и даже усилить противовоспалительное действие, но при этом существенно уменьшить токсичность [12–14]. В настоящей статье проведен обзор механизмов действия новых препаратов, а также анализ их клинического потенциала.

Механизмы позитивных эффектов газообразных медиаторов

Одной из важных предпосылок использования газообразных медиаторов в клинической практике был мощный *цитопротекторный эффект* и широкий спектр позитивных модулирующих влияний газов в поддержании гомеостаза [15–18]. Это связано со значительной распространенностью, гибкой системой регуляции продукции газов-медиаторов и обширным спектром ключевых мишеней (рис. 1). Изучению этих вопросов посвящено огромное количество работ. В табл. 1 приведены краткие сведения о газах-медиаторах и взаимоотношениях между ними.

Мишенями действия газообразных медиаторов являются различные клетки, включая эндотелий и гладкие миоциты сосудов, модуляция активности которых приводит к вазодилатации и восстановлению кровотока [17, 18]. Кроме того, описано влияние газов-медиаторов на *форменные элементы крови*, что обеспечивает их участие в регуляции агрегации тромбоцитов и воспаления (через снижение адгезии и миграции и провоспалительной активации лейкоцитов) [19–21].

Важной мишенью газообразных медиаторов является *покровный эпителий желудка и кишки*, в котором под влиянием H<sub>2</sub>S и NO зарегистрирована активация продукции слизи и бикарбоната [22, 23]. Показано стимулирующее действие газов-медиаторов на *пролиферацию недифференцированных клеток*, что обеспечивает стимуляцию заживления язвенных дефектов [22, 24]. Существенное значение имеет также влияние газов-медиаторов на состояние микрофлоры кишечника. Оптимизация состава флоры и восстановление взаимоотношений между макро- и микроорганизмом является важным элементом

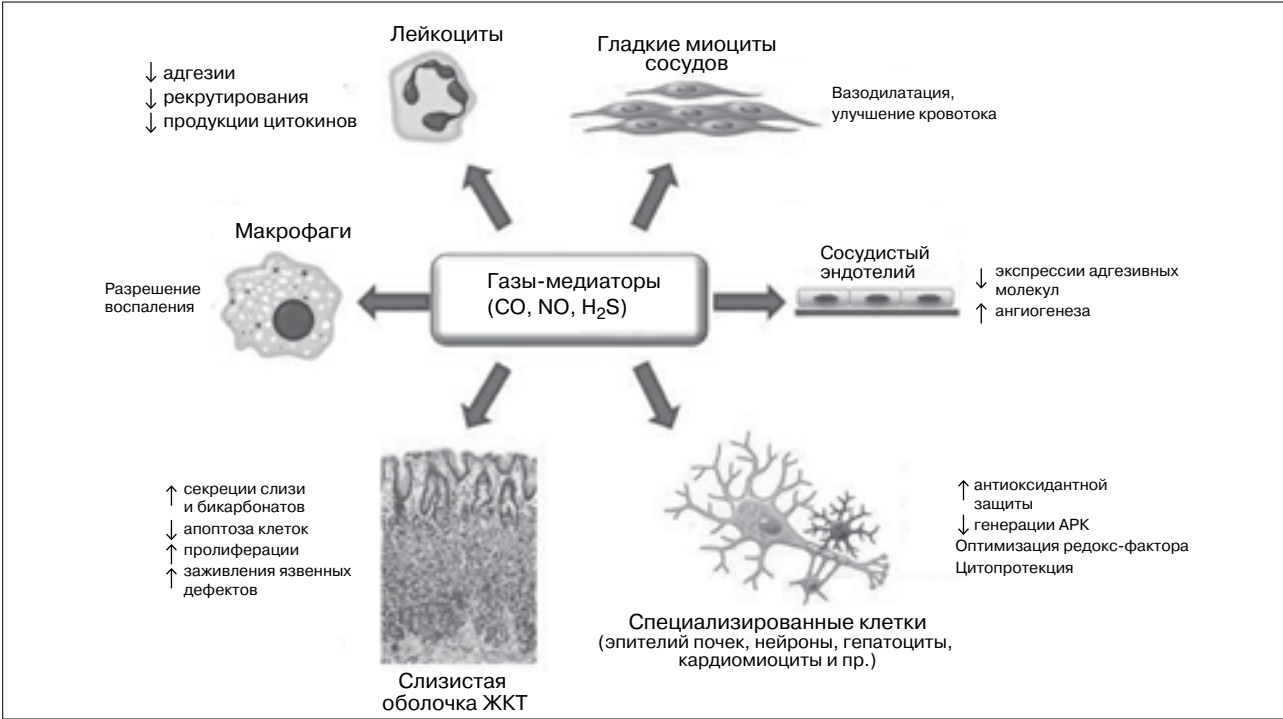


Рис. 1. Мишени и эффекты газообразных медиаторов  
CO — монооксид углерода, NO — оксид азота, H<sub>2</sub>S — сероводород, АРК — активные радикалы кислорода

Таблица 1

Ключевые характеристики эндогенных газов-медиаторов

| Характеристики                                 | CO                                           | NO                                                                                        | H <sub>2</sub> S                     |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Основные ферменты для синтеза                  | HO-1<br>HO-2                                 | NOS-1 (нейрональная, nNOS)<br>NOS-2 (индуцибельная, iNOS)<br>NOS-3 (эндотелиальная, eNOS) | CSE<br>CBS3-MST                      |
| Физиологическая концентрация в плазме и тканях | Менее 1 нМ                                   | 1 нМ                                                                                      | 15 нМ                                |
| Токсическая концентрация для человека          | >100 мкМ                                     | >0,5 мкМ                                                                                  | >250 мкМ                             |
| Период полужизни в плазме                      | Минуты (до нескольких часов)                 | Секунды                                                                                   | Секунды (до нескольких минут)        |
| Взаиморегуляция между газами-медиаторами       | NO ↑ (↑ HO-1)<br>H <sub>2</sub> S ↑ (↑ HO-1) | Низкая [CO] ↑<br>Высокая [CO] ↓ (↓ eNOS)<br>H <sub>2</sub> S ↑ (↑ eNOS)                   | CO ↓ (↓ CSE and CBS)<br>NO ↑ (↑ CSE) |

CO — монооксид углерода; NO — оксид азота; H<sub>2</sub>S — сероводород; HO — гемоксигеназа; NOS — NO-синтаза; CSE — цистатионин g-лиаза; CBS — цистатионин b-синтаза; MST — меркаптосульфид трансфераза. Более подробное описание взаимодействия между газами представлено в работе по ссылке [46]

протекторного действия газвысвобождающих препаратов на ЖКТ [25]. Кроме того, газообразные медиаторы регулируют процессы апоптоза и пролиферации клеток [15, 22].

Как и другие медиаторы, газы оказывают прямое влияние на работу сигнальных систем клеток. Противовоспалительные и цитопротекторные эффекты газообразных медиаторов связаны главным образом со следующими механизмами: 1) активация чувствительных к окислительно-восстановительным реакциям факторов транскрипции

и компенсационной экспрессии антиоксидантных ферментов; 2) стимуляция стрессактивируемых киназ; 3) активация гуанилатциклазы и повышение внутриклеточного уровня цГМФ; 4) модуляция активности ионных каналов, вовлеченных в контроль мембранного потенциала и регуляцию внутриклеточного гомеостаза Ca<sup>2+</sup>; 5) ингибирование воспалительной сигнализации, например, путем угнетения экспрессии NF-κB. Последнее определяет заметное снижение экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, включая *фактор*

некроза опухоли (ФНО), интерлейкины 1 и 2 (ИЛ-1 и ИЛ-2), интерферон  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и пр., однако при этом не меняется или даже повышается экспрессия противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [12, 13, 16, 17, 21].

Монооксид углерода (угарный газ)

СО был известен своими токсическими свойствами еще со времен Аристотеля, однако подобно  $H_2S$  и NO данный газ вырабатывается в организме человека в физиологических условиях и служит важной сигнальной молекулой [26]. СО модулирует различные аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы, лейкоцитов и эндотелия, регулирует агрегацию тромбоцитов и сосудистый тонус и является частью интегрированной защиты клетки при различных видах стресса [27].

Эндогенная продукция СО связана в основном с деградацией гема, которая жестко контролируется ферментом *гемоксигеназой* (НО). Как и другие газообразные медиаторы (см. табл. 1), монооксид углерода образуется при активации *индуцированной* (НО-1) и *конститутивной* (НО-2) *изоформ* этого фермента. НО-1 работает как сенсор клеточного стресса и активируется при действии широкого спектра физических или химических факторов, в том числе при изменении доступности  $O_2$  (гипероксии или гипоксии) [28].

Клиническое использование СО в настоящее время затруднено из-за его относительно низкой растворимости в воде. Попытки применения позитивного влияния СО реализуются через два основ-

ных подхода: прямое введение путем ингаляции [29] или использование *СО-высвобождающих молекул* (СОВМ). Последние могут быть введены перорально, и существует возможность их таргетной доставки к конкретным участкам тела, что обеспечивает локальное освобождение СО [30]. Показан позитивный терапевтический эффект СОВМ в экспериментальных моделях гепатита, колита, панкреатита, остеоартрита, невропатической боли и при лечении кожных ран [30]. Выраженный защитный эффект СОВМ был продемонстрирован и в моделях воспаления ЖКТ. Тем не менее, на сегодня нет препаратов, объединяющих СОВМ с НПВС. Лишь I. Zanellato и соавт. [31] описали производное аспирина с антипролиферативным и противовоспалительным действием. Несмотря на эффективность препарата, авторы пришли к выводу, что наблюдаемое влияние связано преимущественно с действием аспирина.

Оксид азота

Оксид азота является мощным вазодилататором, ингибирует активацию лейкоцитов, способствует поддержанию целостности сосудистого эндотелия, а также стимулирует секрецию слизи и бикарбоната в ЖКТ [32, 33]. Все эти эффекты способствуют повышению защиты слизистой оболочки ЖКТ и, следовательно, обеспечивают снижение тяжести повреждения слизистой при действии НПВС. Кроме того, эндогенный NO играет важную роль в заживления язв [22, 24]. Аналогичные свойства были продемонстри-

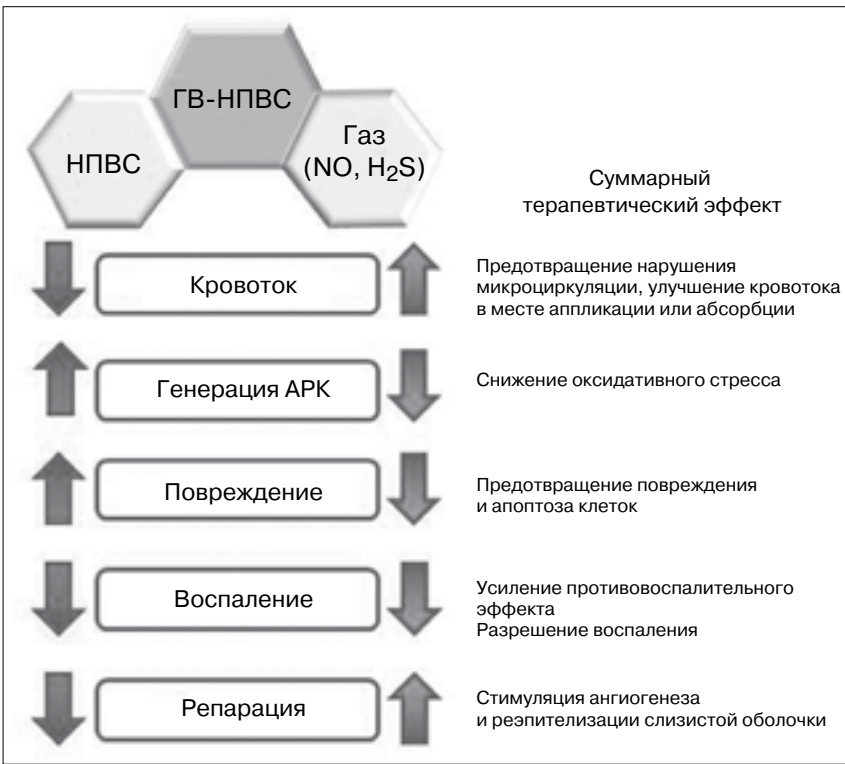


Рис. 2. Преимущества противовоспалительных средств, высвобождающих газы-медиаторы, для ЖКТ. В большинстве случаев, газообразные медиаторы нивелируют негативные эффекты НПВС. Оксид азота (NO) и сероводород ( $H_2S$ ) оказывают сходное действие. АРК — активные радикалы кислорода. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства. ГВ-НПВС — газвысвобождающие нестероидные противовоспалительные средства.

точили свою активность на разработке NO-высвобождающих противовоспалительных средств офтальмологического направления. На сегодня установлена высокая эффективность препарата Латанопростенбунод, проходящего клинические исследования [36], что связано с важной ролью eNOS и NO в регуляции внутриглазного давления [37].

Сероводород

Предполагается, что  $H_2S$  ассоциирован с развитием наиболее ранних форм жизни на Земле, и эукариоты сохранили способность генерировать аденозинтрифосфат из  $H_2S$  [38].  $H_2S$  обладает широким спектром физиологических эффектов, включая нейромодулирующее, сосудорасширяющее и противовоспалительное действие [12, 14, 17, 21]. Открытие данных свойств сероводорода легло в основу разработки новых противовоспалительных средств, высвобождающих  $H_2S$ . Предпосылкой к их созданию было повышение активности и/или улучшение профиля безопасности препаратов. В табл. 2 приведены неко-

торые из *газвысвобождающих нестероидных противовоспалительных средств* (ГВ-НПВС), которые находятся на стадии разработки [39, 40].

Большая часть лекарственных средств, высвобождающих  $H_2S$ , базируются на использовании в качестве основного препарата НПВС [39]. К настоящему моменту получены веские доказательства того, что  $H_2S$ -рилизинг фрагменты, прикрепленные к различным НПВС, значительно уменьшают повреждающее действие последних на ЖКТ, не снижая при этом противовоспалительный эффект [40–42]. Для некоторых препаратов установлено даже повышение противовоспалительной активности гибридов НПВС +  $H_2S$ -рилизинг фрагмент.

Примером такого нового препарата является АТВ-346, представляющий собой  $H_2S$ -высвобождающее производное напроксена [14]. На различных экспериментальных моделях повреждения и воспаления показана высокая терапевтическая эффективность АТВ-346, которая иногда даже превышала эквивалентные дозы напроксена [14, 41]. В частности, в модели адьювантного артрита у крыс АТВ-346 продемонстрировал сравнимые с напроксеном противовоспалительные свойства,

которые при использовании экзогенных донаторов NO, которые ускоряли заживление и способствовали разрешению воспалительного процесса [15].

Эти факты легли в основу разработки NO-высвобождающих НПВС, которые на данный момент уже прошли апробацию в экспериментах на животных [33]. Созданием этих средств для клинического использования занимается несколько фармацевтических компаний. Лидером в разработке и внедрении препаратов нового поколения является компания NicOx, ведущим продуктом которой является препарат Вергана, проходящий фазу трех клинических испытаний.

Стоит отметить, что многочисленные побочные влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 и других НПВС на сердечно-сосудистую систему [5] определяют широкий список противопоказаний, хотя по результатам клинических испытаний NO-высвобождающие производные напроксена существенно ограничивают повышение артериального давления, которое сопровождает применение всех НПВС [34]. Однако испытания Вергана показали, что безопасность данного препарата у человека гораздо ниже, чем в исследованиях на животных [35]. В связи с этим NicOx сосредото-

Таблица 2  
Противовоспалительные средства, высвобождающие газ-медиатор

| ГВ-НПВС                 | Разработчик                              | Ключевой эффект                                                  | Стадия разработки            | Основное показание                         |
|-------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|
| AP-39 ( $H_2S$ )        | Эксетерский университет (Великобритания) | Освобождение $H_2S$ в митохондриях                               | Доклиническая                | Воспаление, оксидативный стресс            |
| ATB-429 ( $H_2S$ )      | Antibe Therapeutics (Канада)             | Противовоспалительный и анальгетический (производное месаламина) | Завершена доклиническая фаза | Болезнь Крона, язвенный колит              |
| ATB-346 ( $H_2S$ )      | Antibe Therapeutics (Канада)             | Противовоспалительный и анальгетический (производное напроксена) | Фаза 2                       | Остеоартрит                                |
| GYU4137 ( $H_2S$ )      | Национальный университет Сингапура       | Вазодилатация, снижение воспаления                               | Не известно                  | Гипертензия, воспаление, профилактика рака |
| Латанопростенбунод (NO) | NicOx (Франция)                          | Противовоспалительный, снижение внутриглазного давления          | Фаза 3                       | Глаукома                                   |
| NBS-1120 (NO + $H_2S$ ) | Университет Нью-Йорка (США)              | Хемофилактика рака (производное аспирина)                        | Доклиническая                | Рак                                        |
| SG-1002 ( $H_2S$ )      | Sulfagenix (США/Австралия)               | Снижение оксидативного стресса                                   | Фаза 2                       | Сердечная недостаточность                  |

но при этом его повреждающий эффект в ЖКТ был намного ниже [42]. В то же время в модели зимозан-индуцированного подкожного воспаления АТВ-346 ингибировал активность ЦОГ-2 и уменьшал лейкоцитарную инфильтрацию значительно более результативно, чем эквимоларные дозы напроксена [14, 43].

Другим примером H<sub>2</sub>S-рилизинг препарата является АТВ-429, в основе которого лежит месаламин, относящийся к препаратам первой линии для лечения воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит). В экспериментальных моделях на животных АТВ-429 оказывал значительно более выраженное лечебное и противовоспалительное действие по сравнению с месаламином [44].

Как было признано на основании многолетних исследований, регулярное применение НПВС значительно снижает опасность развития нескольких типов рака, в том числе злокачественных новообразований ЖКТ [42, 45]. Однако повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при длительном приеме НПВС ограничивает их применение для химиопрофилактики. В этом

отношении H<sub>2</sub>S-рилизинг НПВС имеет ряд преимуществ. Это связано не только с протективным влиянием на состояние гастроинтестинального барьера, но и с противоопухолевым эффектом H<sub>2</sub>S и NO-высвобождающих НПВС, доказанным в разных моделях рака [46].

### Заключение

Открытие мощных противовоспалительных и цитопротекторных свойств эндогенных газомедиаторов (газообразных оксида азота, сероводорода, монооксида углерода) легли в основу разработки новых комбинированных НПВС, в состав которых помимо ингибитора ЦОГ входят газвысвобождающие молекулы. Проводимые клинические испытания, достигшие 3-й фазы, продемонстрировали выраженное защитное действие ГВ-НПВС на ЖКТ при сохранении и/или усилении противовоспалительного эффекта (рис. 2). Это раскрывает широкие перспективы использования ГВ-НПВС как более безопасных препаратов для лечения хронических воспалительных заболеваний.

#### Список литературы

- Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88:1547-65.
- Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19:861-76.
- Barinov E.F., Kondratenko P.G., Sulaeva O.N., Zharikov S.O., Radenko E.E., Tverdokhle T.A. The impact of antisecretory therapy on gastroduodenal ulcers healing after acute bleeding. *Khirurgiia* 2014, N3:15-9.
- Wallace J.L., Syer S., Denou E, Vong L., McKnight W., Jury J., Bolla M., Bercik P., Collins S.M., Verdu E., Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141:1314-22.
- Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:1699-709.
- Syer S.D., Blackler R.W., Martin R., de Palma G., Rossi L., Verdu E., Bercik P., Surette M.G., Aucouturier A., Langella P., Wallace J.L. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol* 2015; 50(4):387-93.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-8.
- Yeomans N.D. Consensus about managing gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *BMC Med* 2015; 13:56-8.
- Wallace J.L., McKnight W., Reuter B.K., Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119:706-14.
- Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev* 2005; 57:585-630.

- Babu D., Motterlini R., Lefebvre R.A. CO and CO-releasing molecules (CO-RMs) in acute gastrointestinal inflammation. *Br J Pharmacol* 2015; 172:1557-73.
- Wallace J.L., Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat. Rev. Drug Discov* 2015; 14:329-45.
- Wallace J.L., Reuter B., Cicala C., McKnight W., Grisham M.B., Cirino G. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterology* 1994; 107:173-9.
- Wallace J.L., Caliendo G., Santagada V., Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br J Pharmacol* 2010; 159:1236-46.
- Ma L., Wallace J.L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279:341-6.
- Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* 1996; 16:1066-71.
- Wang R. Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J* 2002; 16:1792-8.
- Mann B.E., Motterlini R. CO and NO in medicine. *Chem Commun (Camb)* 2007:4197-208.
- Barinov E.F., Sulaeva O.N. Molecular mechanisms of thrombogenesis. *Kardiologiya* 2012; 52(12): 45-56.
- Barinov E.F., Sulaeva O.N., Barinova M.E. Blood monocytic L-arginine metabolic changes in diabetic foot syndrome. *Klin Lab Diagn* 2010; 5:16-9.
- Zanardo R.C., Brancaleone V., Distrutti E., Fiorucci S., Cirino G., Wallace J.L. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J* 2006; 20:2118-20.
- Magierowski M., Magierowska K., Kwiecien S., Brzozowski T. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules* 2015; 20:9099-123.

- Sulaieva O. Vagus nerve versus *Helicobacter pylori*: New view on old secrets of gastroduodenal pathology. *Ann Res Rev Biol* 2014; 4(22):3392-403.
- Barinov E., Sulaieva O., Lyakch Y., Guryanov V., Kondratenko P., Radenko Y. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6:139-48.
- Motta J.P., Flannigan K.L., Agbor T.A., Beatty J.K., Blackler R.W., Workentine M.L., da Silva G.J., Wang R., Buret A.G., Wallace J.L. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(5):1006-17.
- Motterlini R. Carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs): vasodilatory, anti-ischaemic and anti-inflammatory activities. *Biochem Soc Trans* 2007; 35:1142-6.
- Motterlini R., Green C.J., Foresti R. Regulation of heme oxygenase-1 by redox signals involving nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4:615-24.
- Piantadosi C.A. Carbon monoxide, reactive oxygen signaling, and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2008; 45:562-9.
- Chiang N., Shinohara M., Dalli J., Mirakaj V., Kibi M., Choi A.M., Serhan C.N. Inhaled carbon monoxide accelerates resolution of inflammation via unique proresolving mediator-heme oxygenase-1 circuits. *J Immunol* 2013; 190:6378-88.
- Motterlini R., Haas B., Foresti R. Emerging concepts on the anti-inflammatory actions of carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs). *Med Gas Res* 2012; 2:28.
- Zanellato I., Bonarrigo I., Ravera M., Gabano E., Gust R., Osella D. The hexacarbonyldicobalt derivative of aspirin acts as a CO-releasing NSAID on malignant mesothelioma cells. *Metallomics* 2013; 5:1604-13.
- Moncada S., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl 1):193-201.
- Elliott S.N., McKnight W., Cirino G., Wallace J.L. A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology* 1995; 109:524-30.
- Zheng L., Du X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69:209-11.
- Lohmender L.S., McKeith D., Svensson O., Malmenas M., Bolin L., Kalla A., Genti G., Szechinski J., Ramos-Remus C. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:449-56.

- Weinreb R.N., Ong T., Scassellati S.B., Vittitow J.L., Singh K., Kaufman P.L. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0,005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:738-45.
- Stamer W.D., Lei Y., Boussommier-Calleja A., Overby D.R., Ethier C.R. eNOS, a pressure-dependent regulator of intraocular pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 2011; 52:9438-44.
- Olson K.R., Donald J.A., Dombkowski R.A., Perry S.F. Evolutionary and comparative aspects of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 184:117-29.
- Chan M.V., Wallace J.L. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305:467-73.
- Wallace J.L., Caliendo G., Santagada V., Cirino G., Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology* 2007; 132:261-71.
- Blackler R., Syer S., Bolla M., Ongini E., Wallace J.L. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One* 2012; 7, e35196.
- Gemici B., Elsheikh W., Feitosa K.B., Costa S.K., Muscara M.N., Wallace J.L. H<sub>2</sub>S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. *Nitric Oxide* 2015; 46:25-31.
- Wallace J.L. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:501-5.
- Fiorucci S., Orlandi S., Mencarelli A., Caliendo G., Santagada V., Distrutti E., Santucci L., Cirino G., Wallace J.L. Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis. *Br J Pharmacol* 2007; 150:996-1002.
- Elsheikh W., Blackler R.W., Flannigan K.L., Wallace J.L. Enhanced chemopreventive effects of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug (ATB-346) in experimental colorectal cancer. *Nitric Oxide* 2014; 41:131-7.
- Dyson R.M., Palliser H.K., Latter J.L., Kelly M.A., Chwatko G., Glowacki R., Wright I.M. Interactions of the gasotransmitters contribute to microvascular tone (dys)regulation in the preterm neonate. *PLoS One* 2015; 10, e0121621.

# Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, Д.В. Рейхарт<sup>2</sup>,  
А.В. Белостоцкий<sup>2</sup>, А.А. Дроздова<sup>1</sup>, В.С. Арнаутов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Кафедра организации и управления в сфере управления обращения лекарственных средств ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ОАО «Валента Фарм», Москва

## Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, Ye.A. Poluektova<sup>1</sup>, D.V. Reykhart<sup>2</sup>, A.V. Belostotsky<sup>2</sup>,  
A.A. Drozdova<sup>1</sup>, V.S. Arnautov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Chair of medicinal production management and distribution, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>JSC «Valenta Pharm», Moscow

**Цель исследования.** Изучить возможность применения Опросника «7×7» для оценки изменения состояния пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсией (ФД), а также сочетанием данных заболеваний в процессе лечения.

**Материал и методы.** В исследование были включены 50 больных (36 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 18 до 64 лет с подтвержденным диагнозом СРК и ФД, а также их сочетанием. С помощью Опросника «7×7», включавшего основные проявления указанных заболеваний, оценивались наличие и выраженность симптомов исходно (Визит 1)

**Aim of investigation.** To study potential of «7×7» questionnaire to assess dynamics of patient's state throughout treatment course at irritable bowel syndrome (IBS), functional dyspepsia (FD) and combination of these diseases.

**Material and methods.** Original study included 50 patients (36 men and 16 women) aged 18 to 64 years with confirmed diagnoses of IBS, FD and their combination. Basic manifestations of above-mentioned diseases, presence and severity of symptoms initially (visit 1) and their development in 28 days after treatment onset (Visit 2) were estimated by Questionnaire «7×7». Correlation between the results of «7×7»

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Инновационной терапии», врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1  
Poluektova Yelena A. — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital No 2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

и их динамика через 28 дней после начала лечения (Визит 2). Определялась корреляция между результатами применения Опросника «7×7» и данными, полученными при использовании Шкалы общего клинического впечатления (CGI-s; CGI-i).

**Результаты.** В ходе Визита 1 большинство пациентов оценивали тяжесть своего состояния согласно Опроснику «7×7» как умеренно выраженное расстройство. При оценке корреляции между данными Опросника и Шкалы общего клинического впечатления была выявлена умеренная достоверная корреляция. Во время Визита 2, по результатам оценки лечащим врачом (Шкала общего клинического впечатления), у 40% больных самочувствие нормализовалось. При этом основная часть пациентов (48%) в ходе Визита 2 оценивали тяжесть своего состояния, согласно Опроснику «7×7» как пограничное расстройство. При определении корреляции между результатами применения Опросника и Шкалы общего клинического впечатления установлена умеренная достоверная корреляция, сходная с таковой, рассчитанной для Визита 1. Большинство больных, а также врачи, проводившие исследование, высоко оценили удобство работы с Опросником.

**Выводы.** Применение в клинической практике Опросника «7×7» позволяет адекватно оценить выраженность симптомов ФД и СРК и их изменение в процессе лечения. Эти результаты хорошо коррелируют с данными, полученными при использовании Шкалы общего впечатления (CGI-s; CGI-i). Большинство пациентов и врачей дают хорошую и отличную оценку удобства работы с Опросником «7×7».

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, Опросник «7×7», Шкала общего клинического впечатления, динамика симптомов.

Диагноз функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) является, как известно, «диагнозом исключения», который ставится только после тщательного обследования пациентов и исключения широкого круга органических заболеваний, способных протекать со сходной клинической картиной. После подтверждения функциональной природы расстройств ЖКТ для оценки выраженности клинических симптомов и их динамики на фоне лечения могут применяться специальные шкалы или опросники.

Например, еще в 1988 г. для оценки симптомов у пациентов, страдающих СРК, была предложена шкала GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), в 2001 г. в США был создан опросник для оценки выраженности симптомов диспепсии SODA (Severity of Dyspepsia Assessment) [1]. В 2002 г. сходный опросник для оценки симптомов диспепсии был предложен китайскими исследователями [2], а в 2014 г. разработана шкала оценки гастроэнтерологических симптомов в рамках проекта PROMIS (Patient-Reported Outcomes

Questionnaire and data of the General clinical impression scale (CGI-s; CGI-i) was evaluated.

**Results.** According to the «7×7» questionnaire most of the patients estimated severity of their state as moderate disorder during the Visit 1. Statistically significant moderate correlation was revealed between the Questionnaire data and General clinical impression scale. During Visit 2, according to attending physician examination (General clinical impression scale), in 40% of patients symptoms have improved. At the same time during Visit 2 according to the «7×7» Questionnaire most of the patients (48%) estimated their state as borderline disorder. Statistically significant moderate correlation similar to that, obtained for Visit 1 was found between results of the Questionnaire and General clinical impression scale. Most of patients and doctors involved in the study highly appreciated convenience of Questionnaire utilization.

**Conclusions.** Application of the «7×7» Questionnaire in clinical practice allows to estimate adequately severity of symptoms of FD and IBS and their dynamics along the treatment process. These results correlate well with results of the General impression scale (CGI-s; CGI-i). Most of the patients and physicians estimate convenience of «7×7» Questionnaire as good or excellent.

**Key words:** functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, «7×7» questionnaire, General clinical impression scale, symptoms severity.

Measurement Information System), основанная на сообщениях пациентов) [3].

До настоящего времени в России не было собственных опросников для оценки выраженности клинических симптомов ФЗ ЖКТ. Применение же в таких ситуациях зарубежных аналогов часто бывает сопряжено с трудностями, обусловленными их громоздкостью, а также терминологическими различиями, затрудняющими понимание пациентами задаваемых вопросов. В 2014 г. Российской гастроэнтерологической ассоциацией при инициативной и организационной поддержке ОАО «Валента Фарм» была сформирована рабочая группа для разработки опросника динамической оценки симптомов ФЗ ЖКТ — «7 симптомов за 7 дней», далее — Опросник «7×7».

## Общая характеристика Опросника

Опросник «7×7» базируется на описании клинических симптомов согласно Римским критериям III пересмотра и включает вопросы о наличии и выраженности (незначительная, умеренная или

Таблица 1

Симптомы, оцениваемые с помощью Опросника «7×7»

| Были ли у Вас в течение последних 7 дней следующие жалобы?                                                                                     | Ответ |                       |                   |           |                      | Степень выраженности                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|-------------------|-----------|----------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                | нет   | 1 раз в неделю и реже | 2–3 раза в неделю | ежедневно | несколько раз в день |                                           |
| Боль в области желудка (в верхней средней части живота)                                                                                        |       |                       |                   |           |                      | Незначительная<br>Умеренная<br>Выраженная |
| Чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота)                                                                              |       |                       |                   |           |                      | Незначительная<br>Умеренная<br>Выраженная |
| Чувство переполнения в области желудка (в верхней средней части живота) после еды                                                              |       |                       |                   |           |                      |                                           |
| Раннее насыщение (возникает раннее чувство сытости)                                                                                            |       |                       |                   |           |                      |                                           |
| Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника                                                                                       |       |                       |                   |           |                      | Незначительная<br>Умеренная<br>Выраженная |
| Вздутие живота                                                                                                                                 |       |                       |                   |           |                      |                                           |
| Нарушение консистенции и/или частоты стула:<br>реже 3 раз в неделю<br>чаще 3 раз в день<br>жидкий или кашицеобразный<br>твердый или «орешками» |       |                       |                   |           |                      |                                           |

Наличие симптома: нет — 0 баллов, 1 день в неделю — 1 балл, 2–3 раза в неделю — 2 балла, ежедневно — 3 балла, несколько раз в день — 4 балла.  
Определение интенсивности симптома: 1 балл — незначительная, 2 балла — умеренно выраженная, 3 балла — выраженная.  
Частота дефекаций реже 3 раз в неделю оценивается в 5 баллов; чаще 3 раз в неделю — соответственно количественной оценке частоты возникновения жалоб.  
При подсчете баллы, отражающие наличие симптома и его интенсивность, суммируются, полученные баллы относительно каждого симптома также суммируются.

выраженная) 7 основных симптомов ФЗ ЖКТ за последние 7 дней (табл. 1). При подсчете баллы, отражающие наличие симптома и его интенсивность, суммировались, полученные баллы относительно каждого симптома также суммировались.

Например: больной С., 34 лет, предъявляет жалобы на боль в животе, умеренно выраженную, возникающую 2–3 раза в неделю, на вздутие живота, возникающее ежедневно, учащение стула более 3 раз в сутки на протяжении 2–3 дней в неделю. Таким образом, при подсчете баллов по Опроснику «7×7» получается следующий результат.

Боль в животе 2–3 раза в неделю, умеренно выраженная: 2 + 2 = 4 балла

Вздутие живота, возникающее ежедневно: — 3 балла

Стул более 3 раз в сутки 2–3 дня в неделю — 2 балла

Итого: 9 баллов

После проведенного курса лечения у пациента сохраняется незначительная боль в животе 2–3

раза в неделю, других жалоб нет. При подсчете баллов по Опроснику «7×7» получается следующий результат.

Боль в животе 2–3 раза в неделю, незначительная: 2 + 1 = 3 балла

Итого: 3 балла

Динамика составила 9–3 = 6 баллов

Разработанная версия Опросника «7×7» позволяет пациенту ответить на вопросы, касающиеся основных симптомов, характерных для ФД и СРК, а врачу — объективно оценить их частоту и интенсивность, получив количественную характеристику их выраженности. Выбор симптомов, характерных для ФД и СРК, был обусловлен широкой распространенностью данных заболеваний и высокой частотой их сочетания [4, 5].

Оценка тяжести состояния по Опроснику «7×7» была ранжирована, поскольку предполагалось в качестве инструмента сравнения применение ранжированной шкалы. В зависимости

Таблица 2

Шкала общего клинического впечатления (CGI) [6]

| Шкала общего клинического впечатления (CGI-s) |                                  |             |  |  |  |
|-----------------------------------------------|----------------------------------|-------------|--|--|--|
| Значение по SGI-S                             | Общее состояние здоровья         |             |  |  |  |
| 1                                             | Здоров                           |             |  |  |  |
| 2                                             | Пограничное расстройство         |             |  |  |  |
| 3                                             | Легкое расстройство              |             |  |  |  |
| 4                                             | Умеренно выраженное расстройство |             |  |  |  |
| 5                                             | Выраженное расстройство          |             |  |  |  |
| 6                                             | Тяжелое расстройство             |             |  |  |  |
| 7                                             | Очень тяжелое расстройство       |             |  |  |  |
| Шкала общего клинического впечатления (CGI-i) |                                  |             |  |  |  |
| Баллы                                         | Оценка состояния                 | Дни терапии |  |  |  |
|                                               |                                  |             |  |  |  |
| 0                                             | Не оценивалось                   |             |  |  |  |
| 1                                             | Выраженное улучшение             |             |  |  |  |
| 2                                             | Значительное улучшение           |             |  |  |  |
| 3                                             | Незначительное улучшение         |             |  |  |  |
| 4                                             | Изменений нет                    |             |  |  |  |
| 5                                             | Незначительное ухудшение         |             |  |  |  |
| 6                                             | Значительное ухудшение           |             |  |  |  |
| 7                                             | Выраженное ухудшение             |             |  |  |  |

от полученной суммы баллов тяжесть состояния больного оценивалась следующим образом:

- 0–1 — здоров;
- 2–6 — пограничное расстройство;
- 7–12 — легкое расстройство;
- 13–18 — умеренно выраженное расстройство;
- 19–24 — выраженное расстройство;
- 25 и более — тяжелое расстройство.

В качестве шкалы сравнения при тестировании Опросника «7×7» применялась «Шкала общего клинического впечатления» (Clinical Global Impression — CGI) — табл. 2. Шкала была разработана Национальным институтом психического здоровья США (NIMH) для оценки общего состояния больных до и после назначения лечения [6]. В настоящее время наиболее широко шкала CGI как инструмент оценки состояния пациента применяется при заболеваниях, при которых существенна роль психосоматического компонента.

CGI включает в себя две субшкалы: для определения тяжести имеющихся симптомов и для определения динамики симптомов на фоне проводимого лечения. Первая субшкала носит название Clinical Global Impression — severity (Шкала общего клинического впечатления, оценка тяжести состояния — CGI-s), вторая субшкала — Clinical Global Impression — improvement (Шкала обще-

го клинического впечатления, оценка динамики состояния пациента).

### Цель и задачи исследования

Тестирование Опросника «7×7» проводилось с октября 2014 г. по январь 2015 г. в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И. М. Сеченова после одобрения локальным этическим комитетом (протокол № 09-14 от 10.09.2014). Данная работа послужила первым этапом внедрения Опросника «7×7».

**Цель** исследования заключалась в изучении чувствительности Опросника «7×7» (*способность достоверно отображать изменения в состоянии пациента*), его надежности (*корреляция результатов его применения при Визитах 1 и 2 с данными Шкалы общего клинического впечатления*) и удобства применения в повседневной клинической практике.

**Задачи** исследования:

- Изучить возможность применения Опросника «7×7» у больных с ФЗ ЖКТ (СРК, ФД) с целью динамической оценки наличия и степени выраженности клинических симптомов;
- Определить корреляцию между результатами оценки состояния пациентов с СРК и ФД по

Опроснику «7×7» и данными, полученными врачом при использовании Шкалы общего впечатления;

3. Оценить удобство работы с Опросником «7×7» для врача и пациента.

### Исследуемые параметры и дизайн исследования

- Наличие и степень выраженности симптомов ФД и СРК по результатам, полученным с помощью Опросника «7×7» во время Визита 1 и Визита 2, т.е. к 28-му дню от Визита 1.

- Степень выраженности симптомов ФЗ ЖКТ по Шкале CGI при Визитах 1 и 2 (CGI-s).

- Оценка динамики наличия и выраженности симптомов ФЗ ЖКТ по Опроснику «7×7» к 28-му дню от Визита 1.

- Оценка динамики состояния пациента по Шкале CGI-i к 28-му дню от Визита 1.

- Оценка врачом и пациентом удобства работы с Опросником «7×7» по 5-балльной шкале на 28-й день от Визита 1.

После установления клинического диагноза и до начала медикаментозной терапии больным предлагалось заполнить Опросник «7×7», врач заполнял бланк «Шкалы общего клинического впечатления» (CGI-s). Далее назначалась лекар-

ственная терапия в соответствии с установленным диагнозом.

После завершения 28-дневного курса лечения пациенту вновь предлагалось заполнить Опросник «7×7», врач повторно заполнял бланки CGI-s «Шкалы общего клинического впечатления».

Дизайн программы графически представлен на рис. 1.

Все данные заполненных опросников заносятся в индивидуальную регистрационную карту и по окончании клинической части исследования включали в специализированную базу данных.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с помощью программы Statistica-10 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — с помощью медианы и квартилей (Me [25%; 75%]).

Для достижения цели исследования необходимо было установить наличие достоверных корреляций между данными, полученными с помощью Опросника «7×7», заполняемого пациентом, и Шкалы общего клинического впечатления (CGI), заполняемой врачом во время Визитов 1 и 2.

При проведении корреляционного анализа применялась *r*-корреляция Спирмена. Уровень достоверности был принят как достаточный при  $p < 0,05$ .

### Общая характеристика больных

В исследование были включены 50 больных с подтвержденным диагнозом ФД и/или СРК, находившихся на стационарном обследовании и лечении в отделении хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, а также в отделении гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Критерии включения/невключения были сформулированы так, чтобы обеспечить набор пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, имеющих установленный клинический диагноз «синдром раздраженного кишечника» и/или «функциональная диспепсия». При этом у них не

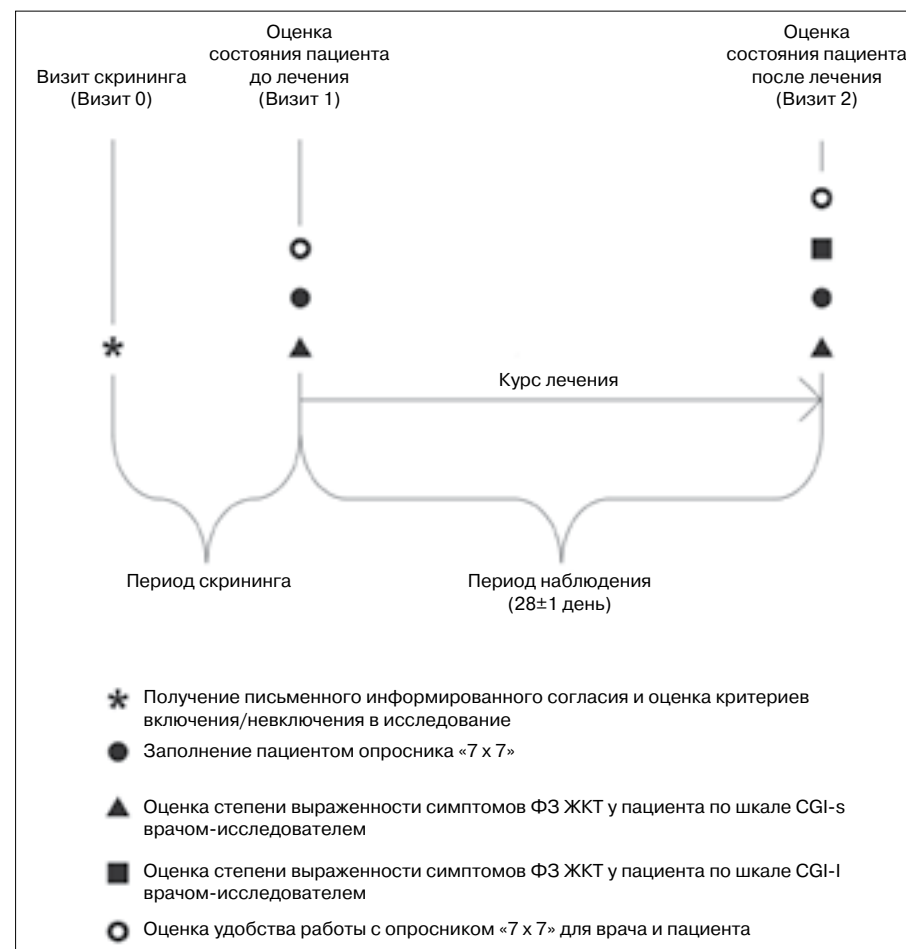


Рис. 1. Графическая схема исследования

Таблица 3  
Распределение пациентов по тяжести общего состояния согласно Шкале общего клинического впечатления CGI-s. Визит 1

| Тяжесть состояния                | Количество пациентов, n/% |
|----------------------------------|---------------------------|
| Здоров, никаких расстройств      | 0/0                       |
| Пограничное расстройство         | 14/28,0                   |
| Легкое расстройство              | 16/32,0                   |
| Умеренно выраженное расстройство | 13/26,0                   |
| Выраженное расстройство          | 7/14,0                    |
| Тяжелое расстройство             | 0/0                       |
| Очень тяжелое расстройство       | 0/0                       |

Таблица 4  
Распределение пациентов по тяжести общего состояния согласно Опроснику «7×7». Визит 1

| Тяжесть состояния                | Количество пациентов, n/% |
|----------------------------------|---------------------------|
| Здоров                           | 0/0                       |
| Пограничное расстройство         | 8/16,3                    |
| Легкое расстройство              | 11/22,4                   |
| Умеренно выраженное расстройство | 18/36,7                   |
| Выраженное расстройство          | 11/22,4                   |
| Тяжелое расстройство             | 1/2,0                     |

Таблица 5  
Тяжесть состояния обследованных больных. Визит 1 (Опросник «7×7», Шкала общего клинического впечатления (CGI-s))

| Документ       | Баллы, Me [25%; 75%] | Ранжированные баллы, Me [25%; 75%] |
|----------------|----------------------|------------------------------------|
| Опросник «7×7» | 15,0 [9,0; 18,0]     | 3,0 [2,0; 3,0]                     |
| Шкала CGI-s    | —                    | 3,0 [2,0; 4,0]                     |

должно было быть других тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, симптомы которых могли бы повлиять на клиническую картину функционального расстройства ЖКТ.

В исследование вошли 14 (28%) мужчин и 36 (72%) женщин. Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 64 лет, средний составил  $35,72 \pm 12,90$  года. У 26 (52%) человек был диагностирован СРК, у 15 (30%) — СФД и у 9 (18%) — сочетание указанных заболеваний.

Каждому больному предлагалось подписать информированное согласие на проведение исследования.

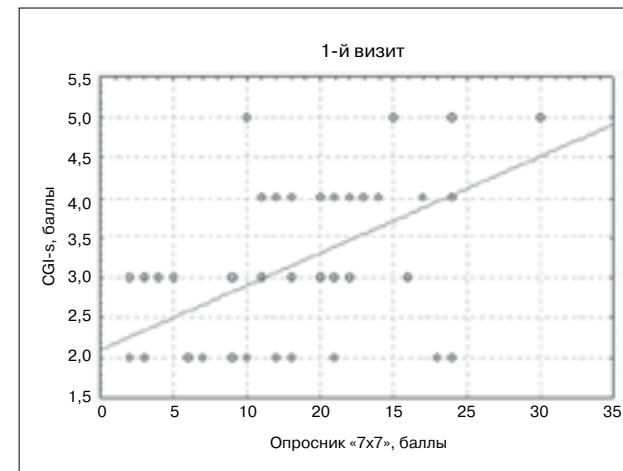


Рис. 2. Корреляция оценки тяжести состояния пациентов с помощью Опросника «7×7» (баллы) и Шкалы общего клинического впечатления CGI-s. Визит 1

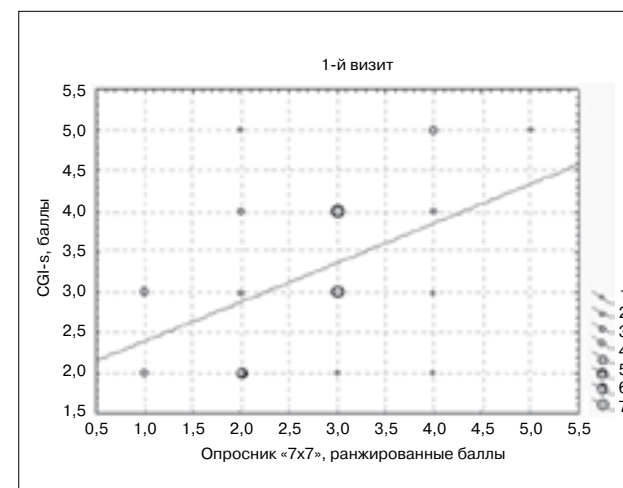


Рис. 3. Корреляция оценки тяжести состояния с помощью Опросника «7×7» (ранжированные баллы) и Шкалы общего клинического впечатления CGI-s. Визит 1

### Результаты исследования

При Визите 1, по Шкале общего клинического впечатления (CGI-s) с учетом степени тяжести состояния (табл. 3), чаще всего (в 32,0% случаев) врачом состояние пациента расценивалось как легкое расстройство. Большинство больных оценивали тяжесть своего состояния согласно Опроснику «7×7» как «умеренно выраженное расстройство» (табл. 4).

В целом в группе тяжесть состояния пациентов по Шкале общего клинического впечатления оказалась равной 3,0 [2,0; 4,0] балла, по Опроснику «7×7» — 15,0 [9,0; 18,0] балла, при этом ранжированный балл составил 3,0 [2,0; 3,0] (табл. 5).

При оценке корреляции между результатами применения Опросника «7×7» и Шкалы общего

Таблица 6  
Распределение пациентов по тяжести общего состояния согласно Шкале общего клинического впечатления CGI-s. Визит 2

| Тяжесть состояния                | Количество пациентов, n/% |
|----------------------------------|---------------------------|
| Здоров, никаких расстройств      | 20/40,0                   |
| Пограничное расстройство         | 14/28,0                   |
| Легкое расстройство              | 12/24,0                   |
| Умеренно выраженное расстройство | 4/8,0                     |
| Выраженное расстройство          | 0/0                       |

Таблица 7  
Распределение пациентов по тяжести общего состояния согласно Опроснику «7×7». Визит 2

| Тяжесть состояния                | Количество пациентов, n/% |
|----------------------------------|---------------------------|
| Здоров                           | 7/14                      |
| Пограничное расстройство         | 24/48,0                   |
| Легкое расстройство              | 15/30,0                   |
| Умеренно выраженное расстройство | 3/6,0                     |
| Выраженное расстройство          | 0/0                       |
| Тяжелое расстройство             | 1/2,0                     |

Таблица 8  
Тяжесть состояния обследованных больных согласно Опроснику «7×7» и Шкале общего клинического впечатления CGI-s. Визит 1

| Документ       | Баллы, Ме [25%; 75%] | Ранжированные баллы, Ме [25%; 75%] |
|----------------|----------------------|------------------------------------|
| Опросник «7×7» | 5,0 [4,0; 8,0]       | 1,0 [1,0; 2,0]                     |
| Шкала CGI-s    | —                    | 2,0 [1,0; 3,0]                     |

клинического впечатления была выявлена умеренная достоверная корреляция (рис. 2 и 3). Таким образом, пациенты, самостоятельно оценивая наличие и выраженность клинических симптомов, демонстрировали результаты, сходные с таковыми, полученными при врачебной оценке.

В ходе Визита 2, по результатам оценки лечащего врача (Шкала общего клинического впечатления CGI-s), у 40% пациентов самочувствие нормализовалось (табл. 6).

Большинство больных (48%) при Визите 2 оценивали тяжесть своего состояния согласно Опроснику «7×7» как пограничное расстройство (табл. 7).

Во время Визита 2 в группе обследованных больных по Шкале общего клинического впечатления

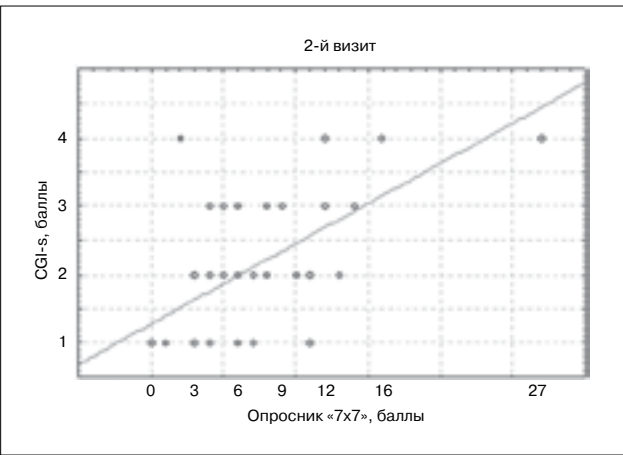


Рис. 4. Корреляция оценки тяжести состояния пациентов с помощью Опросника «7×7» (баллы) и Шкалы общего клинического впечатления CGI-s. Визит 2

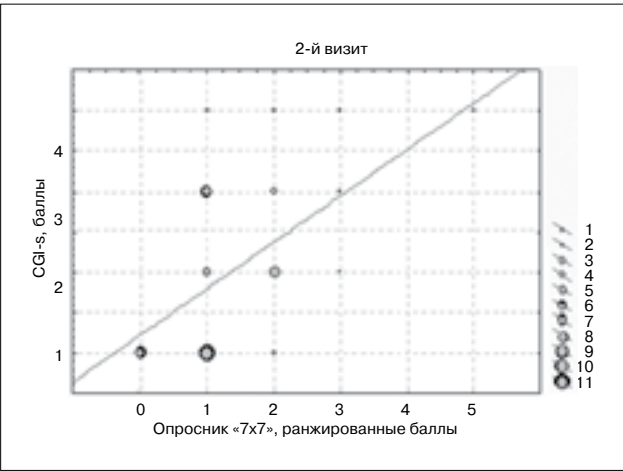


Рис. 5. Корреляция оценки тяжести состояния пациентов с помощью Опросника «7×7» (ранжированные баллы) и Шкалы общего клинического впечатления CGI-s. Визит 2

Таблица 9  
Динамика тяжести состояния обследованных больных между Визитами 1 и 2 по данным Опросника «7×7» и Шкалы общего клинического впечатления CGI-i

| Документ       | Динамика баллов, Ме [25%; 75%] | Динамика ранжированных баллов, Ме [25%; 75%] |
|----------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Опросник «7×7» | 8,0 [2,0; 13,0]                | 2,0 [0,0; 2,0]                               |
| Шкала CGI-s    | —                              | 2,0 [2,0; 4,0]                               |

чтения тяжесть состояния пациентов составила в среднем 2,0 [1,0; 3,0] балла, по Опроснику «7×7» — 5,0 [4,0; 8,0] балла, ранжированный балл по Опроснику «7×7» — 1,0 [1,0; 2,0] (табл. 8).

При оценке корреляции между результатами, полученными с помощью Опросника «7×7»

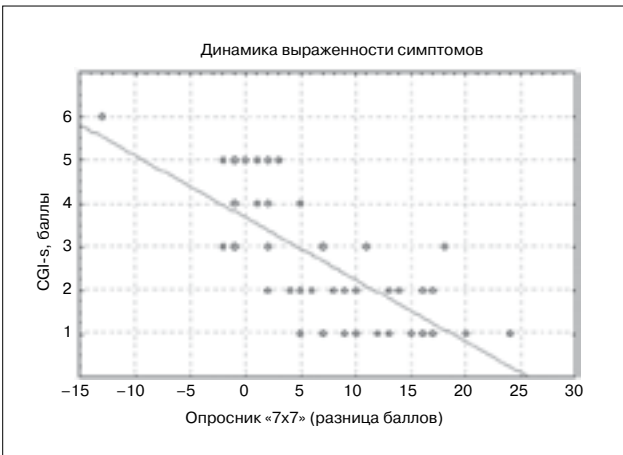


Рис. 6. Корреляция динамики тяжести состояния пациентов между Визитами 1 и 2 по данным Опросника «7×7» (баллы) и Шкалы общего клинического впечатления CGI-i

и Шкалы общего клинического впечатления, определялась умеренная достоверная корреляция, сходная с таковой, рассчитанной для Визита 1 (рис. 4 и 5). Различия корреляции как при Визите 1, так и при Визите 2 статистически недостоверны как для неранжированных, так и для ранжированных баллов Опросника «7×7» (p=0,828 и p=0,843 соответственно), что указывает на его достаточную надежность.

При помощи Опросника «7×7» и Шкалы общего клинического впечатления (CGI-i) оценивалась динамика симптомов ФД и СРК между Визитом 1 и Визитом 2.

По результатам применения Опросника «7×7» динамика симптомов составила 8,0 [2,0; 13,0] балла, 2,0 [0,0; 2,0] ранжированных балла, согласно данным Шкалы общего клинического впечатления — 2,0 [2,0; 4,0] (табл. 9).

С помощью Опросника и Шкалы общего клинического впечатления была проведена корреляция динамики тяжести состояния больных между Визитами 1 и 2. Между результатами, полученными при применении двух вышеуказанных инструментов оценки, выявлена умеренная достоверная корреляция (рис. 6 и 7).

Большая часть пациентов высоко оценила удобство работы с Опросником «7×7» как при Визите 1, так и при Визите 2. При Визите 1 у 74% больных не возникло трудностей с заполнением Опросника, 24% пациентов отметили сложность вопросов для понимания, в ходе Визита 2 трудностей при повторном заполнении Опросника не возникло ни у одного больного. Врачи, проводившие исследование, также высоко оценили удобство работы с Опросником «7×7» как при Визите 1, так и при Визите 2 (оценку «отлично» дали 24 и 32% врачей, «хорошо» — 76 и 68% соответственно).

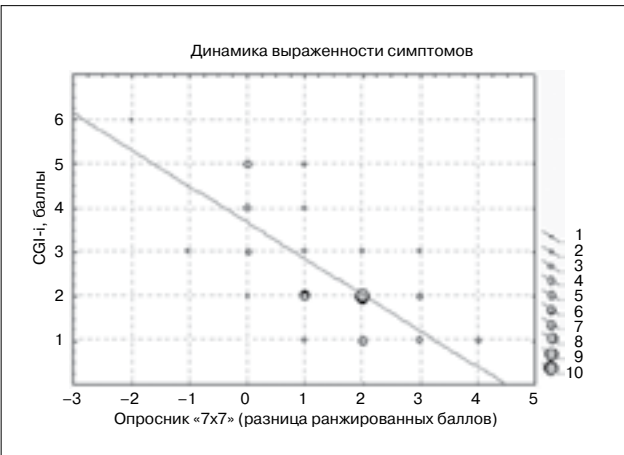


Рис. 7. Корреляция динамики тяжести состояния пациентов между Визитами 1 и 2 по данным Опросника «7×7» (ранжированные баллы) и Шкалы общего клинического впечатления CGI-i

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время в гастроэнтерологии для определения выраженности клинических симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта используются различные опросники. Большинство из них являются достаточно сложными для интерпретации и включают в себя разные цели и задачи. Так, для оценки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни предложено в общей сложности 20 шкал, причем лишь 12 из них являются специфичными для этой патологии, а 8 шкал применяются для характеристики симптомов различных гастроэнтерологических заболеваний (включая ГЭРБ). Из указанных 20 шкал 8 предназначены для эпидемиологических исследований, 7 — для диагностических целей и лишь 5 разработаны для оценки клинических симптомов [7]. Известная шкала ReQuest™, предложенная для оценки гастроэнтерологических симптомов, включает 67 клинических признаков, относящихся к заболеваниям различных отделов ЖКТ, выраженность которых указывается больными с использованием 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкалы и 7-балльной шкалы Likert [8]. Такая громоздкость делает неудобным широкое использование данных опросников в клинической практике.

Как показали результаты настоящего исследования, Опросник «7×7» не представляет больших сложностей для понимания больными содержащихся в нем вопросов, и его заполнение не требует от пациентов значительного времени. Конечно, этот опросник не может применяться с целью диагностики ФД и СРК, но он способен сыграть важную роль для характеристики тяжести течения этих часто встречающихся заболеваний, а также помочь в оценке эффективности назна-

чаемых при них тех или иных лекарственных препаратов. Дальнейшие исследования позволят решить вопрос о целесообразности широкого применения Опросника «7×7» в клинических условиях.

Выводы

Применение в клинической практике Опросника «7×7» позволяет адекватно оценить выраженность симптомов ФД и СРК и их динамику в процессе лечения.

Результаты оценки степени нарушения общего состояния больных с ФД и СРК при заполнении ими Опросника «7×7» хорошо коррелируют с данными, полученными при оценке показателей Шкалы общего впечатления (CGI-s; CGI-i), предложенной врачами.

Большинство пациентов и врачей дают хорошую и отличную оценку удобства работы с Опросником «7×7».

Дальнейшие исследования позволят решить вопрос о целесообразности широкого применения Опросника «7×7» в клинической практике.

Список литературы

1. Rabeneck L., Cook K.F., Wristers K., et al. SODA (Severity of Dyspepsia Assessment): A new effective outcome measure for dyspepsia-related health. J Clin Epidemiol 2001; 54(8):755-65.  
2. Hu W.H., Lam K.F., Wong Y.H., et al. The Hong Kong index of dyspepsia: A validated symptom severity questionnaire for patients with dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17:545-51.  
3. Brennan M.R. Spiegel, Ron D. Hays, Roger Bolus, et al. Development of the NIMH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. Am J Gastroenterol 2014; 109(11):1804-14.  
4. Ивашкин В.Т. Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2014; 24(2):101.

4. Ivashkin V.T. Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association, Russian Association of coloproctology on diagnosis and treatment of patients with an irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol. 2014; 24(2):101.  
5. Talley N.J., Holtmann G., Walker M.W. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. J Gastroenterol 2015; 50:6701-613.  
6. Guy W., editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.  
7. Stanghellini V., Armstrong D., Mönnikes H., Bardhan K.D. Systematic review: do we need a new gastroesophageal reflux disease questionnaire. Digestion 2007; 75:3-16.  
8. Armstrong D., Mönnikes H., Bardhan K.D., Stanghellini V. The construction of a new evaluative GERD questionnaire — methods and state of the art. Digestion 2007; 75:17-24.

Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторингирования внутрижелудочного рН

С.А. Курилович<sup>1,2</sup>, Е.А. Чекалина<sup>1</sup>, А.В. Белковец<sup>1</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательской институт терапии и профилактической медицины», Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

Dose-dependent esomeprasole antisecretory effect: results of long-term intragastric pH monitoring

S.A. Kurilovich<sup>1,2</sup>, Ye.A. Chekalina<sup>1</sup>, A.V. Belkovets<sup>1</sup>, L.V. Scherbakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Institution of Internal and Preventive Medicine» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation  
<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить антисекреторную активность первой дозы (20 или 40 мг) эзомепразола («Эманера®», «KRKA» Словения) в условиях длительного мониторингирования внутрижелудочного рН.  
**Материал и методы.** Длительное мониторирование внутрижелудочного рН выполнено 20 пациентам с кислотозависимыми заболеваниями с использованием аппарата «Гастроскан-24» («Исток-Система», г. Фрязино). В 1-е сутки пациенты не получали антисекреторные препараты, утром следующего дня они принимали эзомепразол по 20 или 40 мг за 30 мин до завтрака. Оценивали медиану рН, время с различными значениями рН, процент этого времени от суток и площади под кривой распределения рН от 1,0 до 10,0 в течение суток до и после применения эзомепразола. Соответствующие показатели сравнивали,

**Aim of investigation.** To study antisecretory activity of the first dose of esomeprazole (20 or 40 mg) (Emanera®, «KRKA», Slovenia) by long-term intragastric pH monitoring.  
**Material and methods.** Long-term intragastric pH monitoring was carried out in 20 patients with acid-related diseases by «Gastroskan-24» device («Istok-Sistema», Fryazino, Russia). In the first 24 hours patients received no antisecretory agents, in the morning of the next day — they received esomeprazole 20 or 40 mg orally 30 min. prior to the breakfast. Median pH, both time with various pH values and area under pH distribution curve, percent of this time with values from 1,0 to 10,0 per day before and after esomeprazole administration were estimated. The respective scores were compared, using Wilcoxon criterion. Differences were considered to be significant at p<0,05.

Курилович Светлана Арсентьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»; заведующая курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ. Контактная информация: kurilovich@yandex.ru; Новосибирск, 630089, ул. Бориса Богаткова, 175/1  
Kurilovich Svetlana A — MD, PhD, professor, head of the gastroenterology laboratory, Institution of Internal and Preventive Medicine; head of gastroenterology course, chair of internal diseases, hematology and transfusiology, Novosibirsk state medical university. Contact information: kurilovich@yandex.ru; Novosibirsk, 630089, Boris Bogatkov str., 175/1  
Чекалина Екатерина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»  
Белковец Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»  
Щербакова Лилия Валерьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

используя критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При приеме эзомепразола в дозе 20 мг по всем изучаемым параметрам отмечена его более высокая антисекреторная активность по сравнению с зафиксированной ранее при изучении нескольких генериков омепразола. Прием эзомепразола в дозе 40 мг приводил к более выраженному и стойкому подавлению секреции, т.е. получен дозозависимый антисекреторный ответ. Разброс индивидуальных значений был минимальным.

**Выводы.** Генерик эзомепразола Эманера® в дозе 40 мг отвечает требованиям к уровню блокады секреции и предсказуемости, предъявляемым при эрадикационной терапии, лечении тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ГЭРБ с внепищеводными проявлениями, пищеводе Баррета и желудочно-кишечных кровотечений (после парентерального этапа лечения) и может быть препаратом выбора при этих состояниях. По антисекреторной активности препарат Эманера® в дозе 20 мг имеет преимущества перед генериками омепразола, что позволяет рекомендовать использовать его при лечении функциональной диспепсии, неэрозивной рефлюксной болезни, нетяжелой ГЭРБ, для проведения поддерживающей терапии ГЭРБ, а также с целью лечения и профилактики гастропатий, обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, длительный мониторинг интрагастрального pH, эзомепразол, Эманера®.

## Введение

В лечении кислотозависимых заболеваний блокаторы секреции остаются основной группой препаратов. Подавление секреции помогает купировать боли в эпигастриальной области, изжогу, кислую отрыжку, т.е. основные клинические проявления гастрита, гастродуоденита, язвенной болезни, *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), или уменьшить их выраженность. Блокада секреции позволяет осуществлять лечение и профилактику гастроинтестинальных осложнений, связанных с приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), аспирина, антиагрегантов и антикоагулянтов, а в составе схем эрадикационной терапии — создать условия для более высокой антихеликобактерной активности антибиотиков.

При этом необходимо учитывать, что требования к уровню подавления секреции при разных состояниях различны [1]. Так, если для лечения функциональной диспепсии достаточно сохранять внутрижелудочный pH  $> 3,0$ , для получения эффекта от эрадикационной терапии, остановки желудочно-кишечного кровотечения и предотвращения его рецидива необходимо поддерживать

**Results.** At intake of esomeprazole in a dose of 20 mg higher antisecretory effect in comparison to several earlier investigated omeprazole generics by all studied parameters was found. Intake of 40 mg of esomeprazole was followed by more significant and long-lasting acid suppression, i.e. the dose-dependent antisecretory response was received. The dispersion of individual values was minimal.

**Conclusions.** Esomeprazole generic drug Emanera® in a dose of 40 mg complies requirements to the degree of secretion suppression and predictability required for eradication treatment, treatment of severe *gastroesophageal reflux disease* (GERD), GERD with extraesophageal manifestations, Barret's esophagus and gastro-intestinal bleeding (after iv treatment stage) and can be considered as a drug of choice in these states. According to its antisecretory activity Emanera 20 mg has advantages over omeprazole generics that allows to recommend it for application at functional dyspepsia, non-erosive reflux disease, mild GERD, for GERD maintenance therapy, and also for the treatment and prophylaxis of NSAID-associated gastropathies.

**Key words:** acid-related disease, long monitoring of intragastral pH, esomeprazole, Emanera®.

pH  $> 6,0$  в течение 18–24 ч в сутки на протяжении 10–14 дней. Такого уровня и длительности подавления секреции удастся добиться только при использовании *ингибиторов протонной помпы* (ИПП). Собственные данные и результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований подтверждают высокую антисекреторную активность оригинальных ИПП всех классов, их преимущества перед блокаторами гистаминовых рецепторов и пригодность для использования в разных ситуациях. Убедительны в этом плане и результаты мета-анализа 26 исследований, в которые были включены более 4000 пациентов с ГЭРБ [2].

Установлено, что пантопразол, рабепразол и эзомепразол имеют преимущества перед первым ИПП — омепразолом, как в связи с особенностями печеночного метаболизма (например, наличие внецитохромного пути окисления), так благодаря инновациям в технологии (например, изомерия). Первый изомерический ИПП (энантиомер) — эзомепразол. В отличие от омепразола, который является рацематом (в нем представлены правый и левый изомеры), эзомепразол — левый изомер омепразола, обладает улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами:

лучшей биодоступностью, замедленным клиренсом, способностью создавать более высокие концентрации в крови и секреторных каналах, быстрее вызывать и дольше поддерживать блокаду протонных помп, т.е. обеспечивать более глубокое и продолжительное подавление секреции. При этом меньшее участие в метаболизме эзомепразола полиморфного цитохрома 2C19 обеспечивает легче прогнозируемый, быстрее достигаемый и более стойкий клинический эффект как у быстрых, так и у медленных метаболизаторов. A.D. Rodrigues и T.H. Rushmore [3] установили, что соотношение AUC быстрых / AUC медленных метаболизаторов для эзомепразола составляет 2,5, в то время как для омепразола — 7,4, т.е. влияние полиморфизма CYP 2C19 в 3 раза меньше [3]. Мета-анализ эффективности использования моноизомера и ИПП-рацематов в схемах антихеликобактерной терапии (12 исследований, более 2500 пациентов) показал лучшие результаты эрадикационной терапии на основе эзомепразола по сравнению с другими ИПП: OR 1,31 (95% CI 1,05–1,63 [4].

Особенностью российского фармацевтического рынка является присутствие на нем большого количества генериков ИПП. Так, в России зарегистрировано более 40 препаратов омепразола, по 5–6 торговых наименований пантопразола и рабепразола. Собственный опыт авторов, в течение длительного времени проводивших исследования генериков омепразола, свидетельствует о неравнозначности препаратов по качеству и антисекреторной активности [5]. В таких условиях оставлять выбор препарата по Международному непатентованному наименованию за пациентом или аптекой, по нашему мнению, нерационально. Выбор врача должен основываться на объективных сведениях прежде всего о реальной антисекреторной активности ИПП, которые можно получить при длительном мониторингировании внутрижелудочного pH и в клинических трайлах, но их организация не регламентирована. По нашему мнению, при изучении антисекреторной активности блокаторов секреции преимущество имеет 48-часовое мониторингирование. Это объясняется тем, что, кроме длительности латентного периода (время от приема препарата до повышения pH), обычно оценивают продолжительность действия препарата (время поддержания pH более 4,0, 5,0, 6,0 и т.д.) и процент времени, в течение которого регистрируют соответствующие значения pH. Двухсуточное исследование позволяет провести более точную оценку, так как контролем служат показатели, полученные в 1-е сутки и в базальных условиях.

**Цель исследования** — изучить антисекреторную активность первой дозы эзомепразола («Эманера®», «KRKA», Словения), 20 или 40 мг, в условиях длительного мониторингирования внутрижелудочного pH.

## Материал и методы исследования

Длительное мониторингирование внутрижелудочного pH выполнено 20 пациентам с язвенной болезнью, неэрозивной рефлюксной болезнью, хроническим неатрофическим гастритом. В 1-е сутки исследования пациенты не получали блокаторы секреции и другие медикаменты, им разрешали только прием альгината по требованию (для купирования изжоги или боли в эпигастриальной области). На 2-е сутки за 30 мин до завтрака пациенты первой группы получали 20 мг Эманеры®, второй — 40 мг.

Исследование выполняли с использованием аппарата АГМ-24 МП («Гастроскан-24») («Исток-Система», г. Фрязино), с помощью которого в течение длительного времени (до 48 ч) проводили измерение кислотности одновременно в трех точках желудочно-кишечного тракта. Аппарат позволяет текущие результаты измерения pH выводить на дисплей регистрирующего блока непосредственно во время проведения исследования. Накопленную информацию обрабатывают на компьютере и сохраняют (как и результаты исследования) в базе данных [6]. Перед каждым исследованием прибор калибровали по стандартным буферным растворам с номиналами при 25°C «1,65», «4,01», «6,86» и «9,18».

Положение электродов в кардиальном и антральном отделах тела желудка контролировали рентгенологически. Оценивали медиану pH, время с различными значениями pH, процент этого времени от суток, площади под кривой распределения pH от 1,0 до 10,0 в течение суток до и после приема 20 или 40 мг Эманеры® и латентный период после приема препарата. Рассчитывали разность между значениями, полученными в 1-е и 2-е сутки исследования (дельта), и процент изменения показателей в зависимости от дозы препарата. Статистическая обработка результатов выполнена в программе SPSS, версия 15. Учитывая малочисленность групп и неправомерность распределения показателей, использовали непараметрические методы, в том числе для зависимых выборок — критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Исходные значения pH в группах не различались: в 1-е сутки медиана pH в теле желудка до приема 20 мг эзомепразола была 3,1 (2,02–5,87), до приема 40 мг препарата — 2,9 (2,11–4,41;  $p < 0,646$ ), в антральном отделе эти значения составляли 3,58 (1,62–6,94) и 5,42 (4,14–6,37) соответственно ( $p < 0,074$ ).

Латентный период после приема 20 мг эзомепразола оказался более длительным, чем после приема

Таблица 1

Среднее время с различными значениями рН (ч/мин) до и после приема первой дозы Эманеры® (20 мг, электрод тела желудка)

| Период исследования                         | Время с рН            |                      |                       |                      |                      |
|---------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|                                             | >3,0                  | >4,0                 | >5,0                  | >6                   | >7                   |
| 1-е сутки (без лечения)                     | 5,7±0,68<br>343±40,8  | 4,6±1,06<br>274±63,4 | 2,7 ±0,73<br>162±44,4 | 1,2±0,37<br>73±22,3  | 0,4±0,15<br>26±8,8   |
| 2-е сутки (20 мг)                           | 10,5±1,14<br>629±67,3 | 9,1±1,21<br>548±72,7 | 7,9±0,79<br>474±47,8  | 5,6±0,81<br>334±48,7 | 3,7±0,94<br>221±56,5 |
| p                                           | 0,005                 | 0,007                | 0,005                 | 0,005                | 0,008                |
| Δ времени (ч/мин) между 1-ми и 2-ми сутками | 4,8±1,15<br>286±67,8  | 4,5±1,19<br>273±71,9 | 5,2±0,79<br>312±47,5  | 4,6±0,57<br>262±34,0 | 3,2±0,93<br>195±56,0 |

Таблица 2

Средний процент времени с различными значениями рН от суток до и после приема первой дозы Эманеры® (20 мг, корпусный электрод)

| Период исследования         | Процент времени с рН |           |           |           |
|-----------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
|                             | >4,0                 | >5,0      | >6,0      | >7,0      |
| 1-е сутки (без лечения)     | 42,1±8,94            | 25,9±8,01 | 11,2±4,09 | 3,8±1,47  |
| 2-е сутки (20 мг)           | 66,3±5,59            | 56,2±4,53 | 41,8±6,01 | 26,5±7,06 |
| p                           | 0,008                | 0,007     | 0,008     | 0,008     |
| Δ процента времени от суток | 24,3±4,29            | 30,3±5,12 | 30,5±4,09 | 22,7±6,96 |

40 мг: 2,41±0,37 ч (144,5±22,46 мин) и 1,27±0,13 ч (87±7,8 мин) соответственно (p<0,005). Значения среднесуточной медианы рН в теле желудка были более высокими после приема эзомепразола в дозе 40 мг: 6,25 (5,80–7,00) и 5,02 (2,58–7,12) соответственно (p<0,017), в антральном отделе различия были менее значимы: 6,73 (6,29–7,10) и 6,4

(2,66–8,38). Прирост медианы рН в теле желудка был достоверен для обеих доз (p<0,005): 38% при приеме 20 мг Эманеры® и 46,4% — у получавших 40 мг.

Результаты двухсуточной рН-метрии в 1-е (до приема препарата) и 2-е (на фоне приема 20 мг эзомепразола) сутки представлены в табл. 1 и 2. Из них следует, что при всех значениях рН (от 3,0 до 7,0) на фоне приема 20 мг произошел достоверный и значимый прирост как времени поддержания рН (ч/мин), так и процента времени с соответствующими значениями рН.

График распределения суточных значений рН от 1,0 до 10,0 представлен на рис. 1. После приема 20 мг Эманеры® площадь под кривой составила 2496 ед/мин, а значения рН отчетливо сместились в сторону более 4,0.

Такая эффективность (время с рН>4,0) эзомепразола в дозе 20 мг и длительность антисекреторного ответа (% времени с рН>4,0) отвечает требованиям к уровню подавления секреции при функциональной диспепсии, ГЭРБ — неэрозивной, эрозивной с эзофагитом 1–2-й стадии, при проведении поддерживающей терапии, а также при профилактике и лечении гастропатий, обусловленных НПВП.

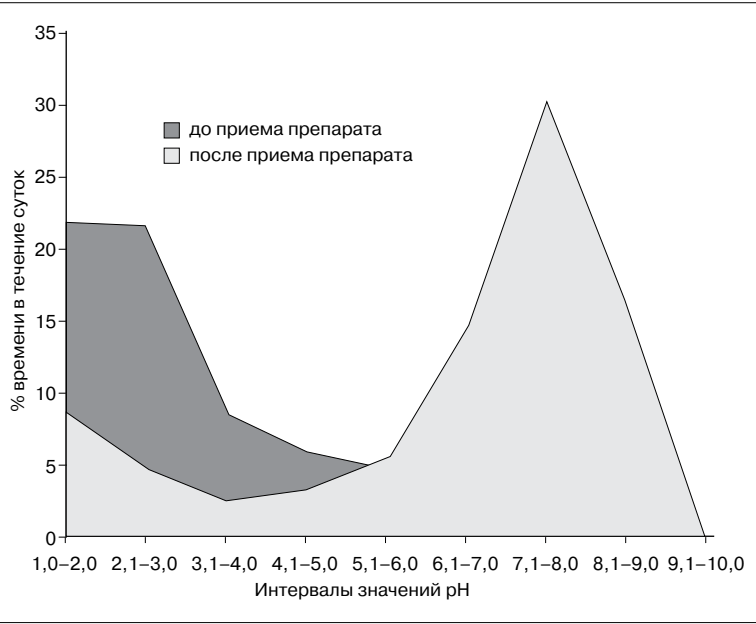


Рис. 1. Площадь под кривой суточного распределения значений рН от 1,0 до 10,0 до и после приема 20 мг Эманеры®.

Таблица 3

Сравнительная оценка антисекреторной активности первой дозы (20 мг) Эманеры® и нескольких генериков омепразола (время поддержания рН >4,0 и >5,0, в часах)

| Препарат    | Время поддержания рН |            |
|-------------|----------------------|------------|
|             | > 4,0                | > 5,0      |
| Эманера®    | 9,1 ± 1,21           | 7,9 ± 0,79 |
| Омепразол-1 | 2,6±2,44*            | 2,0±1,83*  |
| Омепразол-2 | 4,6±3,16             | 3,9±2,72   |
| Омепразол-3 | 2,5±2,62*            | 2,0±2,08*  |
| Омепразол-4 | 4,7±3,17             | 3,9±2,61   |
| Омепразол-5 | 6,4±2,90             | 5,3±2,60   |

Примечание. 1–5 — генерики омепразола разных производителей.  
\* Достоверность различий с показателями, полученными при использовании Эманеры® (p<0,05).

При сравнении времени поддержания рН >4,0 и >5,0 выявлена значительно более высокая (по средним показателям) антисекреторная активность Эманеры® в дозе 20 мг по сравнению с активностью пяти изученных нами ранее [7] с помощью 24-часовой рН-метрии генериков омепразола разных производителей, но в той же дозе 20 мг (табл. 3).

Обращает на себя внимание плотность результатов, полученных при применении эзомепразола (небольшая ошибка средней), в отличие от всех представленных генериков омепразола, при использовании которых разброс индивидуальных значений был очень высок (в некоторых случаях ошибка средней равнялась средней величине). Это, с одной стороны, не позволило достичь статистической достоверности различий при небольшом числе наблюдений, а с другой — свидетельствовало о плохом индивидуальном прогнозировании антисекреторного ответа генериков омепразола, что немаловажно при лечении кислотозависимых заболеваний в плане как комплаентности, так и клинической эффективности. Кроме того, в группе изученных генериков омепразола нередко отмечалась «резистентность» к первой дозе (полное отсутствие антисекреторного ответа на первую дозу), которая, скорее всего, была связана с плохим качеством препарата, а не с особенностями фармакокинетики омепразола. Случаев «резистентности» при изучении эзомепразола не выявлено.

Необходимо отметить, что результаты проведенной нами сравнительной оценки антисекреторной активности эзомепразола и генериков омепразола сопоставимы с данными, полученными ранее при сравнении оригинального эзомепразола и омепразола. Так, в рандомизированном перекрестном исследовании у 12 здоровых добровольцев площадь под кривой зависимости «концентрация — время» (AUC) на 5-й день приема эзомепразола в дозе 20 мг оказалась на 70% больше, чем зафиксированная в тех же условиях после приема 20 мг

омепразола, что объяснялось более медленным клиренсом S-изомера омепразола [8].

Зависимость антисекреторной активности оригинального эзомепразола от его дозы установлена давно. Так, при изучении средних значений ингибирования желудочной секреции, стимулированной пентагастрином, у здоровых добровольцев при приеме эзомепразола в разных дозах (5–10–20 мг) и омепразола в дозе 20 мг отмечено, что в 1-й день приема эзомепразола в дозе 10 мг ингибирование секреции увеличилось на 29%, 20 мг — на 46%, к 5-му дню — до 62 и 90% соответственно [9].

В двойном слепом перекрестном исследовании с участием пациентов с симптомами ГЭРБ, показано, что на 5-й день приема эзомепразола в дозе 40 мг среднесуточное значение рН было 4,9, 20 мг — 4,1 (p<0,01), а при приеме 20 мг омепразола — 3,6 (p<0,001 vs 40 мг эзомепразола) [10]. Учитывая это, мы сочли интересным и необходимым провести аналогичное сравнение в отношении генерического препарата эзомепразола, тем более что эрадикация оказывается эффективной (даже независимо от резистентности *H. pylori* к антибиотикам), если время с внутрижелудочным рН<4,0 менее 10% в течение суток, а среднесуточный рН более 6,0 [11].

Сравнение антисекреторной активности Эманеры® в разных дозах (20 и 40 мг) подтвердило дозозависимый эффект как в абсолютных значениях времени поддержания разных значений рН, так и в процентах этого времени от суток. Увеличение дозы эзомепразола в 2 раза привело к существенному достоверному повышению антисекреторной активности, практически удвоению времени поддержания рН выше 4,0, 5,0 и 6,0 (табл. 4, рис. 2).

Результаты сравнения процента времени поддержания рН >4,0 также свидетельствуют о преимуществах приема препарата в дозе 40 мг. Прирост времени при тех же значениях рН составил 25–35%, однако статистическая достоверность

Таблица 4

Сравнительная оценка антисекреторной активности эзомепразола в разных дозах (время поддержания соответствующих значений рН, в часах)

| Значение рН | Время поддержания рН (2-е сутки) |            |                    |        |
|-------------|----------------------------------|------------|--------------------|--------|
|             | 20 мг                            | 40 мг      | Прирост времени, ч | р      |
| >4,0        | 9,1±1,21                         | 18,5 ±1,58 | 9,4                | <0,007 |
| >5,0        | 7,9±0,79                         | 16,7±1,81  | 8,8                | <0,009 |
| >6,0        | 5,6 ±0,81                        | 13,1±1,89  | 7,5                | <0,017 |
| >7,0        | 3,7±0,94                         | 7,8±2,00   | 4,1                | <0,203 |

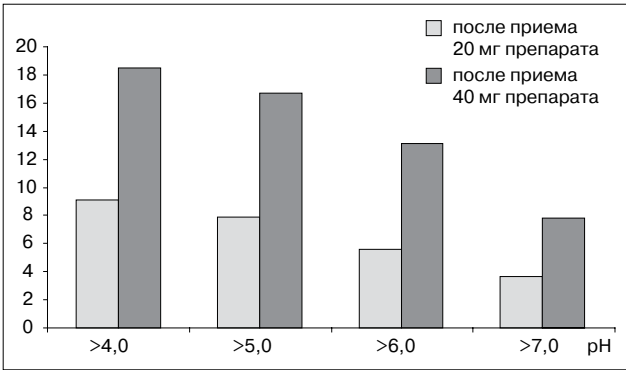


Рис. 2. Время (в часах) поддержания разных значений рН после приема эзомепразола в разных дозах (20 и 40 мг). Различия между показателями, зарегистрированными после приема эзомепразола в дозах 20 и 40 мг достоверны при значениях рН>4,0, рН >5,0 и рН >6,0 (р<0,007; р<0,009 и р<0,017 соответственно).

различий оказалась невысокой — достигала уровня тенденции, по-видимому, в связи с небольшим числом наблюдений (табл. 5, рис. 3).

Различия между показателями, зарегистрированными после приема препарата в дозах 20 и 40 мг, при значениях рН>4,0, рН>5,0 и рН>6,0 (р<0,074; р<0,074 и р<0,093 соответственно) достигают уровня тенденции.

Более высокую антисекреторную активность эзомепразола в дозе 40 мг по сравнению с активностью одного из генериков омепразола в той же дозе демонстрирует рис. 4: среднее время поддержания рН >4,0 оказалось почти в 2 раза больше (18,5 и 9,7 ч соответственно).

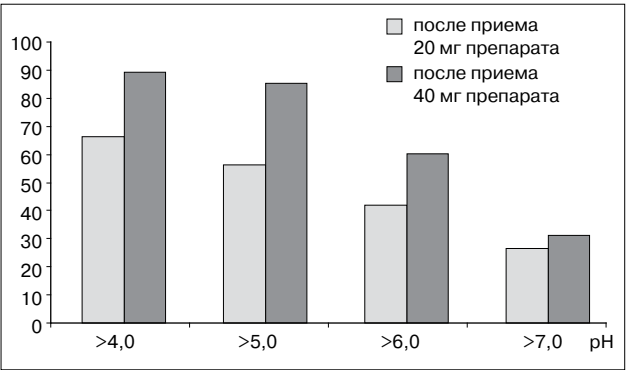


Рис. 3. Процент времени с разными значениями рН от суток после приема эзомепразола в дозах 20 и 40 мг.

Сравнение средних площадей под кривыми суточного распределения значений рН от 1,0 до 10,0 также наглядно демонстрирует дозозависимость антисекреторной активности Эманеры® (см. рис. 1; рис. 5). Площадь под кривой после приема Эманеры® в дозе 40 мг в 2,7 раза больше, чем после приема в дозе 20 мг.

При использовании эзомепразола в дозе 40 мг, так же как и в дозе 20 мг, индивидуальный разброс значений был небольшим, что позволило продемонстрировать достоверность различий при небольшом числе наблюдений. Высокая надежность антисекреторной активности Эманеры® обеспечивается качеством препарата, защищенностью действующего вещества в таблетках и высокой биодоступностью. Кроме того, при изучении биоэквивалентности площади под кривыми концентраций в плазме Эманеры® и оригинального препарата

Таблица 5

Процент времени с разными значениями рН от суток после приема эзомепразола в дозах 20 и 40 мг

| Значение рН | Процент времени (2-е сутки) |       | Прирост процента времени | р     |
|-------------|-----------------------------|-------|--------------------------|-------|
|             | 20 мг                       | 40 мг |                          |       |
| >4,0        | 66,3                        | 89,2  | 25,6                     | 0,074 |
| >5,0        | 56,2                        | 85,2  | 34,1                     | 0,074 |
| >6,0        | 41,8                        | 60,1  | 30,5                     | 0,093 |
| >7,0        | 26,5                        | 31,3  | 15,4                     | 0,721 |

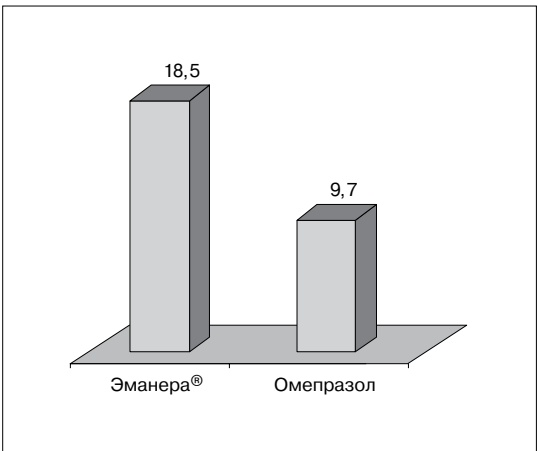


Рис. 4. Время поддержания рН>4,0 после приема 40 мг эзомепразола и 40 мг омепразола.

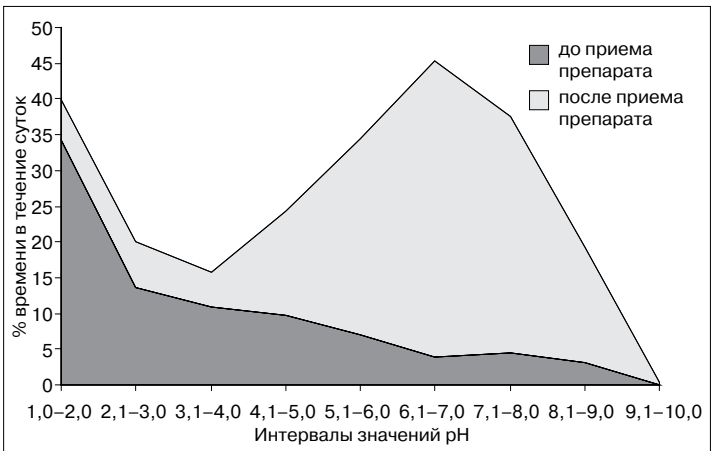


Рис. 5. Площади под кривыми суточного распределения значений рН от 1,0 до 10,0 до и после приема эзомепразола в дозе 40 мг.

различий не выявлено [12]. Рецепт эзомепразола компании «КРКА», выпускаемого в капсулах, биоэквивалентна рецептуре референтных таблеток оригинального эзомепразола.

Таким образом, по всем изученным параметрам Эманера® в дозе 40 мг отвечает требованиям к антисекреторной активности, предъявляемым к ИПП при использовании их в эрадикационной терапии, лечении ГЭРБ с тяжелым эзофагитом и внепищеводными проявлениями.

Результаты проведенного нами исследования по изучению дозозависимых эффектов генерика эзомепразола Эманеры® и выводы, обосновывающие целесообразность его клинического использования, сопоставимы с данными, полученными ранее при изучении оригинального эзомепразола. Так, установлено, что эзомепразол в дозе 40 мг лучше контролирует интрагастральную кислотность в сравнении омепразолом (20 мг), лансопразолом (30 мг), пантопразолом (40 мг) и рабепразолом (20 мг) [14]. К тому же, как и в проведенных нами исследованиях, индивидуальная вариабельность антисекреторной активности эзомепразола оказалась в 2 раза меньше, чем у омепразола [8]. В более поздних исследованиях эти преимущества препарата были подтверждены [15, 16].

Выводы

Длительное (48-часовое) мониторирование внутрижелудочного рН у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями показало, что антисекретор-

ная активность генерика эзомепразола Эманеры® уже в первой дозе 20 мг обеспечивает уровень блокады секреции, приемлемый для лечения этих заболеваний.

Антисекреторный эффект препарата зависит от дозы: в дозе 40 мг он обеспечивает более длительную и надежную блокаду секреции, необходимую в том числе при эрадикационной терапии, лечении тяжелого эзофагита, ГЭРБ с внепищеводными проявлениями, пищеводе Баррета и желудочно-кишечных кровотечениях после парентерального этапа лечения.

Антисекреторный эффект эзомепразола в дозе как 20 мг, так и 40 мг имеет очень небольшой межиндивидуальный разброс, т.е. легко прогнозируется, что определяется не только особенностями фармакокинетики препарата, но и его качеством, в том числе защищенностью действующего вещества.

Уровень блокады желудочной секреции первой дозой Эманеры® (20 и 40 мг) достоверно выше, чем при использовании генериков омепразола в тех же дозах.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины 25.01.2015 (протокол № 1). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Список литературы

1. Маев И.В. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечащий врач 2003; 5:4-8.  
1. Maev I.V. Modern approaches to treatment of ulcer disease. Lechaschy vrach, 2003; 5:4-8.  
2. Moayyedi P., Talley N. Gastroesophageal reflux disease. Lancet 2006; 367:2086-100.  
3. Rodrigues A.D., Rushmore T.H. Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: In vitro studies and clinical consequences. Curr Drug Metab 2002; 3:289-309.

4. *Исаков В.А., Ганская Ж.Ю.* Метаанализ эффективности использования моноизомера и ИПП-рацематов в схемах антихеликобактерной терапии. Клин гастроэнтерол гепатол. Русское издание 2008; 6:463-8.

4. *Isakov V.A., Ganskaya J. Yu.* Metaanalysis of effectivity monoisimer and IPP- ratsemates using in antihelicobacter therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. Russian edition, 2008; 6:463-8.

5. *Решетников О.В., Курилович С.А., Шлыкова Л.Г.* Почему необходимо суточное мониторирование pH? Консилиум 1999; 4(7):37-40.

5. *Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Shlykova L.G.* Why long-time PH-monitoring is need? Consilium 1999; 4(7):37-40.

6. *Трифонов М.М.* Внутрижелудочная pH-метрия: клинические методики и приборы. Здравоохранение и медтехника 2003; 4:40-1.

6. *Trifonov M.M.* Intragastric pH-monitoring: clinical methods and equipments // Zdravookhranenie and medtehnika 2003; 4:40-1.

7. *Курилович С.А., Решетников О.В., Шлыкова Л.Г.* и др. Суточное мониторирование pH: место в практической и научной гастроэнтерологии // Сиб. журн гастроэнтерол гепатол 1998; 1(7):313-4.

7. *Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Shlykova L.G.* Long-time pH-monitoring: the place in scientific and practishional gastroenterology. Siberian J Gastroenterol Hepatol 1998; 1(7):313-4.

8. *Andersson T., Rohss K., Hassan-Alin M.* Pharmacokinetics (PK) and dose-response relationship of Esomeprazole Gastroenterology 2000; 118(4)Suppl:1210.

9. *Andersson T., Bredberg E., Hassan-Alin M.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(10):1563-9.

10. *Lind T., Rydberg L., Kyleback A.* et al. Esomeprazole improved acid control vs omeprazole in patient with symptoms of gastrooesophageal reflux disease Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(7):861-7.

11. *Sugimoto M.* et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to H. pylori eradication by triple therapy. Helicobacter 2007; 12(4):317-23.

12. *Röhss K., Lind T., Wilder-Smith C.* Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with GOR symptoms. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(8):531-9.

13. Bioequivalence study report summary of randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of two esomeprazole 40 mg gastro-resistant dosage forms in healthy volunteers. Data on file, KRKA, d.d., 2015.

14. *Курилович С.А., Чекалина Е.А, Белковец А.В., Щербакова Л.В.* Антисекреторная активность эзомепразола (Эманеры) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Врач 2015; 8:35-40.

14. *Kurilovich S., Chekalina E., Belkovets A., Shcherbakova L.* Antisecretory activity of esomeprazole (Emanera) in patient with acid related diseases. Vrach 2015; 8:35-40.

15. *Shi S., Klotz U.* Proton pump inhibitors an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:935-51.

16. *Shin J.M., Sachs G.* Pharmacology of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10:528-34.

# Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы

М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, М.С. Жаркова, Т.П. Некрасова, Г.И. Аюшева, Р.В. Масленников

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

## Rare forms of nonalcoholic fatty liver disease: hereditary lysosomal acid lipase deficiency

M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin, M.S. Zharkova, T.P. Nekrasova, G.I. Ayusheva, R.V. Maslennikov

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, The Russian Federation

**Цель обзора.** Ознакомить практикующих врачей с редко диагностируемым заболеванием — наследственным дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), которое может протекать под «маской» такого распространенного заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

**Основные положения.** ДЛКЛ может манифестировать в двух формах: в виде скоротечной смертоносной болезни Вольмана и медленно прогрессирующей болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХС). Данный обзор посвящен более клинически значимой для терапевтов и гастроэнтерологов форме ДЛКЛ — БНЭХС которую часто ошибочно принимают за НАЖБП, однако эти заболевания имеют различные этиологию, патогенез, патоморфологию, особенности клинического течения. В обзоре приведены критерии клинического и патоморфологического дифференциального диагноза ДЛКЛ и НАЖБП, описаны современные мето-

**Aim of review.** To acquaint general practitioners with a rarely diagnosed disease — the hereditary *deficiency of lysosomal acid lipase* (DLAL) which can develop under the «mask» non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Summary.** There are two forms of DLAL clinical manifestations: as fulminant lethal Wolman disease and slowly progressing *cholesterol ethers storage disease* (CESD). This overview is devoted to more clinically relevant form of DLAL, significant for physicians and gastroenterologists — CESD which is often mistaken for NAFLD, however these diseases have different etiology, pathogenesis, pathomorphology and clinical course. Criteria of the clinical and pathomorphological differential diagnosis of DLAL and NAFLD are presented in the review, modern methods DLAL diagnosis confirmation and treatment perspectives are presented.

**Conclusion.** Early detection of DLAL patients and adequate treatment can prevent development of the

**Ивашкин Владимир Трофимович** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Zharkova Maria S.** — MD, assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

**Аюшева Гиляна Игоревна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

**Масленников Роман Вячеславович** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

ды подтверждения диагноза ДЛКЛ и перспективы его терапии.

**Заключение.** Своевременное выявление больных с ДЛКЛ и адекватная терапия могут предотвратить развитие ассоциированного с этим заболеванием цирроза печени, а также сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, наследственный дефицит лизосомной кислой липазы.

## Введение

*Неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) — широко распространенное заболевание: в экономически развитых странах ее выявляют приблизительно у 10% населения [1]. Недавно в РФ завершилось масштабное эпидемиологическое исследование CHREG II, согласно результатам которого распространенность НАЖБП среди взрослого населения страны составляет 33%.

Как правило, диагноз НАЖБП устанавливают при наличии гепатомегалии у лиц с избыточной массой тела, если не удалось установить иную причину поражения печени (отрицательные результаты обследования на маркеры вирусных гепатитов, отсутствие нарушений в обмене меди и железа, нет аутоантител, характерных для аутоиммунного поражения печени, отрицание употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах и др.). В пользу стеатоза печени свидетельствуют определенные данные ультразвукового исследования (усиление эхогенности печени) и компьютерной томографии (снижение рентгенологической плотности печени). Окончательно диагноз НАЖБП подтверждают результаты биопсии печени, которую в практическом здравоохранении выполняют довольно редко.

Обычно у больных с НАЖБП наблюдаются ожирение и *сахарный диабет* (СД) 2-го типа. Однако клинический «портрет» части пациентов совсем иной: у них нет ни ожирения, ни СД, а первые признаки заболевания появляются в раннем возрасте. Что же лежит в основе патологических изменений? В данной статье описано редко диагностируемое заболевание — наследственный *дефицит лизосомной кислой липазы* (ДЛКЛ), природа которого принципиально отличается от таковой НАЖБП. В настоящее время интенсивно разрабатывают методы лечения больных с ДЛКЛ, у которых в отличие от больных с НАЖБП диета и борьба с ожирением не приводят к улучшению состояния печени, болезнь неуклонно прогрессирует, вплоть до летального исхода. Практикующие врачи должны помнить о данной патологии, вовремя ее заподозрить, включить в дифференциальный диагноз и объективно подтвердить ее наличие. Не исключено, что части больных с криптогенным поражением пече-

liver cirrhosis associated to this disease, as well as cardio-vascular complications.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, hereditary deficiency of lysosomal acid lipase.

ни удастся поставить более определенный и, при своевременном проведении терапии, прогностически более благоприятный диагноз.

## Этиология

Фермент *лизосомная кислая липаза* (ЛКЛ; EC3.1.13) [3–5, 49] кодируется геном LIPA. Вследствие мутации в этом гене активность ЛКЛ в клетке снижается, что приводит к накоплению гидролизуемых ею в норме *эфиров холестерина* (ЭХС) и в меньшей степени *триглицеридов* (ТГ) внутри клеток, преимущественно гепатоцитов, продуцирующих стероиды клеток надпочечников, клеток слизистой оболочки кишечника и клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Набор данных тканей не случаен: именно на поверхности их клеток отмечается максимальная плотность рецепторов к *липопротеидам низкой плотности* (ЛПНП), извлекающих их из кровотока [3–7]. Известно, что большая часть ХС в ЛПНП пребывает в виде эфиров. После взаимодействия с рецептором ЛПНП поглощаются клеткой и оказываются внутри эндосомы, с которой затем сливаются лизосомы, содержащие гидролитические ферменты. ЛКЛ — единственный фермент лизосом, гидролизующий ЭХС. При недостаточной активности ЛКЛ ЭХС не могут гидролизиться в лизосомах и откладываются в них. Данный фермент внутри лизосом также осуществляет гидролиз ТГ, но их содержание в ЛПНП практически в 10 раз меньше, чем ЭХС, поэтому при ДЛКЛ преобладают отложения ЭХС, а не ТГ, как при стеатозе другого генеза.

Клинически ДЛКЛ может протекать в двух формах: в виде болезни Вольмана (MIM 278000) у детей до года и *болезни накопления эфиров холестерина* (БНЭХС) в более старших возрастных группах. Эти заболевания впервые описаны в 1956 г. [2, 9] и 1963 г. [10] соответственно.

Болезнь Вольмана — редко наблюдающееся заболевание, при котором активность ЛКЛ составляет менее 1% от нормы, что обычно приводит к манифестации в возрасте 2–4 мес в виде гепатомегалии, желтухи, рвоты, диареи, прогрессирующей анемии, субфебрилитета, задержки физического и психомоторного развития, гипер-

рефлексии. У больных развивается истощение, и большинство из них умирает, не прожив и года. У половины больных выявляют кальцификацию надпочечников [3, 4, 11, 12]. Пренатально заболевание может быть заподозрено при обнаружении у плода асцита.

При БНЭХС активность ЛКЛ составляет 1–12%, поэтому накопление ЭХС в организме происходит постепенно, как и формирование клинической картины, в связи с чем заболевание обычно диагностируют у детей более старшего возраста и взрослых. Однако ретроспективно можно установить, что у большинства больных увеличение печени и/или активности АсАТ либо АлАТ обнаруживают еще в дошкольном возрасте.

В Европе самой распространенной мутацией является мутация E8SJM (894G>A) [13,14] — нарушение присоединения экзона 8 к экзону 7 в процессе созревания мРНК гена LIPA (E8SJM — Exon 8 Splice-Junction Mutation — мутация соединения экзона 8 при сплайсинге). В позиции 894 кодирующей части гена LIPA гуанин заменяется на аденин (894G>A), в результате чего нарушается присоединение экзона 8, в начале которого и происходит данная мутация, к экзону 7: мРНК ЛКЛ созревает неправильно. Напомним, что гены человека состоят из экзонов и интронов. РНК-полимераза по матрице ДНК создает мРНК, из которой в процессе созревания (сплайсинга) вырезаются интроны и остаются только экзоны. Именно на основе созревшей мРНК, состоящей из экзонов, образуются белки организма. Если нарушить процесс сшивания экзонов, белок—продукт гена чаще всего будет мало- или нефункциональным, что и происходит при ДЛКЛ (БНЭХС). При данной мутации часть мРНК все же созревает правильно, что определяет наличие остаточной активности ЛКЛ в лизосомах клеток организма.

У человека все гены имеют минимум в двух копиях (аллелях), и, если дефектен только один аллель гена LIPA (у гетерозигот), второй аллель, который остается нормальным, продолжает образовывать ЛКЛ, общая активность которой составляет не менее 50% от ее активности у людей с нормальными вариантами гена LIPA. Поскольку такой активности достаточно для протекания биохимических реакций, гетерозиготы обычно клинически здоровы, а ДЛКЛ (БНЭХС) развивается только у лиц, у которых дефектны оба аллеля (гомозиготы), т.е. наследование происходит рецессивно. Ген LIPA расположен в хромосоме 10, т.е. в аутосоме, и этим объясняется аутосомно-рецессивный тип наследования ДЛКЛ (БНЭХС).

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволяют не только определить, является ли аллель данного гена у обследуемого нормальным или патологическим, но и установить конкретную мутацию. Поскольку описано более 40 мутаций гена LIPA, из которых широ-

ко распространена лишь одна, у больных часто выявляют два разных патологических аллеля. Такое состояние называют смешанной гетерозиготой, или компаунт-гетерозиготой. Этот термин не должен вводить в заблуждение: больные являются гомозиготами по патологическому гену, но каждый из двух патологических аллелей у них представлен в одном экземпляре, т.е. находится в гетерозиготном состоянии.

## Патогенез

Синтезированные в гепатоцитах ЭХС гидролизуются с недостаточной скоростью, что приводит к далеко идущим последствиям.

Во-первых, в клетках откладываются ЭХС, что патоморфологически выглядит как мелкокапельная жировая дистрофия и в последующем сопровождается повреждением клеток печени с повышением активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови, развитием фиброза и цирроза печени. Вследствие накопления ЭХС в гепатоцитах и клетках Купфера они увеличиваются, что приводит к увеличению размеров печени.

Во-вторых, в цитозоле гепатоцитов уменьшается концентрация свободного ХС, что, по принципу обратной связи, приводит к активации системы SREBP (Sterol Regulatory Element-Binding Protein — белок, связывающийся с участком ДНК, регулируемым стероидами) [8, 51]. Данная система отвечает за поддержание постоянного уровня ХС в цитозоле гепатоцитов, и, если этот уровень снижается, от SREBP отделяется N-концевой фрагмент, который, переправившись в ядро клетки, увеличивает образование продуктов ключевых генов обмена ХС: 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), рецептора ЛПНП и др. Повышение активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к увеличению образования эндогенного ХС.

Поскольку обычно низкий уровень ХС в цитозоле гепатоцитов свидетельствует о его низком содержании во всем организме, для увеличения доставки данного липида к тканям увеличивается образование основного белка *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП) — *аполипопротеида В* (апоВ), что приводит к усилению выделения печенью данных липопротеидов. ЛПОНП, теряя ТГ, в кровотоке превращаются в ЛПНП. Эти изменения соответствуют фенотипу IIb дислипидемии (в крови повышена концентрация ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП), который характеризуется высокой атерогенностью: у больных в раннем возрасте часто развиваются *ишемическая болезнь сердца* (ИБС), инфаркт миокарда, аневризма аорты, *острое нарушение мозгового кровообращения* (ОНМК).

Важным патогенетическим механизмом служит также повышение активности гена рецепто-

ра ЛПНП, приводящее к увеличению количества этих рецепторов на поверхности гепатоцитов, захвату еще большего количества ЭХС из ЛПНП и усилению отложения данных эфиров в лизосомах: так замыкается порочный круг.

Система SREBP не является единственной системой, обеспечивающей внутриклеточный гомеостаз: еще есть система ABCA1 — LXR [50, 52], в которую входят белок ABCA1 (ATP-Binding Cassette transporter A1 — АТФ-зависимый кассетный транспортер A1), известный также под названием CERP (Cholesterol Efflux Regulatory Protein — белок, регулирующий выведение ХС из клетки), и белок LXR (Liver X Receptor — печеночный ядерный рецептор X). В клетках часть свободного ХС окисляется до оксистерина, который связывается с LXR. Активированная таким образом молекула LXR стимулирует образование продуктов генов, отвечающих за выделение ХС из клетки, в том числе ABCA1, переносящего ХС через клеточную мембрану в *липопротеиды высокой плотности* (ЛПВП), используя входящий в состав этих липопротеидов апоA1 в качестве посредника. При ДЛКЛ снижение уровня свободного ХС в цитозоле клеток печени и других органов приводит к снижению образования оксистерина и, следовательно, уменьшению активирующего влияния LXR на синтез ABCA1. Клетки печени и других органов уменьшают выделение ХС в ЛПВП, что приводит к снижению уровня ХС этих липопротеидов в сыворотке крови и усилению атерогенеза.

Таким образом, снижение концентрации свободного ХС в цитозоле гепатоцитов обуславливает активацию системы SREBP, что проявляется развитием дислипидемии типа IIb, и депрессию системы ABCA1 — LXR, приводящую к снижению уровня ХС ЛПВП. Все это ускоряет развитие атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний, перечисленных выше.

Отложение ЭХС в клетках слизистой оболочки кишечника приводит к развитию синдрома мальабсорбции, который проявляется диареей, стеатореей, избыточным ростом бактерий, метеоризмом, отставанием в физическом развитии. Накопление ЭХС в макрофагах селезенки сопровождается развитием спленомегалии.

### Эпидемиология

Поскольку ДЛКЛ (БНЭХС) не имеет патномоничных симптомов и большинство врачей не осведомлено о его существовании, установить истинную распространенность заболевания пока сложно.

В ФРГ проведено обследование клинически здоровых лиц на наличие мутации E8SJМ: эта мутация в гетерозиготном состоянии выявлена у 1 из 200 обследованных. Если учесть, что

она ответственна за развитие БНЭХС у половины больных, то число гетерозиготных носителей мутантных генов LIPA составляет 1:100, а больных с БНЭХС — 1: 40000 населения [15, 16].

Установлено, что в целом по Европейскому союзу распространенность мутантного аллеля E8SJМ в 2 раза меньше (один больной с БНЭХС на 160000 человек), чем в ФРГ, среди представителей европеоидной расы в США — в 1,5 раза меньше (один больной с БНЭХС на 90000 человек), среди азиатов — в 5 раз меньше (один больной с БНЭХС на 1 млн человек). Примечательно, что данный аллель не был выявлен ни у одного афроамериканца [38–39]. Если экстраполировать эту статистику (один больной с БНЭХС на 160000 человек) на Москву и РФ, то получается, что в Москве около 70 таких больных, а в РФ — 800.

К 2013 г. в мировой литературе описано только 135 случаев развития БНЭХС [17]. Столь разительное отличие этого показателя от расчетного (только в экономически развитых странах Европы и Америки должно быть не менее 5000 больных) свидетельствует о том, насколько редко диагностируют это заболевание: менее чем в 2% случаев.

### Клиническая картина

Медиана появления первых симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и в возрасте 68 лет [17], однако установить правильный диагноз большинству пациентов удается лишь к 20 годам.

Практически у всех больных наблюдается гепатомегалия, обусловленная отложением ЭХС в гепатоцитах и клетках Купфера. У единственного больного с БНЭХС, у которого она отсутствовала, зафиксировано увеличение активности АЛТ и АсАТ в крови. У 74% больных была выявлена спленомегалия, также развившаяся вследствие отложения ЭХС в макрофагах селезенки [17].

Среди отклонений в биохимическом анализе крови обращают на себя внимание гиперхолестеринемия, выявляемая у 81% больных с БНЭХС, и увеличение концентрации ХС ЛПНП, наблюдающееся почти у всех больных [17], причем гиперхолестеринемия регистрируется на фоне терапии статинами у четверти больных, а повышение уровня ХС ЛПНП — у половины. У многих больных снижен уровень ХС ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ.

Увеличение активности АсАТ и АЛТ наблюдается практически у всех больных и часто служит одним из первых проявлений заболевания, причем активность этих ферментов в крови варьирует в широком диапазоне, превышая у некоторых больных верхнюю границу нормы в 100 раз [17].

У части больных из-за вовлечения в патологический процесс кишечника также наблюдают диарею, боли в животе, стеаторею. При развитии цирроза печени у больных выявляют желтуху, асцит, варикозное расширение вен пищевода и другие осложнения этого заболевания [17]. Получены сообщения о 2 случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне БНЭХС [18, 19].

Кальцификация надпочечников, обнаруживаемая у половины пациентов с болезнью Вольмана, описана лишь у 5% больных с БНЭХС [17].

Вследствие раннего развития атеросклероза у больных часто наблюдаются ИБС, аневризма аорты и ОНМК в раннем возрасте.

Влияет ли гетерозиготное носительство патологического аллеля гена LIPA на липидный спектр и сердечно-сосудистый риск? Пока данные об этом противоречивы. В одном исследовании [40] было показано, что у носителей этого аллеля чаще отмечается дислипидемия и увеличен сердечно-сосудистый риск, в другом [41] авторам не удалось установить существование такой связи.

### Патоморфология

Макроскопически печень у пациентов с ДЛКЛ имеет характерный желто-оранжевый цвет.

Световая микроскопия позволяет выявить диффузный мелкокапельный стеатоз гепатоцитов без выраженных различий между функциональными зонами печеночного ацинуса (рис. 1). В синусоидах и портальных трактах наблюдается большое количество макрофагов, перегруженных липидами [5]. Для НАЖБП более характерен крупнокапельный стеатоз печени, преобладающий в 3-й зоне ацинуса (рис. 2), что может быть объяснено доминированием синтеза ТГ в гепатоцитах непосредственно в этом регионе [1].

При ДЛКЛ ЭХС накапливаются в лизосомах, где наблюдается дефицит гидролизующего их фермента, в результате чего формируется картина мелкокапельного стеатоза. Поскольку разрушение ЭХС происходит во всех гепатоцитах, различия в развитии стеатоза между зонами ацинуса обычно отсутствуют.

Мелкокапельный стеатоз печени наблюдается и при синдроме Рейе, но генез его в этом случае другой: в митохондриях нарушается окисление жирных кислот и они накапливаются в них. Диагноз синдрома Рейе обычно устанавливают на основе данных анамнеза (применение аспирина при лечении детей с вирусной инфекцией). Другие митохондриальные болезни (идиосинкразия к вальпроатам, наследственный дефицит ферментов окисления жирных кислот, побочное действие антиретровирусных препаратов) патоморфологически обычно также представлены мелкокапельным стеатозом [20–26].



Рис. 1. Мелкокапельный стеатоз печени при ДЛКЛ. В гепатоцитах отмечается наличие нескольких липидных капель в виде округлых просветлений. Поражение равномерное (наблюдение отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»).

Гистологические препараты предоставлены доцентом кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова Т.П. Некрасовой.

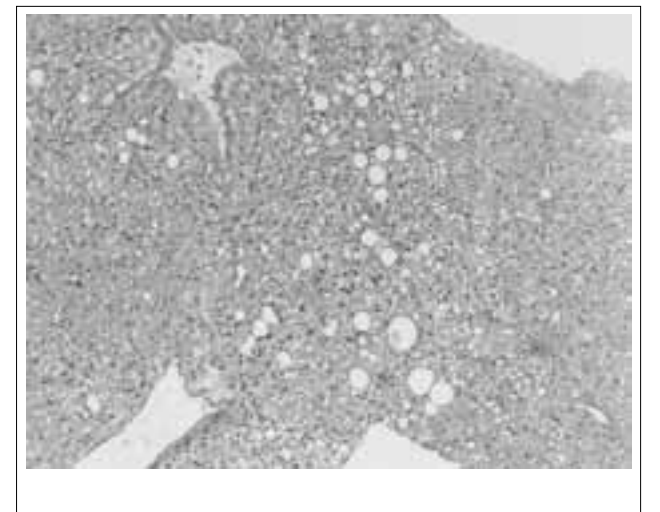


Рис. 2. Крупнокапельный стеатоз печени при НАЖБП. В большинстве гепатоцитов наблюдается одна крупная липидная капля в виде округлого просветления (наблюдение отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»).

Гистологические препараты предоставлены доцентом кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова Т.П. Некрасовой.

Для точной патоморфологической дифференциальной диагностики ДЛКЛ и других болезней, сопровождающихся мелкокапельным стеатозом печени, предложены специальные иммуногистохимические окраски на белки лизосом, например на LIMP2 (Lysosomal-associated membrane protein 2 — мембранный белок лизосом 2, синоним — CD107b) и катепсин D. Первый белок свя-

Таблица 1

Патоморфологическая дифференциальная диагностика НАЖБП, ДЛКЛ (БНЭХС) и митохондриальных болезней печени

| Признак                                   | НАЖБП                           | ДЛКЛ (БНЭХС)                 |                                 | Митохондриальные болезни |
|-------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Стеатоз печени                            | Обычно крупнокапельный          | Мелкокапельный               |                                 |                          |
| Окраска на LIMP2 (CD107b) /катеписин D    | Лизосомная система не расширена | Лизосомная система расширена | Лизосомная система не расширена |                          |
| Наличие кристаллов ЭХС                    | —                               | +                            | —                               |                          |
| Дифференциация поражений по зонам ацинуса | Обычно есть                     | Нет                          | Возможна                        |                          |
| Стеатоз клеток Купфера                    | Нет                             | Есть                         | Нет                             |                          |

зан с мембраной лизосом, второй находится в их полости. При ДЛКЛ наблюдается расширение лизосомной системы, так как видимые в световой микроскоп капли жира по сути своей являются увеличенными лизосомами. При НАБЖП и митохондриальной патологии лизосомная система практически не участвует в развитии заболевания, поэтому расширения ее не происходит.

Еще одно отличие связано с тем, что при НАЖБП и митохондриальной патологии происходит отложение в основном ТГ, которые при комнатной температуре представлены в виде капель. При ДЛКЛ откладываются в основном ЭХС, которые при комнатной температуре могут образовывать характерные кристаллы. Данный признак патогномоничен для ДЛКЛ: он был выявлен у 58% больных. Эти кристаллы можно определить по их характерному двойному лучепреломлению в поляризованном свете, если препарат был фиксирован посредством замораживания. При стандартной подготовке биопсийного материала липиды, в том числе ЭХС, извлекают спиртом, поэтому вместо них остается пустое место характерной формы, но выявляемость кристаллов при этом меньше. В связи с этим при подозрении на НАЖБП необходимо проводить фиксацию части биоптата путем замораживания и исследовать в поляризованном свете.

У 50% больных с ДЛКЛ был выявлен синусоидальный, портальный или септальный фиброз печени без развития впоследствии цирроза, у 29% развивался цирроз, причем у 15% при серийной биопсии удалось наблюдать переход фиброза в цирроз.

Критерии дифференциальной патоморфологической диагностики НАЖБП, ДЛКЛ (БНЭХС) и митохондриальных болезней представлены в табл. 1.

Согласно результатам наблюдений, в биоптате костного мозга при ДЛКЛ можно обнаружить «пенистые» клетки и «голубые» гистиоциты, но подобные находки возможны при многих лизосомальных болезнях накопления, и их диагностическая ценность при ДЛКЛ пока неясна [49].

Диагностика

При наличии у больного признаков стеатоза печени, отрицательном алкогольном анамнезе и отсутствии стигм хронической алкогольной интоксикации (увеличение околоушных желез, контрактура Дююитрена и др.) необходимо проводить дифференциальную диагностику НАЖБП и ДЛКЛ (БНЭХС) (табл. 2). В пользу БНЭХС свидетельствуют начало заболевания в возрасте до 25 лет, отсутствие СД и ожирения. Сочетание стеатоза печени, дислипидемии типа IIb и спленомегалии у детей и молодых лиц с нормальной массой тела характерно для БНЭХС. Если у больного с НАЖБП коррекция массы тела и гликемии не привела к регрессии стеатоза печени, у него нужно исключить БНЭХС. БНЭХС следует заподозрить у молодых пациентов с резистентной к статинам гиперхолестеринемией, гепатомегалией и увеличением уровня АлАТ и АсАТ в сыворотке крови.

Необходимо также проводить дифференциальную диагностику ДЛКЛ (БНЭХС) и наследственных заболеваний, при которых наблюдаются схожие симптомы (табл. 3).

Общепризнанные диагностические критерии ДЛКЛ (БНЭХС) отсутствуют. Исходя из имеющихся данных, можно предположить, что диагноз ДЛКЛ (БНЭХС) может быть поставлен при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков: снижение активности ЛКЛ, выявление специфических мутаций гена LIPA, характерная патоморфологическая картина (кристаллы ЭХС, стеатоз клеток Купфера, экспансия лизосомной системы, совпадающая с местом отложения липидов), характерная МР-спектрограмма печени.

Активность ЛКЛ можно определять в биоптате печени, лейкоцитах крови и культуре фибробластов. Во всех случаях ДЛКЛ их активность составляла менее 16% от нормы [17]. Долгое время основной проблемой была невысокая специфичность методов детекции активности ЛКЛ, так как предлагаемые для ее определения субстраты могли гидролизоваться иными гидролазами. Недавно был предложен высоко-

Таблица 2

Дифференциальная диагностика НАЖБП и ДЛКЛ (БНЭХС)

| Признак                                                                     | НАЖБП               | ДЛКЛ (БНЭХС)        |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Возраст появления первых симптомов                                          | Обычно более 25 лет | Обычно менее 25 лет |
| СД 2-го типа                                                                | Обычно есть         | Обычно нет          |
| Ожирение                                                                    | Обычно есть         | Обычно нет          |
| Эффект от похудения                                                         | Обычно есть         | Обычно нет          |
| Спленомегалия без асцита                                                    | Нет                 | У ¼ больных         |
| Симптомы мальабсорбции (стеаторея, диарея, отставание в развитии)           | Обычно нет          | Могут быть          |
| Раннее развитие атеросклероза и его осложнений (ИБС, аневризма аорты, ОНМК) | Нет                 | Часто               |

Таблица 3

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ (БНЭХС) и схожих наследственных заболеваний

| Заболевание                  | Общие симптомы                    | Различие данных заболеваний                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Болезнь Нимана—Пика, тип А   | Гепатоспленомегалия               | При ДЛКЛ обычно не поражаются нервная система и легкие, нет аномалий глаз (помутнение роговицы и др.), течение более доброкачественное: больные обычно умирают в возрасте более 3 лет                                      |
| Болезнь Нимана—Пика, тип В   | Гепатоспленомегалия, дислипидемия | При ДЛКЛ обычно не поражаются легкие                                                                                                                                                                                       |
| Болезнь Гоше                 | Гепатоспленомегалия               | При ДЛКЛ обычно есть дислипидемия, нет поражения костей и аномалий глаз, анемия и тромбоцитопения возможны только на поздних стадиях заболевания                                                                           |
| Мукополисахаридозы           | Гепатоспленомегалия               | При ДЛКЛ обычно нет поражений костей, глаз, нервной системы и выраженных изменений внешнего вида пациентов                                                                                                                 |
| Гликогенозы I—VI             | Гепатоспленомегалия               | При ДЛКЛ обычно нет гипогликемии                                                                                                                                                                                           |
| Семейная гиперхолестеринемия | Дислипидемия                      | При данном заболевании в отличие от ДЛКЛ в сыворотке крови уровень ЛПВП и ТГ, активность АлАТ и АсАТ в норме, гепатоспленомегалии нет, наследование аутосомно-доминантное, что обуславливает семейный характер заболевания |

специфичный тест на определение активности ЛКЛ в высушенном пятне крови, что позволяет избежать выполнения биопсии печени. В данном тесте используют специфический ингибитор данного фермента лалистат 2, что дает возможность отличить активность ЛКЛ от активности ферментов, катализирующих похожие реакции. В качестве субстрата применяют 4-метилумбеллифероловый эфир пальмитиновой кислоты, который ЛКЛ гидролизует с высвобождением флюоресцирующего вещества — 4-метилумбеллиферона. Разница во флюоресценции между образцами без лалистата 2 и с ним свидетельствует об активности ЛКЛ.

Для анализа достаточно 50 мкл цельной крови. В качестве исследуемого материала используют венозную кровь, взятую со стандартным гематологическим антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). На полоску фильтровальной бумаги наносят 50 мкл крови (стандартная капля), затем это пятно крови высушивают при комнатной тем-

пературе в течение ночи. Активность ЛКЛ в данной высушенной пробе крови стабильна в случае хранения при температуре –20 °С в течение 100 сут, а при комнатной температуре около 7 дней; в обоих случаях активность ЛКЛ в образце снижается менее чем на 15%, что вполне приемлемо. Измеренная с помощью этого метода активность ЛКЛ у здоровых людей составила 0,50–2,30 нмоль/ч, у носителей мутантного гена — 0,15–0,40 нмоль/ч, у больных с ДЛКЛ — менее 0,03 нмоль/ч, что позволяет точно идентифицировать носителей и подтвердить диагноз ДЛКЛ. Чувствительность метода (минимально определяемая активность ЛКЛ) составляет 0,01 нмоль/ч на пятно [27].

Известно более 40 мутаций гена LIPA [37]. Более чем у половины больных с ДЛКЛ европеоидной расы выявляют мутацию E8SJM, среди больных с ДЛКЛ монголоидной и негроидной рас распространенность этой мутации значительно меньше. Наличие у больного двух разных мутаций гена

LIPA или отсутствие нормального аллеля данного гена служит диагностическим признаком ДЛКЛ. Обнаружение же у больного только одной мутации гена LIPA таким признаком не является, поскольку аналогичный результат возможен и у гетерозигот. В этом случае оптимальной является полная расшифровка обоих аллелей данного гена. Следует иметь в виду, что заболевание может быть генетически гетерогенным, поэтому отсутствие мутаций гена LIPA при выявлении значительного снижения активности ЛКЛ не исключает ДЛКЛ.

Недавно был предложен принципиально новый неинвазивный и безопасный способ диагностики заболевания — по характерной МР-спектрограмме печени. В ответ на произведенные определенным образом изменения электромагнитного поля ядра атомов водорода испускают электромагнитное излучение (МР-сигнал) с определенными характеристиками (ppm) в зависимости от их микроокружения. В составе ЭХС 6 групп -CH3 (3×6=18 ядер водорода) и 10–20 групп -CH2- (15×2=30 ядер водорода), в составе ТГ 3 группы -CH3 (3×3=9 ядер водорода) и 40–50 групп -CH2- (50×2=100 ядер водорода), поэтому на МР-спектрограмме ТГ выглядят как огромный пик -CH2- при почти полном отсутствии пика -CH3, а у ЭХС пик -CH3 приблизительно в 2 раза меньше, чем пик -CH2-. Исследователи сравнили МР-спектрограммы больных с БНЭХС и пациентов с НАЖБП. В первом случае соотношения площадей пика -CH3 и пика -CH2- равнялось 0,58–0,80, во втором — 0,05–0,16, что полностью соответствует теории (18/30=0,6; 9/100=0,09) и позволяет четко дифференцировать эти заболевания [42].

## Лечение

Статины (ловастатин 20 мг/сут [28], симвастатин 0,28 мг/кг в сутки [29]) могут нормализовать липидный спектр крови, но не в состоянии улучшить функцию печени (не влияют на уровень АсАТ и АлАТ в крови) и уменьшить размеры селезенки. Этот феномен легко объясним, так как в основе развития заболевания лежит отложение ЭХС в лизосомах. Статины не оказывают прямого влияния на этот процесс и не могут вызвать его обратное развитие. Теоретически они могут замедлить его прогрессирование, уменьшив образование ЭХС и, следовательно, его эфиров. Однако существует и противоположная точка зрения: статины, заблокировав синтез ЭХС, вызовут еще более значительное снижение концентрации свободного ЭХС в цитозоле гепатоцитов, а это по уже описанному принципу обратной связи приведет к увеличению количества рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов, вследствие чего они будут захватывать из кровотока еще больше ЭХС ЛПНП, тем самым еще больше увеличивая их отложения

в лизосомах, что обусловит еще более выраженное повреждение печени. Небольшое количество наблюдений не позволяет установить, снижают ли статины скорость развития фиброза, но имеются данные, свидетельствующие о том, что, несмотря на прием статинов, у всех больных фиброз печени прогрессирует [17, 29, 44]. Уменьшение размеров печени наблюдалось лишь у небольшого числа больных с БНЭХС [42, 43].

Ф. Abello и соавт. [45], наблюдая за 15-летним больным с БНЭХС, установили, что прием ингибитора всасывания ЭХС из кишечника эзетимиба в течение 6 мес способствует восстановлению активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови до нормальных значений и снижению концентрации ЭХС в сыворотке крови на 30%, а ЭХС ЛПНП на 25%.

Токоферол (витамин Е) в культуре фибробластов больных с БНЭХС продемонстрировал интересное свойство: он способствует экзоцитозу перегруженных ЭХС лизосом, т.е. эти лизосомы выбрасывают свое патологическое содержимое из клетки, очищая ее от ЭХС. К сожалению, в настоящее время воспользоваться этим свойством токоферола практически невозможно, так как оно реализуется при таких высоких концентрациях токоферола, которых невозможно достичь в организме человека [46]. Однако этот феномен дал старт поиску субстанций, обладающих аналогичными свойствами.

Перспективным представляется проведение заместительной ферментной терапии, которая к настоящему времени прошла в своем развитии 3 этапа.

На первом этапе проводили опыты, используя выделенную из *Pseudomonas* ЛКЛ, которую связывали с альбумином или апоВ и вносили в культуру фибробластов больного [30]. Данное связывание нужно для того, чтобы ЛКЛ попала в лизосомы. Просто введенная в организм или культуру клеток ЛКЛ не захватывается клетками, так как они не имеют рецепторов к ней, поэтому используют носители, рецепторы к которым есть на поверхности пораженных клеток. При взаимодействии со своим рецептором альбумин или апоВ вместе со связанной с ними ЛКЛ поглощаются клетками, при этом образуется особый мембранный пузырек — эндосома, которая сливается с лизосомой. Так ЛКЛ доставляется к месту назначения.

На втором этапе проводили эксперименты с использованием мышинных моделей ДЛКЛ, причем как природных мутантов [31], так и специально выключенным («нокаутированным») геном LIPA [32]. В экспериментах применяли полученную различными способами *маннозилированную человеческую рекомбинантную ЛКЛ* (мчрЛКЛ) [33–35]. Маннозилирование, т.е. прикрепление в ЛКЛ сахара маннозы и его производных, позво-

ляет ЛКЛ входить в клетку и попадать в лизосомы посредством эндоцитоза, опосредованного рецепторами к маннозилированным белкам, широко представленным на гепатоцитах и макрофагах. В одном исследовании пораженным мышам выполнено 10 инъекций препарата интраперитонеально, в другом — внутривенно. У мышей отмечено уменьшение содержания ЭХС и ТГ в печени.

После получения обнадеживающих результатов экспериментов были начаты клинические исследования на больных с ДЛКЛ — третий этап в развитии заместительной терапии. Фазу 2 рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования прошел препарат мчрЛКЛ, получивший название «себелипаза альфа». Препарат использовали в дозах 0,35; 1,0 и 3,0 мг/кг еженедельно в течение 4 нед и далее в дозе 1,0 мг/кг через неделю. Во всех группах были продемонстрированы безопасность препарата и его эффективность, выражавшаяся в снижении активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови.

Косвенным признаком действия препарата было повышение концентрации в крови ЭХС ЛПНП, ЭХС для синтеза которых в огромном количестве высвобождался из накопивших его лизосом. Однако при длительном приеме препарата уровень ЭХС ЛПНП снизился в среднем на 50% от исходного, а концентрация ЭХС ЛПВП возросла в среднем на 37%, что служило косвенным свидетельством нормализации метаболизма ЭХС внутри гепатоцитов. Через 52 нед терапии также наблюдалось уменьшение размеров печени в среднем на 12%. К сожалению, после прекращения приема препарата активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови вернулась на патологический уровень, то же самое произошло и с липидами, что свидетельствует в пользу того, что заместительную терапию необходимо проводить длительно, скорее всего до конца жизни. Тяжелые побочные реакции на прием препарата не наблюдались ни у одного больного. Побочные реакции проявлялись в виде слабовыраженных диарей и болей в животе [36].

В сентябре 2015 г. опубликованы результаты фазы 3 клинических рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований себелипазы альфа. Препарат вводили в дозе 1 мг/кг через неделю в течение 20 нед, т.е. было выполнено 11 инъекций. В исследовании приняли участие 66 пациентов. В результате такой терапии в группе себелипазы активность АлАТ в крови

нормализовалась у 33% больных (в группе плацебо у 7%), активность АсАТ — у 42% (в группе плацебо у 3%), содержание липидов в печени по данным магнитно-резонансной томографии уменьшилось в среднем на 32% (в группе плацебо на 4,2%). В группе себелипазы также значительно чаще, чем в группе плацебо, наблюдалась редукция микрокапельного стеатоза по данным повторной биопсии печени. У больных этой группы выявлены снижение уровня ЛПНП, общего ЭХС и ТГ, повышение концентрации ЛПВП, уменьшение объема селезенки. Частота и структура побочных эффектов терапии себелипазой статистически не отличались от таковых в группе плацебо. Только у 14% больных, получавших себелипазу, к концу исследования были обнаружены антитела к ней, причем в низких титрах. Появление антител не повлияло на эффективность препарата у больных этой группы [47]. Все это позволяет считать терапию ДЛКЛ себелипазой альфа эффективной и безопасной.

Результаты МР-спектрографии также подтверждают эффективность себелипазы альфа. Данный метод может быть применен для контроля терапии [41].

При развитии тяжелой печеночной недостаточности необходима трансплантация печени, но она не устраняет ее причины и не влияет на патогенетические звенья заболевания: накопление ЭХС и ТГ в организме прогрессирует.

## Заключение

В данном обзоре представлено редко наблюдаемое, но еще реже диагностируемое заболевание, протекающее под «маской» такой распространенной болезни, как НАЖБП. Однако его этиология, патогенез и патоморфология принципиально отличаются от таковых НАЖБП. Стандартное лечение НАЖБП неэффективно при ДЛКЛ, поэтому так важно знать о существовании этого заболевания, уметь его заподозрить, провести дифференциальную диагностику и подтвердить диагноз. Уже создано лекарство именно от этой болезни, эффективность которого доказана.

В статье представлены таблицы, в которых приведены критерии патоморфологической и клинической дифференциальной диагностики ДЛКЛ (БНЭХС) и НАЖБП, а также алгоритм диагностики ДЛКЛ (БНЭХС).

## Список литературы

- Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. - 2-е изд. - М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. - 536 с.
- Liver and biliary diseases: manual for physicians / ed.: V.T. Ivashkin. - 2nd ed. - М.: LLC «Publishing house «M-Vesti», 2005. - 536 p

- Abramov A., Schorr S., Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. Am J Dis Child 1956; 91:282-6.
- Assmann G., Seedorf U. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill Inc.; 2001. P. 3551-72.

4. *Grabowski G.A., Charnas L., Du H.* Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: *Scriver Valle D., Beaudet A.L., Vogelstein B., Kinzler K.W., Antonarakis S.E., Ballabio A.*, editors. Metabolic and molecular bases of inherited disease - OMMBID. New York: McGraw-Hill; 2012, www.ommbid.com.
5. *Hulkova H., Elleder M.* Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012; 60:1107-13.
6. *Sloan H.R., Fredrickson D.S.* Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1972; 51:1923-6.
7. *Sloan H.R., Fredrickson D.S.* Rare familial diseases with neutral lipid storage. In: *Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S.*, editors. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw Hill Inc.; 1972. 808 p.
8. *Jeon T.I., Osborne T.F.* SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocr Metab* 2012; 23:65-72.
9. *Aslanidis C., Ries S., Fehringer P., Büchler C., Klima H., Schmitz G.* Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33:85-93.
10. *Fredrickson D.S.* Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med* 1963; 58:718.
11. *Wolman M., Sterk V.V., Gatt S., Frenkel M.* Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961; 28:742-57.
12. *Marshall W.C., Ockenden B.G., Fosbrooke A.S., Cumings J.N.* Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child* 1969; 44:331-41.
13. *Klima H., Ullrich K., Aslanidis C., Fehringer P., Lackner K.J., Schmitz G.* A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1993; 92:2713-8.
14. *Ameis D., Brockmann G., Knoblich R., Merkel M., Ostlund Jr. R.E., Yang J.W.*, et al. Splice-region mutation and a dinucleotide deletion in the lysosomal acid lipase gene in two patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1995; 36:241-50.
15. *Muntoni S., Wiebusch H., Jansen-Rust M., Rust S., Seedorf U., Schulte H.*, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1866-8.
16. *Lohse P., Maas S., Lohse P., Elleder M., Kirk J.M., Besley G.T.*, et al. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 2000; 41:23-31.
17. *Donna L. Bernstein, Helena Hůlková, Martin G. Bialer*, et al. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58:1230-43.
18. *Riva S., Spada M., Sciveres M., Minervini M., Cintorino D., Maggiore G.*, et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40:784.
19. *Elleder M., Chlumská A., Ledvinová J., Poupetová H.* Testis - a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. Autopsy report of an adult case with a long-standing subclinical course complicated by accelerated atherosclerosis and liver carcinoma. *Virchows Arch* 2000; 436:82-7.
20. *Fromenty B., Pessayre D.* Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol* 1997; 26:43-53.
21. *Trost L.C., Lemasters J.J.* The mitochondrial permeability transition: a new pathophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278:1000-1005.

22. *Treem W.R., Witzleben C.A., Piccoli D.A., Stanley C.A., Hale D.E., Coates P.M.*, et al. Medium-chain and long-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency: clinical, pathologic and ultrastructural differentiation from Reye's syndrome. *Hepatology* 1986; 6:1270-8.
23. *Saibara T., Himeno H., Ueda H., Onishi S., Yamamoto Y., Enzan H.*, et al. Acute hepatic failure with swollen mitochondria and microvesicular fatty degeneration of hepatocytes triggered by free radical initiator. *Lab Invest* 1994; 70:517-24.
24. *Begrache K., Massart J., Robin M.A., Borgne-Sanchez A., Fromenty B.* Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol* 2011; 54:773-94.
25. *Hautekeete M.L., Degott C., Benhamou J.P.* Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg* 1990; 45:311-26.
26. *Tandra S., Yeh M.M., Brunt E.M., Vuppalanchi R., Cummings O.W., Unalp-Arida A.*, et al. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55:654-9.
27. *Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P.* A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistas 2. *Clin Chim Acta* 2012.
28. *Ginsberg H.N., Le N.A., Short M.P., Ramakrishnan R., Desnick R.J.* Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest* 1987; 80:1692-7.
29. *Leone L., Ippoliti P.F.*, Antonicelli R. Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr* 1991; 119:1008-9.
30. *Poznansky M.J., Hutchison S.K., Davis P.J.* Enzyme replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *FASEB J* 1989; 3:152-6.
31. *Yoshida H., Kuriyama M.* Genetic lipid storage disease with lysosomal acid lipase deficiency in rats. *Lab Anim Sci* 1990; 40:486-9.
32. *Du H., Duanmu M., Witte D., Grabowski G.A.* Targeted disruption of the mouse lysosomal acid lipase gene: long-term survival with massive cholesteryl ester and triglyceride storage. *Human Mol Genet* 1998; 7:1347-54.
33. *Du H., Schiavi S., Levine M., Mishra J., Heur M., Grabowski G.A.* Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse. *Human Mol Genet* 2001; 10:1639-48.
34. *Du H., Levine M., Ganesa C., Witte D.P., Cole E.S., Grabowski G.A.* The role of mannosylated enzyme and the mannose receptor in enzyme replacement therapy. *Am J Human Genet* 2005; 77:1061-74.
35. *Du H., Cameron T.L., Garger S.J., Pogue G.P., Hamm L.A., White E.*, et al. Wolman disease/cholesteryl ester storage disease: efficacy of plant-produced human lysosomal acid lipase in mice. *J Lipid Res* 2008; 49:1646-57.
36. *Enns G., Balwani M., Deegan P., Malinová V., Honzík T., Sharma R.*, et al. Initial human experience with sbc-102, a recombinant enzyme replacement therapy in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 105:S29.
37. *Reynolds T.* Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol* 2013; 66:918-23.
38. *Scott S.A., Liu B., Nazarenko I., Martis S., Kozlitina J., Yang Y.*, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013; 58:958-65.
39. *Stitzel N.O., Fouchier S.W., Sjouke B., Peloso G.M., Moscoso A.M., Auer P.L.*, et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2909-14.

40. *Muntoni S., Wiebusch H., Jansen-Rust M., Rust S., Schulte H., Berger K.*, et al. Heterozygosity for lysosomal acid lipase E8SJM mutation and serum lipid concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23:732-6.
41. *Thekwall P.E., Smith F.E., Leavitt M.C., Canty D., Hu W., Hollingsworth K.G.*, et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol* 2013; 59:543-9.
42. *Tarantino M.D., McNamara D.J., Granstrom P., Ellefson R.D., Unger E.C., Udall Jr J.N.* Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr* 1991; 118:131-5.
43. *Levy R., Ostlund Jr. R.E., Schonfeld G., Wong P., Semenkovich C.F.* Cholesteryl ester storage disease: complex molecular effects of chronic lovastatin therapy. *J Lipid Res* 1992; 33:1005-15.
44. *Fouchier S.W., Defesche J.C.* Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipid* 2013; 24:332-8.
45. *Abello F., Guardamagna O., Baracco V., Bonardi R.* The treatment of cholesteryl storage disease (CESD) by ezetimibe monotherapy. *Atheroscler Suppl* 2010; 11:28.

46. *Xu M., Liu K., Swaroop M., Porter F.D., Sidhu R., Firnkes S.*, et al. d-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem* 2012; 287:39349-60.
47. *Burton B.K.1, Balwani M., Feillet F., Barić I., Burrow T.A.*, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015 Sep 10; 373(11):1010-20.
48. *Panchagnula R.1., Britto C., Vinod J., Anuradha S., Damodar P.* Wolman's disease - a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2000 Jan; 43(1):91-2.
49. *Young E.P., Patrick A.D.* Deficiency of acid esterase activity in Wolman's disease. *Arch Dis Child* 1970; 45:664-8.
50. *Boadu E., Bilbey N.J., Francis G.A.* Cellular cholesterol substrate pools for adenosine-triphosphate cassette transporter A1-dependent high-density lipoprotein formation. *Curr Opin Lipid* 2008; 19:270-6.
51. *Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S.* SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109:1125-31.
52. *Oram J.F., Heinecke J.W.* ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2005; 85:1343-72.

# Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркёров

А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers

A.F. Sheptulina, Ye.N. Shirokova, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Принимая во внимание прогностическую ценность и динамическую природу фиброза печени при хронических холестатических заболеваниях, *первичном билиарном циррозе* (ПБЦ) и *первичном склерозирующем холангите* (ПСХ), оценка его выраженности с применением биопсии печени и/или неинвазивных методов должна выступать обязательным компонентом плана обследования больных и осуществляться в ходе динамического наблюдения с целью определения эффективности проводимой терапии. Цель настоящего исследования состояла в оценке характеристик диагностической значимости неинвазивных тестов, основанных на непрямых сывороточных маркёрах фиброза печени, при определении выраженности фиброза у пациентов с ПБЦ и ПСХ.

**Материал и методы.** Данные 95 пациентов с ПБЦ и 27 пациентов с ПСХ были проанализи-

**Aim of investigation.** Considering prognostic value and dynamic nature of liver fibrosis in chronic cholestatic diseases: *primary biliary cirrhosis* (PBC) and *primary sclerosing cholangitis* (PSC), severity assessment by liver biopsy and/or noninvasive methods should be obligatory component of the investigation plan during patient follow-up to estimate treatment response. The aim of the present study was to evaluate diagnostic value of noninvasive tests based on indirect liver fibrosis serological markers for the estimation of fibrosis severity in PBC and PSC.

**Materials and methods.** Original study was based on retrospective evaluation of 95 patients with PBC and 27 patients with PSC. According to routine laboratory test data and abdominal ultrasound, indexes of AST to ALT ratio (AAR); AST to platelet count ratio (APRI); platelet count to the spleen diameter ratio — PLT/SPD and Fibrosis-4 score index (FIB-4) were calcu-

рованы ретроспективно. На основании результатов рутинных лабораторных тестов, ультразвукового исследования органов брюшной полости были рассчитаны индексы отношения уровня *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) к уровню *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — AAR; уровня АсАТ к количеству тромбоцитов — APRI; количества тромбоцитов к размеру селезенки — PLT/SPD и индекс Fibrosis-4 score — FIB-4. Всем пациентам была выполнена биопсия печени с оценкой стадии фиброза в биоптате (шкала METAVIR). Характеристики диагностической значимости индексов оценивали и сопоставляли посредством ROC-анализа с построением кривой ROC и расчетом площади под кривой ROC (AUROC).

**Результаты.** В группе пациентов с ПБЦ (медиана возраста Me [межквартильный интервал] 54 года [49–62]) у 50,5% ( $n=48$ ) больных был диагностирован выраженный фиброз печени ( $F\geq 2$ ), а у 21,1% ( $n=20$ ) — цирроз печени (F4). В группе пациентов с ПСХ (Me – 40 лет [28–50]) у 63% ( $n=17$ ) и 33,4% ( $n=9$ ) диагностированы выраженный фиброз ( $F\geq 2$ ) и цирроз печени (F4) соответственно. Наибольшими значениями AUROC при выраженном фиброзе ( $F\geq 2$ ), тяжелом фиброзе ( $F\geq 3$ ) и циррозе печени (F4) в группе пациентов с ПБЦ обладал индекс PLT/SPD (0,763 [95% доверительный интервал 0,664–0,861], 0,764 [0,662–0,866] и 0,805 [0,694–0,915] соответственно), а в группе пациентов с ПСХ — индекс FIB-4 (0,844 [0,682–1,000], 0,845 [0,698–0,993] и 0,785 [0,594–0,975] соответственно).

**Заключение.** Применение индекса FIB-4 у больных ПСХ позволяет с высокой точностью (80,7%) установить у них стадию выраженного фиброза печени ( $F\geq 2$ ). Эффективность остальных индексов (AAR, APRI и PLT/SPD) у этой группы больных, как и индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD у пациентов с ПБЦ, следует охарактеризовать как невысокую, что делает нецелесообразным их использование в клинической практике.

**Ключевые слова:** первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, сывороточные маркёры фиброза, биопсия печени.

lated. All patients underwent liver biopsy with fibrosis stage assessment in biopsy specimen (METAVIR scale). Diagnostic value of estimated indexes was evaluated and compared by ROC-analysis with ROC-curve plotting and calculation of the *area under the ROC-curve* (AUROC).

**Results.** In PBC group (median age Me [interquartile range] was 54 years [49-62]) 50,5% ( $n=48$ ) of patients had significant liver fibrosis ( $F\geq 2$ ) and 21,1% ( $n=20$ ) — liver cirrhosis (F4). In PSC group (Me=40 [28–50] years) 63% of patients ( $n=17$ ) had severe fibrosis ( $F\geq 2$ ) and 33,4% ( $n=9$ ) — and liver cirrhosis (F4) respectively. PLT/SPD index provided the highest AUROC values at significant fibrosis ( $F\geq 2$ ), severe fibrosis ( $F\geq 3$ ) and liver cirrhosis (F4) in PBC group (0,763 [95% CI 0,664–0,861], 0,764 [0,662–0,866], and 0,805 [0,694–0,915], respectively). However in PSC group, highest AUROC was found for FIB-4 index (0,844 [0,682–1,000], 0,845 [0,698–0,993], and 0,785 [0,594–0,975], respectively).

**Conclusion.** Application of FIB-4 index in PSC allows to reveal significant liver fibrosis stage ( $F\geq 2$ ) with high accuracy (80,7%). Efficacy of other indexes (AAR, APRI, and PLT/SPD) in these patients, as well as AAR, APRI, FIB-4, and PLT/SPD indexes in PBC, should be characterized as quite low that makes their clinical application inexpedient.

**Key words:** primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, fibrosis seromarkers, liver biopsy.

Хронические холестатические заболевания печени, *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ) и *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ), — это группа болезней, естественное течение и прогноз которых определяются нарушением процессов синтеза, метаболизма и транспорта желчных кислот. Несмотря на различия в характере клинических проявлений, механизмах патогенеза и вариантах течения, прогрессирование и ПСХ, и ПБЦ сопровождается одинаковыми гистологическими изменениями — разрушением желчных протоков и постепенным уменьшением их количества, инфильтрацией портальных трактов с последующим ее распространением в центр печеночной долилки и формированием ступенчатых некрозов, а также

развитием выраженных фибротических изменений и в конечном итоге цирроза печени. Таким образом, процессы формирования и прогрессирования фиброза при хронических холестатических заболеваниях определяются двумя факторами — разрушением желчных протоков и некровоспалительными изменениями в печеночных доляках [1, 2].

Как и в случае с хроническими заболеваниями печени другой этиологии, выраженность фиброза при ПБЦ и ПСХ представляет собой своего рода маркёр интенсивности воспалительного процесса в паренхиме органа и тяжести течения заболевания [3].

В ряде исследований с участием пациентов с ПБЦ и ПСХ, выполненных более 30 лет назад,

было установлено, что стадия фиброза служит независимым фактором, определяющим прогноз и выживаемость таких больных [1]. Поэтому оценка выраженности фиброза с применением инвазивного метода, биопсии печени, и/или неинвазивных методов, к которым относят серологические маркёры и различные методы визуализации, должна выступать обязательным компонентом плана обследования пациентов с ПБЦ и ПСХ и осуществляться в ходе динамического наблюдения больных с целью определения эффективности проводимой терапии.

Переходя к вопросу выбора метода оценки степени развития фиброза у пациентов с ПБЦ и ПСХ, важно отметить, что в соответствии с рекомендациями Европейского общества по изучению печени (*European Association for the Study of the Liver* — EASL), гистологическое исследование биоптата печени не является обязательным компонентом алгоритма диагностики этих заболеваний (за исключением случаев, характеризующихся отсутствием типичных клинико-лабораторных данных) [4]. Кроме того, биопсия — это инвазивная процедура, выполнение которой сопряжено с рядом ограничений. К последним относят, в частности, существование так называемой ошибки выборочного исследования, вариабельность субъективной экспертной оценки стадии фиброза, что, в свою очередь, служит причиной низкой репрезентативности данных, полученных при биопсии, высокую стоимость процедуры и невозможность проведения частых повторных биопсий, в связи с чем этот метод не может быть использован для оценки прогрессирования хронических заболеваний печени и эффективности проводимой терапии [5, 6].

В то же время не существует единого мнения о том, какую из шкал (систем), разработанных для определения стадии фиброза при гистологическом исследовании печени, применять у пациентов с ПБЦ и ПСХ: системы, специально созданные для оценки гистологических изменений, характерных для перечисленных заболеваний, например системы Ludwig или Scheuer, или же шкалы METAVIR и Ishak, изначально используемые для диагностики степени развития фиброза при вирусных гепатитах [7]. Авторы некоторых работ предполагают, что результаты оценки стадии фиброза с применением шкал METAVIR и Ishak являются более надежными и воспроизводимыми, чем те, которые получены на основании систем, учитывающих гистологическую стадию заболевания [1, 7].

Учитывая описанные ограничения, связанные с проведением инвазивной процедуры биопсии, а также динамическую природу и прогностическую значимость фиброза, с целью неинвазивной диагностики степени развития соединительной ткани в печени был разработан ряд моделей

и шкал, объединяющих в себе показатели лабораторных и/или инструментальных тестов, а также различные методы визуализации [8].

В литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению чувствительности, специфичности и диагностической точности неинвазивных методов оценки фиброза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [9, 10], *неалкогольной жировой болезнью печени* (НАЖБП) [11] и *алкогольной болезнью печени* (АБП) [12]. Согласно их результатам, неинвазивные тесты, основанные на применении как непрямых и прямых сывороточных маркёров, так и специальных методов визуализации, обладают высокой точностью и надежностью для диагностики выраженного фиброза и цирроза печени у перечисленных категорий больных. В соответствии с мнением авторов исследований, применение таких тестов в клинической практике позволит избежать проведения, по крайней мере, половины всех выполняемых для определения стадии фиброза печени биопсий, а также отслеживать скорость прогрессирования заболевания и эффективность проводимой терапии.

**Цель** настоящего исследования состояла в оценке диагностической значимости неинвазивных тестов, основанных на непрямых сывороточных маркёрах фиброза печени, при определении выраженности фиброза у пациентов с ПБЦ и ПСХ.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПБЦ и ПСХ, находившихся на обследовании и лечении в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2008 по 2014 г.

Диагноз **ПБЦ** устанавливали при наличии характерной клинической картины (кожный зуд, медленно прогрессирующая желтуха, гепатомегалия), анамнестических данных (указание на повышение уровня маркёров холестаза, изменения в иммунологических тестах крови в течение, по крайней мере, 6 месяцев до момента постановки диагноза) и при условии, что два из перечисленных ниже трех лабораторно-инструментальных критериев были положительными: 1) увеличение содержания *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в  $\geq 1,5$  раза по сравнению с верхней границей нормы; 2) обнаружение в сыворотке крови *антимитохондриальных антител* (АМА) в диагностическом титре ( $\geq 1:40$ ); 3) наличие характерных гистологических признаков (негнойный деструктивный холангит) [4, 13].

В пользу диагноза **ПСХ** свидетельствовали данные клинической картины (кожный зуд, желтуха,

Таблица 1  
Система полуколичественной оценки фиброза печени METAVIR (1996) [7]

| Стадия фиброза | Характеристика                                                                  |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| F0             | Фиброз отсутствует                                                              |
| F1             | Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ                   |
| F2             | Расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами (>1 септы) |
| F3             | Многочисленные фиброзные септы без цирроза                                      |
| F4             | Цирроз                                                                          |

гепатомегалия), нередко определяющейся сопутствующими заболеваниями, а именно воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), анамнестические данные — указание на изменения в лабораторных показателях (повышение уровня маркёров холестаза) в течение, по крайней мере, 6 месяцев до момента постановки диагноза, а также результаты лабораторных методов исследования — увеличение содержания ЩФ, *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), общего и прямого билирубина, инструментальных методов исследования — выявление множественных стриктур крупных внутрипеченочных и/или внепеченочных желчных протоков при *магнитно-резонансной панкреатохолангиографии* (МРПХГ)) и/или гистологического исследования биоптата печени (склерозирование и облитерация желчных протоков тяжами соединительной ткани по типу «луковичной шелухи») [4, 13].

При доказанном ПСХ диагноз **аутоиммунного гепатита (АИГ) в сочетании с ПСХ** устанавливали в случае наличия следующих критериев: 1) количество баллов по шкале диагностики АИГ, разработанной международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIGH) [14],  $>15$ ; 2) выявление *антинуклеарных антител* (ANA) и/или *антител к гладкомышечным клеткам* (ASMA) в титре 1:40 и более; 3) картина активного гепатита при гистологическом исследовании биоптата (ступенчатые некрозы/перипортальный гепатит, выявление структур, напоминающих «розетки гепатоцитов», лимфоцитарная инфильтрация с преобладанием плазматических клеток) [4, 13].

Из исследования были исключены истории болезни пациентов с установленным диагнозом ПБЦ и ПСХ (включая ПСХ в сочетании с АИГ) и указанием на другую этиологию повреждения печени — вирусные гепатиты В и С, НАЖБП, АБП, лекарственно-индуцированное поражение печени, гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность альфа1-антитрипсина, тромбозы системы воротной вены и печеночных вен, вторичный склерозирующий холангит и т.д. Другими крите-

риями исключения выступали отсутствие результатов гистологического исследования биоптата печени и длина биоптата  $<8$  мм.

Из истории болезни каждого пациента были выбраны следующие данные:

- демографические характеристики (возраст на момент проведения биопсии, пол);
- результаты лабораторных (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма) и инструментальных исследований (УЗИ органов брюшной полости);
- результаты гистологического исследования биоптатов печени (степень фиброза в соответствии со шкалой METAVIR, 1996 (табл. 1).

Учитывались только результаты лабораторных и инструментальных исследований, выполненных на момент проведения биопсии печени или в течение 1 недели от момента осуществления этой процедуры. На их основании были рассчитаны 4 индекса, включающих непрямые сывороточные маркёры фиброза и результаты УЗИ органов брюшной полости: индексы отношения уровня *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) к уровню *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — AAR [15], отношения уровня АсАТ к количеству тромбоцитов (APRI) [16], Fibrosis-4 score (FIB-4) [17], а также индекс отношения количества тромбоцитов к размеру селезенки (PLT/SPD) [18].

Формулы для расчета перечисленных индексов:

- **AAR** = АсАТ (ЕД/л) / АлАТ (ЕД/л)
- **APRI** = АсАТ (ЕД/л)  $\times 100$  / верхняя граница нормы АсАТ (40 ЕД/л)  $\times$  тромбоциты ( $10^9$ /л)
- **FIB-4** = возраст (лет)  $\times$  АсАТ (ЕД/л) / тромбоциты ( $10^9$ /л)  $\times \sqrt{\text{АлАТ}}$
- **PLT/SPD** = тромбоциты (клеток/мм<sup>3</sup>) / размер селезенки (мм)

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета «SPSS», Ver. 20.0. Проверка результатов наблюдений на нормальность распределения выполнена с применением одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных для анализа результатов исследования были выбраны методы непараметрической статистики.

Результаты обработки качественных данных представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных приведены *медиана* (М) и *межквартильный интервал* (МКИ).

Для сравнения переменных между несколькими независимыми группами применен критерий Краскела–Уоллиса.

С целью выявления взаимосвязи между стадиями фиброза или гистологической стадией заболевания по данным биопсии печени и лабораторными, инструментальными параметрами, а также значениями индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD

была выполнена логистическая регрессия и рассчитаны коэффициенты корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

Характеристики диагностической значимости индексов, объединяющих непрямые маркёры фиброза, при выраженном фиброзе, определяемом как фиброз стадии F2 и выше по шкале METAVIR ( $F \geq 2$ ), тяжелом фиброзе, определяемом как фиброз стадии F3 и выше по шкале METAVIR ( $F \geq 3$ ), и циррозе печени, определяемом как фиброз стадии F4 по шкале METAVIR ( $F=4$ ), оценивали и сопоставляли посредством ROC-анализа с построением кривой ROC и расчетом площади под кривой ROC (AUROC).

В качестве оптимальных порогов отсечения для каждого индекса выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности и специфичности. Для оптимального порога отсечения каждого индекса рассчитывали показатели прогностической ценности отрицательного и положительного результатов теста, отношения правдоподобия для положительного результата теста. Уровень статистической значимости считали равным  $p < 0,05$  [19].

Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Все пациенты подписали информированное согласие на проведение процедуры биопсии печени.

Результаты исследования

В процессе анализа архивных данных были отобраны истории болезни 116 пациентов с ПБЦ и 37 пациентов с ПСХ (из них 8 с ПСХ в сочетании с АИГ). В исследование не были включены истории болезни 21 пациента с ПБЦ: у 5 больных наряду с ПБЦ было указание на другую этиологию повреждения печени (у 4 — на тромбоз воротной вены, у 1 — на *хронический гепатит C* — ХГС); 9 больным не проводили биопсию печени, у 7 человек результаты гистологического исследования биоптата ввиду его малых размеров ( $< 8$  мм) были неполными), а также истории болезни 10 пациентов с ПСХ (6 больным не проводили биопсию печени, у 4 результаты гистологического исследования биоптата ввиду его малых размеров ( $< 8$  мм) были неполными).

Таким образом, анализ осуществляли на основании данных историй болезни 95 пациентов с ПБЦ и 27 с ПСХ (из них 8 больных ПСХ в сочетании с АИГ).

Медиана возраста пациентов с ПБЦ составила 54 (49–62) года, а пациентов с ПСХ — 40 (28–50) лет. Среди больных ПБЦ преобладали женщины [ $n=88$  (92,6%)], а среди пациентов с ПСХ — мужчины [ $n=17$  (63%)].

Все больные были разделены на группы в зависимости от стадии фиброза по данным гистологического исследования биоптатов печени. Пациенты со стадиями фиброза F0 и F1 были объединены

Таблица 2

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

| Показатель                            | ПБЦ ( $n=95$ )      | ПСХ ( $n=27$ )    |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Возраст, лет, М (МКИ)                 | 54 (49–62)          | 40 (28–50)        |
| Пол (женщины/мужчины), абс. число (%) | 88/7 (92,6/7,4)     | 10/17 (37,0/63,0) |
| ЩФ, ЕД/л                              | 437 (251–708)       | 447 (249–766)     |
| ГГТП, ЕД/л                            | 203 (107–367)       | 248 (129–481)     |
| АлАТ, ЕД/л                            | 62 (42–99)          | 114 (67–147)      |
| АсАТ, ЕД/л                            | 74 (49–99)          | 95 (57–124)       |
| Альбумин, г/л                         | 36 (33–39)          | 33 (29,9–38,4)    |
| Общий билирубин, мкмоль/л             | 20,1 (13,1–36,3)    | 25,2 (16,3–76,0)  |
| Прямой билирубин, мкмоль/л            | 7,4 (3,5–17,4)      | 10,3 (4,4–50,3)   |
| Общий холестерин, мг/дл               | 279 (218,3–330,8)   | 202 (152,7–317,5) |
| Количество тромбоцитов, $10^9$ /л     | 216,6 (165,9–270,8) | 244 (165,6–313,0) |
| Протромбиновый индекс, %              | 104 (94–109)        | 96 (82–106)       |
| Продольный размер селезенки, мм       | 11,7 (10,4–13,1)    | 12,6 (10,3–14,8)  |
| Поперечный размер селезенки, мм       | 4,5 (3,9–5,2)       | 5 (4,1–6,1)       |
| Стадия фиброза, $n$ (%)               |                     |                   |
| F0–F1                                 | 47 (49,5)           | 10 (37,0)         |
| F2                                    | 11 (11,5)           | 4 (14,8)          |
| F3                                    | 17 (17,9)           | 4 (14,8)          |
| F4                                    | 20 (21,1)           | 9 (33,4)          |

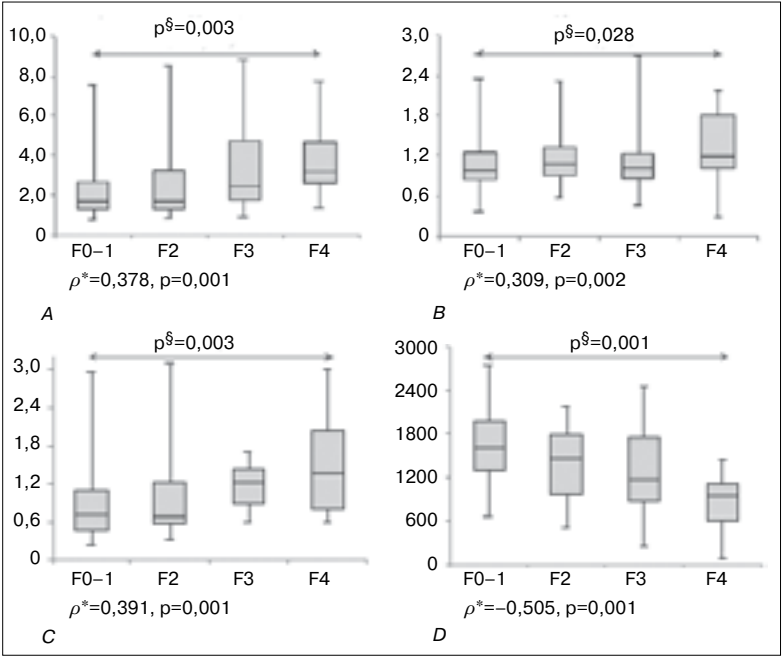


Рис. 1. Значения индексов FIB-4 (A), AAR (B), APRI (C) и PLT/SPD (D) при различных стадиях фиброза по шкале METAVIR у пациентов с ПБЦ  
\*Коэффициент корреляции Спирмена  
§ Критерий Краскела–Уоллиса  
Верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют верхней (75%) и нижней (25%) квартилям; длина столбика — межквартильный интервал. Линия, проходящая сквозь столбик, обозначает медиану. Планки погрешностей — минимальное и максимальное значения показателя

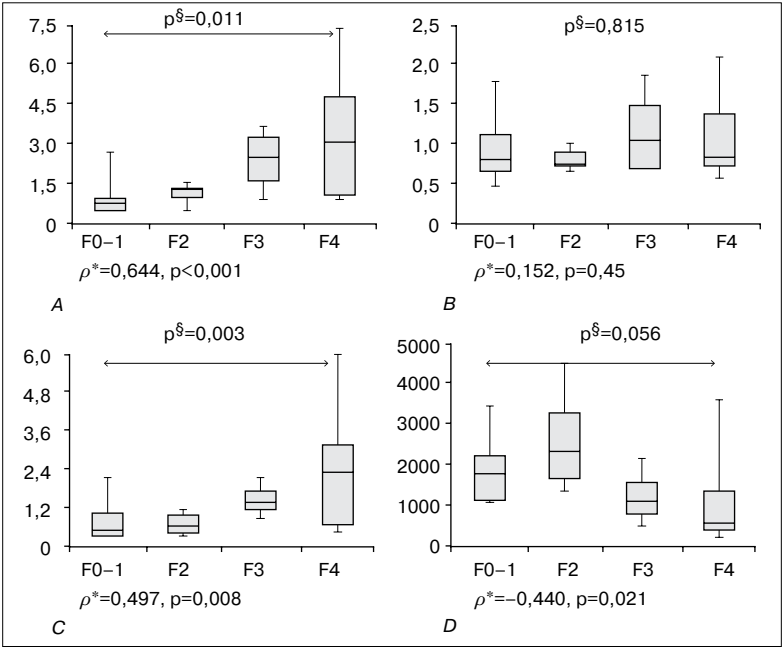


Рис. 2. Значения индексов FIB-4 (A), AAR (B), APRI (C) и PLT/SPD (D) при различных стадиях фиброза по шкале METAVIR у пациентов с ПСХ  
Примечания те же, что на рис. 1.

в одну группу в связи с небольшим количеством лиц со стадией фиброза F0. В анализируемых группах преобладали пациенты со стадией фиброза F0–F1 [ $n=47$  (49,5%) и  $n=10$  (37%) соответственно]. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 2.

Данные представлены как Ме — медиана и МКИ — межквартильный интервал.

В группе ПБЦ ( $n=95$ ) индексы AAR и FIB-4 были рассчитаны для 95 пациентов, индекс APRI — для 94 пациентов (у 1 больного в биохимическом анализе крови отсутствовали данные об уровне АсАТ), а индекс PLT/SPD — для 94 пациентов (у 1 больного в протоколе УЗИ органов брюшной полости не были указаны размеры селезенки). Установлено, что у этой группы больных (рис. 1) результаты тестов FIB-4, AAR, APRI и PLT/SPD статистически значимо различаются в зависимости от стадии фиброза печени по шкале METAVIR (FIB-4:  $p=0,003$ ; AAR:  $p=0,028$ ; APRI:  $p=0,003$ ; PLT/SPD:  $p<0,001$ ; критерий Краскела–Уоллиса). Между показателями FIB-4, AAR, APRI и выраженностью фиброза выявлены достоверные положительные корреляционные связи (FIB-4: коэффициент корреляции Спирмена  $\rho=0,378$ ,  $p<0,001$ ; AAR:  $\rho=0,309$ ,  $p=0,002$ ; APRI:  $\rho=0,391$ ,  $p<0,001$ ), а между результатами теста PLT/SPD и стадией фиброза — статистически значимая отрицательная корреляционная связь (PLT/SPD:  $\rho=-0,505$ ,  $p<0,001$ ) — см. рис. 1.

В группе пациентов с ПСХ ( $n=27$ ) индексы AAR, FIB-4, APRI и PLT/SPD были рассчитаны для 27 пациентов (из них 8 больных ПСХ в сочетании с АИГ). В этой группе (рис. 2) сопоставление результатов неинвазивных тестов при разных стадиях фиброза позволило установить, что только значения индекса FIB-4 статистически значимо различаются в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR ( $p=0,011$ ; критерий Краскела–Уоллиса). Между показателями FIB-4 и APRI и выраженностью фиброза печени были выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи (FIB-4:  $\rho=0,644$ ,  $p<0,001$ ; APRI:  $\rho=0,497$ ,  $p=0,008$ ), а между значениями индекса

Таблица 3

| Показатель              | AAR                 | APRI                | FIB-4               | PLT/SPD             |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Выраженный фиброз (F≥2) |                     |                     |                     |                     |
| AUROC (95% ДИ)          | 0,639 (0,524–0,755) | 0,702 (0,595–0,809) | 0,686 (0,579–0,794) | 0,763 (0,664–0,861) |
| Значение отсечения      | 1,20                | 0,81                | 1,68                | 1476,70             |
| Se,%                    | 46,7                | 71,7                | 78,7                | 66,0                |
| Sp,%                    | 72,3                | 66,0                | 57,4                | 80,9                |
| PPV,%                   | 53,4                | 58,9                | 55,7                | 70,2                |
| NPV,%                   | 66,6                | 77,4                | 79,8                | 77,7                |
| LR+                     | 1,69                | 2,11                | 1,84                | 3,45                |
| Тяжелый фиброз (F≥3)    |                     |                     |                     |                     |
| AUROC (95% ДИ)          | 0,642 (0,518–0,767) | 0,705 (0,594–0,815) | 0,694(0,582–0,806)  | 0,764 (0,662–0,866) |
| Значение отсечения      | 1,00                | 0,98                | 1,68                | 1387,50             |
| Se,%                    | 76,5                | 62,9                | 86,1                | 64,9                |
| Sp,%                    | 55,2                | 77,6                | 55,2                | 81,1                |
| PPV,%                   | 41,1                | 53,4                | 43,9                | 58,3                |
| NPV,%                   | 85,2                | 83,6                | 90,6                | 84,9                |
| LR+                     | 1,70                | 2,80                | 1,90                | 3,43                |
| Цирроз (F4)             |                     |                     |                     |                     |
| AUROC (95% ДИ)          | 0,675 (0,527–0,823) | 0,700 (0,576–0,824) | 0,715 (0,589–0,841) | 0,805 (0,694–0,915) |
| Значение отсечения      | 1,05                | 0,98                | 1,68                | 1300,70             |
| Se,%                    | 78,9                | 68,4                | 89,5                | 63,5                |
| Sp,%                    | 56,2                | 70,3                | 46,7                | 90,0                |
| PPV,%                   | 18,3                | 22,3                | 17,3                | 44,2                |
| NPV,%                   | 95,5                | 94,7                | 97,2                | 95,2                |
| LR+                     | 1,80                | 2,30                | 1,68                | 6,35                |

AUROC — площадь под ROC-кривой; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; Se — чувствительность; Sp — специфичность; PPV — прогностическая ценность положительного результата теста; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата теста; LR+ — отношение правдоподобия для положительного результата теста

PLT/SPD и степенью развития фиброза — достоверная отрицательная корреляционная связь ( $\rho = -0,440$ ,  $p = 0,021$ ). Показатели AAR достоверно не коррелировали с гистологической стадией фиброза ( $\rho = 0,152$ ,  $p = 0,45$ ) — см. рис. 2.

По результатам ROC-анализа, наибольшими значениями AUROC при различных категориях фиброза в группе пациентов с ПБЦ обладал индекс PLT/SPD (выраженный фиброз (F≥2): AUROC=0,763 [95% *доверительный интервал* (ДИ) 0,664–0,861]; тяжелый фиброз (F≥3): AUROC=0,764 [0,662–0,866]; цирроз печени (F4): AUROC=0,805 [0,694–0,915]) — рис. 3 [B, D, F], табл. 3. Значения AUROC [95% ДИ] индексов AAR, APRI и FIB-4 у пациентов с ПБЦ составляли: 0,639 [0,524–0,755], 0,702 [0,595–0,809] и 0,686 [0,579–0,794] при выраженном фиброзе (F≥2); 0,642 [0,518–0,767], 0,705 [0,594–0,815] и 0,694 [0,582–0,806] при тяжелом фиброзе (F≥3); 0,675 [0,527–0,823], 0,700

[0,576–0,824] и 0,715 [0,589–0,841] при циррозе печени (F4) соответственно — см. рис. 3 [A, C, E], табл. 3.

Диагностическую значимость индексов AAR и APRI в качестве моделей для подтверждения и/или исключения выраженного (F≥2) и тяжелого (F≥3) фиброза печени у пациентов с ПБЦ следует охарактеризовать как низкую, а следовательно, их применение будет сопряжено с высокой частотой неправильной классификации (см. табл. 3). Использование указанных моделей в этой группе для диагностики цирроза печени (F4) следует считать нецелесообразным ввиду низких значений показателя прогностической ценности положительного результата тестов, поскольку в этом случае примерно 80% пациентов с циррозом печени (F4) по данным гистологического исследования на основании результатов тестов AAR и APRI будут ошибочно отнесены к группе больных, не имеющих цирроза (F<4).

Таблица 4

| Показатель              | APRI                | FIB-4               | PLT/SPD             |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Выраженный фиброз (F≥2) |                     |                     |                     |
| AUROC (95% ДИ)          | 0,747 (0,556–0,938) | 0,844 (0,682–1,000) | 0,659 (0,452–0,865) |
| Порог отсечения         | 0,65                | 0,98                | 1112,8              |
| Se,%                    | 76,5                | 81,3                | 80,0                |
| Sp,%                    | 70,0                | 80,0                | 47,1                |
| PPV,%                   | 81,3                | 87,3                | 71,0                |
| NPV,%                   | 63,6                | 71,5                | 58,0                |
| LR+                     | 2,55                | 4,06                | 1,50                |
| Тяжелый фиброз (F≥3)    |                     |                     |                     |
| AUROC (95% ДИ)          | 0,813 (0,653–0,973) | 0,845 (0,698–0,993) | 0,791 (0,611–0,972) |
| Порог отсечения         | 1,39                | 1,65                | 1078,10             |
| Se,%                    | 53,8                | 58,3                | 100,0               |
| Sp,%                    | 85,7                | 92,8                | 61,5                |
| PPV,%                   | 90,2                | 89,3                | 66,4                |
| NPV,%                   | 69,6                | 66,9                | 91,4                |
| LR+                     | 3,76                | 8,17                | 2,59                |
| Цирроз (F4)             |                     |                     |                     |
| AUROC (95% ДИ)          | 0,741 (0,523–0,958) | 0,785 (0,594–0,975) | 0,772 (0,555–0,988) |
| Порог отсечения         | 2,18                | 3,40                | 768,20              |
| Se,%                    | 55,6                | 50,0                | 94,4                |
| Sp,%                    | 94,4                | 94,4                | 55,6                |
| PPV,%                   | 83,3                | 81,7                | 51,6                |
| NPV,%                   | 80,9                | 79,0                | 95,2                |
| LR+                     | 10,00               | 9,00                | 2,12                |

Примечания те же, что в табл. 3.

Согласно данным табл. 3, индекс FIB-4 позволяет разделить пациентов в зависимости от степени развития фиброза только внутри одной из выбранных категорий. Иными словами, одно и то же значение отсечения индекса FIB-4 (1,68) соответствует границе между выраженным (F≥2) и минимальным (F<2) фиброзом печени, тяжелым (F≥3) и умеренно выраженным (F<3) фиброзом печени, циррозом (F4) и фиброзом печени (F<4). При этом характеристики диагностической значимости индекса FIB-4 для подтверждения и/или исключения любой из выбранных категорий фиброза следует рассматривать как неприемлемые для применения в клинической практике. Выбор другого значения отсечения теста FIB-4 ведет к снижению чувствительности этой модели, специфичность при этом повышается незначительно, следовательно, такой подход нецелесообразен.

Эффективность индекса PLT/SPD у пациентов с ПБЦ превышала таковую у индексов AAR, APRI и FIB-4. Результаты теста PLT/SPD менее 1476,70 подтверждали наличие выра-

женного фиброза печени (F≥2) со специфичностью 80,9%; прогностическая ценность положительного результата при этом составляла 70,2%. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что чувствительность указанного теста для определения той же категории фиброза являлась невысокой. Чувствительность модели PLT/SPD для диагностики тяжелого фиброза (F≥3) и цирроза печени (F4) не превышает 65,0%, следовательно, ее применение будет сопряжено с высокой частотой ложноотрицательных результатов (см. табл. 3).

На основании результатов ROC-анализа качество индекса AAR для диагностики выбранных категорий фиброза печени у пациентов с ПСХ расценивали как неудовлетворительное, поэтому он был исключен из дальнейшего изучения эффективности неинвазивных методов оценки фиброза у этой группы больных (рис. 4 A, C, E). Наибольшими значениями AUROC при различных категориях фиброза в данной группе обладал индекс FIB-4 (выраженный фиброз (F≥2): AUROC=0,844 [95% ДИ 0,682–1,000]; тяжелый фиброз (F≥3): AUROC=0,845 [0,698–0,993]; цир-

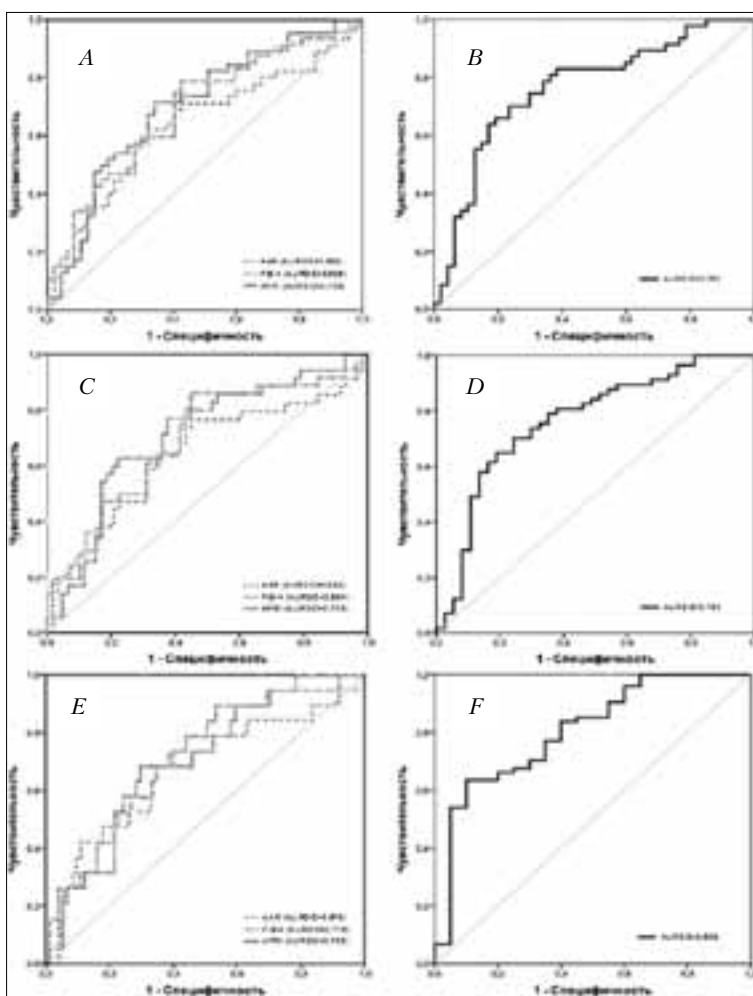


Рис. 3. ROC-кривые индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD при выраженном фиброзе ( $F \geq 2$ ) [A–B], тяжелом фиброзе ( $F \geq 3$ ) [C–D] и циррозе печени (F4) [E–F] у пациентов с ПБЦ

роз печени (F4): AUROC=0,785 [0,594–0,975] — см. рис. 4 [A, C, E], табл. 4). Значения AUROC [95% ДИ] индексов APRI и PLT/SPD у пациентов с PCX составляли: 0,747 [0,556–0,938] и 0,659 [0,452–0,865] при выраженном фиброзе ( $F \geq 2$ ); 0,813 [0,653–0,973] и 0,791 [0,611–0,972] при тяжелом фиброзе ( $F \geq 3$ ); 0,741 [0,523–0,958] и 0,772 [0,555–0,988] при циррозе печени (F4) соответственно — см. рис. 4 [A–F], табл. 4).

В целом эффективность индекса FIB-4 для диагностики выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ) у пациентов с PCX следует охарактеризовать как высокую, поскольку чувствительность и специфичность указанного индекса превышают 80%, а точность составляет 80,7% (см. табл. 4).

Индекс APRI обладал приемлемыми значениями чувствительности и специфичности — порядка 70–75%, тем не менее, прогностическая ценность отрицательного результата этого теста являлась невысокой и составляла 63,6%. Следовательно, примерно 40% пациентов со значениями индекса APRI менее 0,65 могут быть неверно отнесены

к группе лиц, не имеющих выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ).

Специфичность индекса PLT/SPD для подтверждения и/или исключения выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ) оказалась низкой — 47,1%. Из этого следует, что при применении данного индекса выраженный фиброз печени ( $F \geq 2$ ) будет ошибочно диагностирован у 53% пациентов с PCX (см. табл. 4).

Несмотря на высокую специфичность индексов APRI и FIB-4, а также на высокую чувствительность индекса PLT/SPD для определения тяжелого фиброза печени ( $F \geq 3$ ) у пациентов с PCX, чувствительность и специфичность этих тестов соответственно для диагностики той же категории фиброза были невысокими (см. табл. 4). Это означает, что применение индексов APRI и FIB-4 не позволит распознать тяжелый фиброз ( $F \geq 3$ ) примерно у 35–45% пациентов с PCX с тяжелым фиброзом печени ( $F \geq 3$ ). С другой стороны, использование индекса PLT/SPD, ввиду его невысокой специфичности, повлечет за собой ошибки классификации степени развития фиброза, а именно отнесение пациентов с более низкой стадией фиброза, т.е.  $F < 3$ , к группе больных с более высокой стадией фиброза, т.е.  $F \geq 3$ .

Согласно данным табл. 4, чувствительность индексов APRI и FIB-4 в качестве моделей для подтверждения и/или исключения цирроза печени (F4) составляет 55–50%, а следовательно, их

применение будет сопряжено с большой частотой ложноотрицательных результатов.

Индекс PLT/SPD, напротив, обладает низкой специфичностью и высокой чувствительностью для диагностики цирроза печени у пациентов с PCX, поэтому его применение у данной категории больных будет сопряжено с высокой частотой ложноположительных результатов и приведет к гипердиагностике цирроза (F4).

### Обсуждение результатов исследования

В последние годы были проведены и опубликованы работы по изучению характеристик диагностической значимости неинвазивных моделей оценки фиброза у больных ХГС [8, 9], *хроническим гепатитом В* (ХГВ) [10], НАЖБП [11] и АБП [12]. Исследований, посвященных той же проблеме, среди пациентов с хроническими холестатическими и аутоиммунными заболеваниями печени выполнено немного, большинство из них

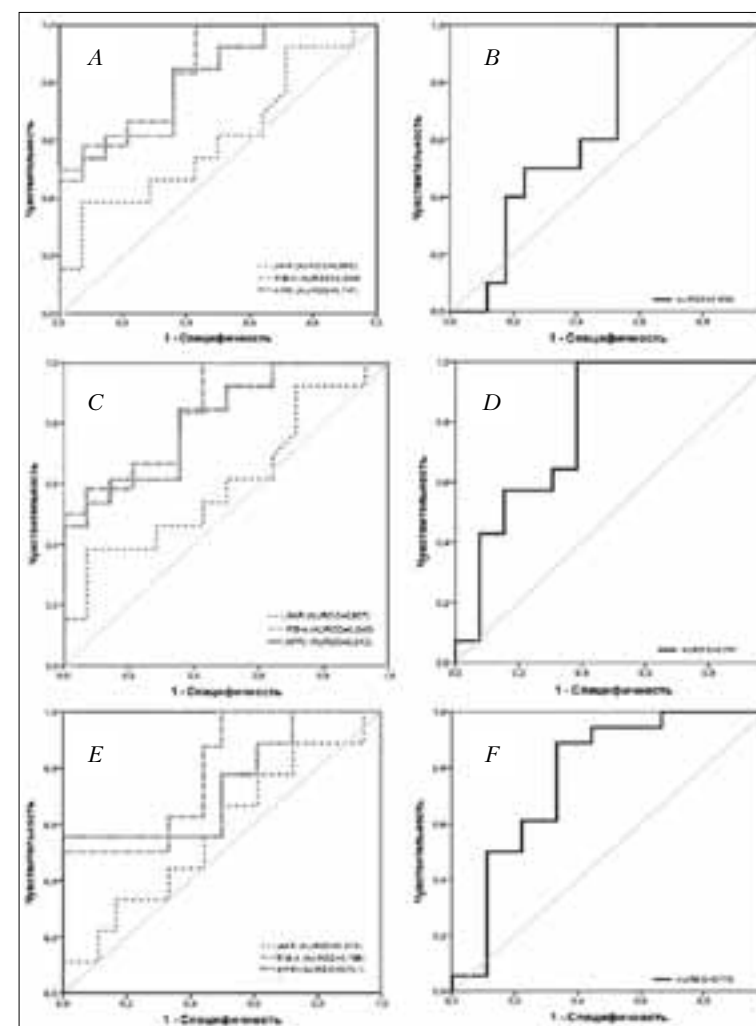


Рис. 4. ROC-кривые индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD при выраженном фиброзе ( $F \geq 2$ ) [A–B], тяжелом фиброзе ( $F \geq 3$ ) [C–D] и циррозе печени (F4) [E–F] у пациентов с PCX

включали пациентов с ПБЦ и оценивали эффективность диагностики фиброза с применением транзитной эластографии и непрямым сывороточным маркерам.

Между тем изучение характеристик диагностической значимости уже известных сывороточных маркеров, как наиболее простых в использовании и доступных методов определения степени развития фиброза, у данной группы больных представляет значительный интерес, поскольку позволяет отслеживать скорость прогрессирования фиброза, оценивать эффективность проводимой терапии и прогноз пациентов без применения инвазивной процедуры биопсии печени. Эти вопросы и послужили предпосылкой для проведения настоящего исследования, цель которого состояла в оценке характеристик диагностической значимости неинвазивных тестов, основанных на непрямым сывороточных маркерах фиброза, при определении выраженности последнего у боль-

ных с хроническими холестатическими заболеваниями печени.

В исследование были включены истории болезни 95 пациентов с ПБЦ и 27 с PCX (из них 8 пациентов с PCX в сочетании с АИГ).

При анализе распределения значений неинвазивных индексов в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR в группе больных, страдающих ПБЦ, было установлено, что между результатами тестов FIB-4, AAR и APRI и стадией фиброза существуют статистически значимые положительные корреляционные связи, а между результатами теста PLT/SPD и стадией фиброза — статистически значимая отрицательная взаимосвязь. Показатели всех изучаемых в работе неинвазивных индексов существенно различались в зависимости от стадии фиброза по данным гистологического исследования печени.

В группе пациентов с PCX положительная статистически значимая корреляция выявлена между результатами тестов FIB-4 и APRI и стадией фиброза по шкале METAVIR, а статистически значимая отрицательная корреляционная связь — между результатами теста PLT/SPD и стадией фиброза по данным гистологического исследования. При этом только показатели индекса FIB-4 достоверно различались в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR.

Сила корреляционной связи между величиной индексов AAR и APRI и выраженностью фиброза у пациентов с ПБЦ в настоящем исследовании соот-

ветствовала описанной в опубликованных ранее работах (AAR:  $\rho=0,309$ ,  $p=0,002$ ; APRI:  $\rho=0,391$ ,  $p<0,001$  по сравнению с AAR:  $\rho=0,33$ ,  $p<0,001$ ; APRI:  $\rho=0,36$ ,  $p<0,001$  и AAR:  $\rho=0,347$ ,  $p<0,001$ ; APRI:  $\rho=0,407$ ,  $p<0,001$ ) [20, 21]. В то же время результаты, полученные в группе больных PCX, были сопоставимы с результатами, представленными С. Сорепошот и соавт. [22], которые показали, что между значениями индексов APRI, FIB-4 и стадией фиброза по шкале METAVIR существует достоверная средняя по силе корреляционная связь (FIB-4:  $\rho=0,644$ ,  $p<0,001$ ; APRI:  $\rho=0,497$ ,  $p=0,008$  по сравнению с FIB-4:  $\rho=0,48$ ,  $p<0,001$ ; APRI:  $\rho=0,60$ ,  $p<0,001$ ).

Согласно данным ROC-анализа, рассчитанным значениям чувствительности, специфичности, показателям прогностической ценности отрицательного и положительного результатов тестов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD, применение любого из них для неинвазивной диагности-

ки фиброза печени у пациентов с ПБЦ является нецелесообразным.

Этот факт нашел подтверждение в опубликованных ранее работах с участием больных ПБЦ. Полученные в них данные указывают на невысокую точность не прямых сывороточных маркёров в определении степени развития фиброза при данном заболевании [21, 23–25]. Так, по результатам исследования С. Corpechot и соавт. [23] значения AUROC индексов AAR, APRI и FIB-4 составляли 0,63, 0,79 и 0,77 при выраженном фиброзе ( $F \geq 2$ ), 0,66, 0,86 и 0,83 при тяжелом фиброзе ( $F \geq 3$ ) и 0,65, 0,93 и 0,90 при циррозе печени (F4) соответственно и существенно не отличались от значений AUROC перечисленных индексов, полученных в настоящей работе (см. табл. 3). Авторы исследования указывают, что точность индексов AAR, APRI и FIB-4 в определении любой стадии фиброза была ниже, чем точность транзиторной эластографии, применение которой обеспечивало правильную классификацию у 74% пациентов с выраженным фиброзом ( $F \geq 2$ ), 80% пациентов с тяжелым фиброзом ( $F \geq 3$ ) и 93% пациентов с циррозом печени (F4).

Кроме того, М. Färkkilä и соавт. [24] в своей работе, включавшей 77 больных ПБЦ, показали, что точность прямых сывороточных маркёров, в частности гиалуроновой кислоты и N-концевого пептида проколлагена III типа (PIIINP), в диагностике выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ) превышает точность индексов AAR и APRI (AUROC=0,628 и AUROC=0,677 по сравнению с AUROC=0,542 и AUROC=0,551 соответственно).

Аналогичные результаты получены и в группе пациентов с ПСХ. Единственным исключением выступал индекс FIB-4, применение которого, как было показано, дает возможность с высокой точностью подтвердить наличие выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ) у этой группы больных. В целом данные ROC-анализа, выполненного у больных ПСХ, согласуются с результатами, полученными в исследовании С. Corpechot и соавт. [22], но важно подчеркнуть, что точность FIB-4 для подтверждения и/или исключения любой из категорий фиброза у пациентов с ПСХ в настоящем исследовании была несколько ниже: AUROC=0,624 по сравнению с AUROC=0,686 при выраженном фиброзе ( $F \geq 2$ ); AUROC=0,766 по сравнению с AUROC=0,694 при тяжелом фиброзе ( $F \geq 3$ ) и AUROC=0,9 по сравнению с AUROC=0,715 при циррозе печени (F4).

При сопоставлении результатов этого исследования, включавшего больных ПБЦ и ПСХ, с результатами работ, в которых участвовали пациенты с ХГС [9] и НАЖБП [6, 11], можно отметить, что значения AUROC индексов APRI и FIB-4, рассчитанные при выраженном фиброзе ( $F \geq 2$ ) и циррозе печени (F4) у больных ХГС и НАЖБП, превышали цифры AUROC при аналогичных категориях

фиброза у лиц с хроническими холестатическими заболеваниями печени. В то же время, согласно результатам исследований с участием пациентов с ХГВ [10], значения AUROC при выраженном фиброзе ( $F \geq 2$ ) и циррозе печени (F4) у этой группы больных были сопоставимы с таковыми, вычисленными в настоящей работе и превышали величину AUROC при тех же категориях фиброза у больных АБП [13]. Такие различия могут быть обусловлены тем, что механизмы прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени различной этиологии неодинаковы [8, 26].

На сегодняшний день наиболее часто используемым методом для оценки степени развития фиброза при ПБЦ и ПСХ выступает биопсия, инвазивная процедура, выполнение которой сопряжено с рядом ограничений. Также, по мнению многих исследователей, точность биопсии в диагностике стадии фиброза у больных ПБЦ и ПСХ является невысокой. Это связано со значительной вариабельностью гистологических изменений и степени развития фиброза в печени при хронических холестатических заболеваниях [1, 22]. Таким образом, результаты гистологического исследования биопсийного материала не всегда дают возможность правильно оценить степень развития фиброза, характер и скорость прогрессирования заболевания у каждого конкретного пациента.

Авторам опубликованных в течение последнего года обзоров литературы, посвященных проблеме неинвазивной диагностики фиброза печени при ПБЦ и ПСХ [1, 2], удалось систематизировать накопленные к этому моменту данные и предложить альтернативы инвазивной процедуре биопсии печени. В случае ПБЦ новыми инструментами для определения выраженности фиброза могут выступать транзиторная эластография, индекс Enhanced Liver Fibrosis score® (запатентованная формула, учитывающая уровни гиалуроновой кислоты, металлопротеиназы 3-го типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа; Siemens Healthcare, Эрланген, Германия), уровень гиалуроновой кислоты и индекс APRI. Что касается ПСХ, то по мнению авторов указанных работ [1, 2, 22] только транзиторная эластография может быть рекомендована сегодня для неинвазивной диагностики фиброза печени у этой категории больных. Связано это с тем, что исследования по определению характеристик диагностической значимости других методов оценки степени развития фиброза у больных ПСХ до сих пор либо не проведены, либо продемонстрировали неудовлетворительные результаты.

## Заключение

Таким образом, по нашим данным, использование любого из изучаемых индексов (AAR, APRI, FIB-4 или PLT/SPD) с целью неинвазивной диа-

гностики фиброза печени ввиду неудовлетворительных значений чувствительности и/или специфичности, а также показателей прогностической ценности положительных или отрицательных результатов этих тестов у пациентов с ПБЦ нецелесообразно.

Применение индекса FIB-4 у больных ПСХ дает возможность с высокой точностью (80,7%)

## Список литературы

1. Corpechot C. Utility of noninvasive markers of fibrosis in cholestatic liver diseases. Clin Liver Dis 2016; 20(1):143-58.
2. Poupon R. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. Dig Dis 2015; 33 (Suppl. 2):115-7.
3. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis. M.: GEOTAR-Media, 2011.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2009; 51(2):237-67.
5. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D.; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. Hepatology 2009; 49(3):1017-44.
6. Castera L., Pinzani M. Noninvasive assessment of liver fibrosis: are we ready? Lancet 2010; 375(9724):1419-20.
7. Goodman Z.D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 2007; 47(4):598-607.
8. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. J Hepatol 2015; 63(1):237-64.
9. Duarte-Rojo A., Altamirano J.T., Feld J.J. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. Ann Hepatol 2012; 11 (4):426-39.
10. Castera L. Hepatitis B: are noninvasive markers of liver fibrosis reliable? Liver Int 2014; 34 (Suppl. 1):91-6.
11. Fitzpatrick E., Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. World J Gastroenterol 2014; 20(31):10851-63.
12. Chrostek L., Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20 (25):8018-23.
13. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(2):41-57.
13. Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian scientific liver society on diagnosis and treatment of a cholestasis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(2):41-57.
14. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International

установить у них стадию выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ). Чувствительность данного индекса в определении тяжелого фиброза ( $F \geq 3$ ) и цирроза печени (F4) у этих пациентов оказывается низкой, что делает нецелесообразным его использование в клинической практике.

- autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31(5):929-38.
15. Giannini E., Botta F., Fasoli A., et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. Dig Dis Sci 1999; 44(6):1249-53.
  16. Way C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38(2):518-26.
  17. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006; 43(6):1317-25.
  18. Testa R., Testa E., Giannini E., Borro P., Milazzo S., Isola L., et al. Noninvasive ratio indexes to evaluate fibrosis staging in chronic hepatitis C: role of platelet count/spleen diameter ratio index. J Intern Med 2006; 260(2):142-50.
  19. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.
  19. Gerasimov A.N. Medical statistics. M.: LLC «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2007.
  20. Alempijevic T., Krstic M., Jesic R. Biochemical markers for noninvasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol 2009; 15(5):591-4.
  21. Lee H.H., Seo Y.S., Um S.H., Won N.H., Yoo H., Jung E.S., et al. Usefulness of noninvasive markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic liver disease. J Korean Med Sci 2010; 25(1):67-74.
  22. Corpechot C., Gaouar F., El Naggar A., Kemgang A., Wendum D., Poupon R., et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2014; 146(4):970-9.
  23. Corpechot C., Carrat F., Poujol-Robert A., Gaouar F., Wendum D., Chazouillères O., Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012; 56(1):198-208.
  24. Färkkilä M., Rautiainen H., Karkkainen P., et al. Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. Liver Int 2008; 28 (6):787-97.
  25. Floreani A., Cazzagon N., Martinez D., Cavalletto L., Baldo V., Chemello L. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis 2011; 43(11):887-92.
  26. Hernandez-Gea V., Friedman S.L. Pathogenesis of liver fibrosis. Annu Rev Pathol 2011; 6:425-56.

# Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни

В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.В. Охлобыстин, Ю.О. Шульпекова, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина

## Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, Ye.K. Baranskaya, A.V. Okhlobystin, Yu.O. Shulpekova, A.S. Trukhmanov, A.A. Sheptulin, T.L. Lapina

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую

библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 15 лет. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Методы, использованные для анализа доказательств:

| Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины) |                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень                                                                           | Тип данных                                                                                                                                                                                  |
| 1a                                                                                | Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований                                                                                                                   |
| 1b                                                                                |                                                                                                                                                                                             |
| 2a                                                                                |                                                                                                                                                                                             |
| 2b                                                                                |                                                                                                                                                                                             |
| 3                                                                                 |                                                                                                                                                                                             |
| 4                                                                                 | Доказательства, полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай–контроль) |
| 4                                                                                 | Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов                                                                |

**Баранская Елена Константиновна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
**Baranskaya Yelena K** — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.  
**Шульпекова Юлия Олеговна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
**Shulpekova Yuliya O** — MD, associate professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld

- обзоры опубликованных мета-анализов;
  - систематические обзоры с таблицами доказательств.
- Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**
- консенсус экспертов.

| Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сила                                           | Описание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| A                                              | По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оценённые как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов |
| B                                              | Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 1++ или 1+                                                                                                 |
| C                                              | Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 2++                                                                                                        |
| D                                              | Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+                                                                                                                                                                                                                                                 |

- Экономический анализ:**
- анализ стоимости не проводили и публикации по фармакоэкономике не анализировали.
- Метод валидации рекомендаций:**
- внешняя экспертная оценка;
  - внутренняя экспертная оценка.

### Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизированы и обсуждены председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт рассмотрен, внесенные после этого изменения в рекомендации зарегистрированы. Если же изменения не вносили, то регистрировали причины отказа от их внесения.

### Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на Российской гастроэнтерологической неделе в 2015 г.

### Определение

**Жёлчнокаменная болезнь** (ЖКБ, син.: холелитиаз) — хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в жёлчных путях.

При образовании камней в *жёлчном пузыре* (ЖП) говорят о «холецистолитиазе», в общем жёлчном протоке — о «холедохолитиазе», во внутрипеченочных протоках — о «внутрипеченочном холелитиазе».

### Основной код по МКБ-10

K80 Жёлчнокаменная болезнь.

### Эпидемиология

ЖКБ характеризуется достаточно высокой распространенностью в странах с западным стилем жизни (Европа, Северная Америка, Россия): это заболевание регистрируют с частотой приблизительно 10–15%. Столь высокую частоту, помимо вклада генетических факторов, объясняют особенностями питания — потреблением повышенного количества простых углеводов. В Африке, странах Азии и Японии распространенность ЖКБ 3,5–5%.

В эпидемиологическом исследовании NANESH III отмечены значительные расовые различия в частоте развития ЖКБ, что подчеркивает важный вклад генетических факторов в патогенез болезни. Среди некоторых народностей частота развития ЖКБ чрезвычайно высока: у мексиканцев и чилийских индейцев вероятность образования жёлчных камней в течение жизни достигает 45–80%.

Основные факторы риска развития ЖКБ:

- возраст. Заболеваемость ЖКБ четко коррелирует с возрастом. В странах с западным стилем жизни частота выявления ЖКБ в пожилом возрасте достигает 30%, однако максимальную частоту клинических проявлений ЖКБ регистрируют в возрасте 40–69 лет;

• женский пол. Риск развития ЖКБ у женщин выше примерно в 2–3 раза, что связывают с влиянием эстрогенов на литогенный потенциал. Однако с возрастом различия в заболеваемости мужчин и женщин сглаживаются: в возрастной группе 30–39 лет соотношение риска развития ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, в возрасте 40–49 лет — 1,6:1, в возрасте 50–59 лет — 1,2:1;

• беременность. Риск развития ЖКБ повышается на фоне беременности, особенно при повторных беременностях (вероятность камнеобразования увеличивается в 10–11 раз). Билиарный сладж образуется у 20–30% беременных, камни — у 5–12%, однако зарегистрированы случаи спонтанного растворения камней после родов;

• заместительная гормональная терапия в период постменопаузы (риск развития ЖКБ возрастает в 3,7 раза);

• прием эстрогенов — у лиц обоих полов;

• отягощенная наследственность по ЖКБ (риск повышен в 4–5 раз);

• ожирение, гипертриглицеридемия. ЖКБ выявляют примерно у 20% больных с метаболическим синдромом;

• сахарный диабет (риск повышен в 3 раза);

• цирроз печени (риск повышен в 10 раз);

• применение лекарственных средств, влияющих на концентрацию *холестерина* (ХС) в желчи, моторику желчных путей или способных к кристаллизации в желчи (соматостатин, фибраты, цефтриаксон);

• быстрое похудание, бариатрические вмешательства (вероятность развития ЖКБ более 30%);

• поражение терминальных отделов подвздошной кишки;

• достаточно продолжительное полное парентеральное питание.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты развития ЖКБ у детей и подростков, наиболее вероятная причина которого — «эпидемия избыточной массы тела».

## История изучения заболевания

Сведения об обнаружении желчных камней найдены в старинных источниках. Желчные камни использовали в качестве ритуальных украшений и в культовых обрядах. Описания признаков ЖКБ приводятся в трудах Гиппократы, Авиценны, Цельса. Сохранились сведения о том, что основоположники медицинской науки древности Гален и Везалий обнаруживали желчные камни при вскрытии трупов. Французский врач Жан Фернель (J. Fernel) в XIV веке описал клиническую картину ЖКБ, а также установил ее связь с желтухой. Немецкий анатом А. Фатер (A. Vater) в XVIII веке изучил морфологию желчных камней и отметил, что причиной их образова-

ния служит сгущение желчи. Химическое исследование желчных камней впервые предпринял Д. Галеати (D. Galeati) в середине XVIII века.

Сведения о ЖКБ, накопленные к тому времени, обобщил немецкий анатом и физиолог А. Галлер (A. Haller) в трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani», написанных в середине XVIII века. А. Галлер разделил все желчные камни на два класса: большие яйцеобразные, как правило, одиночные, состоящие из «безвкусного желтого вещества, которое при подогревании плавится и способно гореть», и более мелкие, темноокрашенные, многогранные, которые обнаруживают не только в ЖП, но и в желчных ходах. Таким образом, современная классификация желчных камней с разделением их на холестериновые и пигментные фактически была обоснована уже давно.

Современник А. Галлера Ф. П. де ла Саль (F.P. de la Salle) выделил из желчных камней субстанцию, «похожую на жировоск», представленную тонкими серебристыми пластинками. В конце XVIII — начале XIX века холестерин был выделен в чистом виде А. де Фуркруа (A. de Fougroy), а из желчи — немецким химиком Л. Гмелиным (L. Gmelin) и французским химиком М. Шеврёлем (M. Chevreul), который назвал его холестерином (от греч. chole — желчь, stereos — объемный). В середине XIX века появились первые теории происхождения желчных камней, среди которых выделились два основных направления: сторонники первого считали первопричиной образования камней нарушение состояния печени, которая продуцирует патологически измененную желчь, а приверженцы второго — патологические изменения (воспаление, стаз) в ЖП. Основатель первого направления — английский врач Дж. Тудикум (G. Thudichum). Приверженцем второго направления был С.П. Боткин, который указывал на значение воспалительных изменений в развитии ЖКБ и подробно описал симптоматику заболевания и подходы к его лечению. Одну из первых экспериментальных моделей калькулезного холецистита создал П. С. Иконников в 1915 г.

В конце XIX века были предприняты первые попытки хирургического лечения ЖКБ: в 1882 г. Карл Лангенбах (C. Langenbuch) провел первую в мире *холецистэктомию* (ХЭ), а в России эта операция впервые выполнена в 1889 г. Ю.Ф. Косинским. Большой вклад в развитие хирургии билиарного тракта внесли С.П. Федоров, И.И. Греков, А.В. Мартынов. В 1947 г. описан «постхолецистэктомический синдром», характеризующийся сохранением симптомов ЖКБ или их появлением после удаления ЖП. Следует отметить значительную клиническую гетерогенность этого понятия; исследования по изучению этого синдрома продолжают по сей день.

В конце XX века на смену традиционной ХЭ пришли менее инвазивные методы — лапароскопическая ХЭ [впервые выполнена в Германии Э. Мюге (E. Muguet) в 1985 г.] и ХЭ из минидоступа, или «мини-холецистэктомия» [Прудков М.И., 1986; Ветшев П.С. и сотрудники, 2005]. В настоящее время в клиническую практику активно внедряется роботассистированная технология лапароскопической ХЭ.

В конце XX — начале XXI века сделаны важные открытия в области изучения генетической предрасположенности к ЖКБ. Накоплен опыт успешного применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных конкрементов. В последние годы проблема ЖКБ привлекает повышенное внимание в связи с «эпидемией избыточной массы тела» и участвовавшими случаями образования камней у детей и подростков.

## Этиология и патогенез

Причиной образования камней служит избыточная концентрация желчи. Различают камни двух основных видов — холестериновые и пигментные.

**Холестериновые.** Содержание ХС в них более 50% (и даже более 90% в так называемых чисто холестериновых камнях). В состав этих камней входят также желчные пигменты и соли кальция, матрикс состоит из гликопротеинов слизи. Чисто холестериновые камни обычно более крупные, единичные, желтовато-белые. На их поверхности может образоваться кальциевая раковина.

**Пигментные.** Содержание ХС в них менее 20%, камни состоят преимущественно из кальция билирубината, полимероподобных комплексов кальция и гликопротеинов слизи. Различают два подтипа пигментных камней:

• черные, состоящие преимущественно из кальция билирубината, обычно множественные, легко крошащиеся, размером менее 5 мм, рентгенопозитивные в 50–75% случаев. Образование черных камней наиболее характерно для гемолиза и цирроза печени;

• коричневые, состоящие из кальциевых солей неконъюгированного билирубина, муциновых гликопротеинов, ХС, пальмитата и стеарата кальция, мягкие, слоистые, рентгеногегативные. Образование коричневых камней свойственно хроническому воспалительному процессу во внутри- и внепеченочных желчных путях. В ядре камня могут быть обнаружены включения бактериальных компонентов, что указывает на возможную связь образования этих камней с инфекцией.

Камни размером до 1 см условно обозначают как мелкие, 1–2 см — средние и более 2 см — крупные, хотя при проведении инструментальной диагностики возможны ошибки в оценке размера камней.

Механизмы формирования желчных камней при наличии определенных факторов риска, образования билиарного сладжа и развития ЖКБ представлены в табл. 1.

### Образование холестериновых камней

По современным представлениям, первой ступенью образования холестериновых камней служит билиарный сладж.

ХС — один из основных компонентов желчи; в водной фазе он находится во взвешенном состоянии — в виде смешанных мицелл или пузырьков, включающих ХС, ФЛ, ЖК. ХС и ФЛ секретируются гепатоцитами в желчь в виде однослойных пузырьков, которые затем превращаются в смешанные мицеллы.

В условиях относительного избытка ХС («литогенная желчь») образуются нестабильные, обогащенные ХС пузырьки, которые сливаются в более крупные многопластинчатые структуры — преципитаты кристаллов.

Образование литогенной желчи — важнейший этап камнеобразования. Непосредственные причины образования литогенной желчи:

• увеличенный синтез ХС:

— вследствие повышенной активности гидроксиметилглутарил-коэнзима А (HMG-CoA) -редуктазы — фермента, определяющего скорость синтеза ХС в печени,

— вследствие повышенного захвата ХС клетками печени из кровотока и его переноса в желчь (в частности, на фоне потребления высококалорийной пищи, богатой углеводами и ХС);

• измененное соотношение ХС, ФЛ, ЖК в желчи:

— вследствие наследственных особенностей активности ферментов, контролирующих синтез и перенос этих составляющих (табл. 2),

— вследствие уменьшения синтеза ЖК в печени и нарушения их энтерогепатической циркуляции.

Главным фактором, определяющим скорость захвата ЖК из кровотока и их перенос в желчь, служит активность транспортеров ЖК на мембране гепатоцита, обращенной в сторону желчного канальца.

**Вклад генетических факторов** подчеркивают высокая частота выявления желчных камней у родственников первой степени родства больных с ЖКБ, а также высокая распространенность ЖКБ у определенных народностей.

У пациентов с ЖКБ увеличение содержания ХС в пище влечет за собой повышение секреции ХС в желчь. При отсутствии ЖКБ секреция ХС не повышается даже на фоне потребления пищи, богатой ХС. Таким образом, генетические факторы в сочетании с потреблением высококалорийной и богатой ХС пищи создают основу для развития ЖКБ.

Таблица 1

Факторы, предрасполагающие к образованию билиарного сладжа, холестериновых и пигментных жёлчных камней

| Факторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Механизмы                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Холестериновые камни</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Демографические/генетические факторы: <ul style="list-style-type: none"><li>самая высокая распространенность среди североамериканских индейцев, чилийских индейцев, чилийцев латиноамериканского происхождения</li><li>более высокая распространенность в Северной Европе и Северной Америке по сравнению с Азией</li><li>самая низкая распространенность в Японии</li><li>семейная предрасположенность</li></ul> | ↑ секреции ХС в жёлчь, ↓ секреции ФЛ, связанные с генетическими факторами                                                                                                                                                                                 |
| Ожирение, метаболический синдром                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ↑ секреции ХС в жёлчь, ↓ моторики ЖП из-за снижения чувствительности к холецистокинину                                                                                                                                                                    |
| Сахарный диабет 2-го типа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | То же                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Похудание на фоне низкокалорийной, особенно очень низкокалорийной диеты (≤800 ккал в сутки)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Мобилизация ХС из тканей с ↑ его секреции в жёлчь; ↓ энтерогепатической циркуляции ЖК. Эстрогены стимулируют печеночные липопротеиновые рецепторы, ↑ захват ХС из пищи и его секрецию в жёлчь, ↓ превращение ХС в его эфиры, угнетают секрецию ЖК в жёлчь |
| Женский пол                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | То же                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Прием препаратов эстрогенов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | » »                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Возраст более 40 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ↑ секреции ХС в жёлчь, ↓ пула и секреции ЖК, ↑ секреции муцинов?                                                                                                                                                                                          |
| Снижение моторики ЖП с формированием билиарного сладжа <ul style="list-style-type: none"><li>А. Продолжительное полное парентеральное питание</li><li>Б. Голодание</li><li>В. Беременность</li><li>Г. Влияние лекарств (в частности, октреотида)</li></ul>                                                                                                                                                        | ↓ опорожнения ЖП                                                                                                                                                                                                                                          |
| Терапия клофибратом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ↑ секреции ХС в жёлчь                                                                                                                                                                                                                                     |
| Снижение секреции ЖК <ul style="list-style-type: none"><li>А. Первичный билиарный цирроз</li><li>Б. Дефект гена CYP7A1</li><li>В. Поражение терминального отдела подвздошной кишки</li></ul>                                                                                                                                                                                                                      | ↓ содержания ЖК в жёлчи                                                                                                                                                                                                                                   |
| Дефект гена MDR3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ↓ содержания ФЛ в жёлчи                                                                                                                                                                                                                                   |
| Смешанные нарушения <ul style="list-style-type: none"><li>А. Высококалорийное питание — с высоким содержанием жира и простых углеводов (последнее играет главную роль)</li><li>Б. Повреждения спинного мозга</li></ul>                                                                                                                                                                                            | ↑ секреции ХС в жёлчь<br>↓ содержания ЖК в жёлчи<br>↓ опорожнения ЖП                                                                                                                                                                                      |
| <b>Пигментные камни</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Демографические/генетические факторы: азиатское происхождение, проживание в сельской местности<br>Хронический гемолиз<br>Алкогольный цирроз печени<br>Пернициозная анемия<br>Муковисцидоз<br>Хроническая инфекция жёлчных путей, паразитоз<br>Заболевания / резекция подвздошной кишки, обходные анастомозы                                                                                                       | ↑ секреции муцинов, иммуноглобулинов<br>Деконъюгация билирубина<br>Повышенное всасывание неконъюгированного билирубина из-за попадания ЖК в толстую кишку                                                                                                 |

Примечание. ФЛ — фосфолипиды, ЖК — жёлчные кислоты, ЖП — жёлчный пузырь.

Таблица 2

Изменения соотношения ХС, ФЛ и ЖК в жёлчи при наличии генетических изменений активности ферментов, контролирующих обмен и перенос ХС

| Фермент и его активность, обусловленная генетическими особенностями                                                                      | Относительное содержание в жёлчи |              |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------|---------|
|                                                                                                                                          | ХС                               | ФЛ (лецитин) | ЖК      |
| ↑ ABCG5/G8 (члены 5, 8 класса G суперсемейства АТФ-связывающей кассеты транспортеров)                                                    | ↑                                | В норме      | В норме |
| ↓ CYP7A1 (субъединица 7A1 цитохрома P450)                                                                                                | В норме                          | В норме      | ↓       |
| ↓ MDR3 (ABCB4) [белок множественной лекарственной резистентности (член 4 класса В суперсемейства АТФ-связывающей кассеты транспортеров)] | В норме                          | ↓            | В норме |

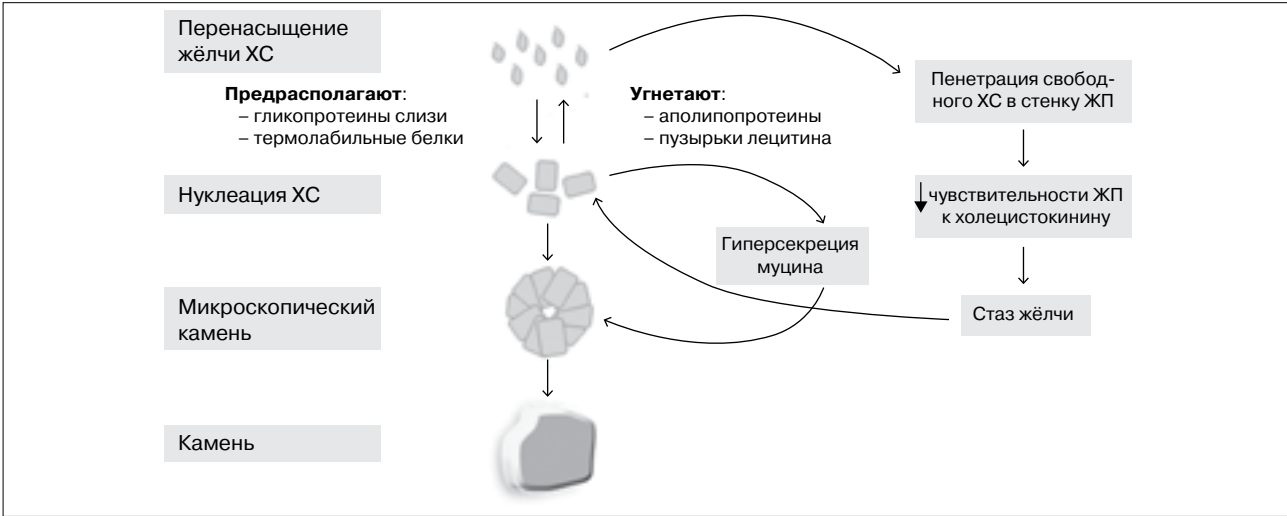


Рис. 1. Этапы образования холестериновых камней [по N.J. Greenberger, G. Paumgartner, 2015, с изменениями].

Роль генетических факторов подтверждают результаты обследования близнецов. У монозиготных близнецов вклад генетических факторов в развитие ЖКБ можно оценить в 25%, условий окружающей среды — в 13%, индивидуальных особенностей стиля жизни — в 62%.

Описан полиморфизм гена, кодирующего строение белка ABCG5/G8 — внутрипеченочно-го переносчика ХС, при котором повышена его секреция в жёлчь (см. табл. 2).

Высокий риск развития ЖКБ у отдельных народностей связывают с особенностями митохондриальной ДНК, при которых снижена скорость превращения ХС в ЖК и повышено соотношение ХС/ЖК в жёлчи.

По-видимому, в большинстве случаев ЖКБ имеет полигенное происхождение, однако возможны случаи моногенного наследования. Так, при мутации гена CYP7A1 с дефицитом холестерин-7-гидроксилазы, катализирующей первый этап превращения ХС в ЖК, наблюдается относительный дефицит ЖК. У гомозиготных носителей мутантного гена CYP7A1 всегда развивается гиперхолестеринемия и ЖКБ, у гетерозигот лишь отмечается предрасположенность к ним.

При мутации гена MDR3 (ABCB4), кодирующего экспортную помпу ФЛ на каналикулярной мембране гепатоцитов, замедлен их перенос в жёлчь, в результате чего наблюдаются перенасыщение жёлчи ХС и формирование камней в разных отделах билиарной системы. Таким образом, избыток ХС по отношению к ЖК и ФЛ чаще связан с гиперсекрецией ХС, однако может быть обусловлен и недостаточной секрецией ЖК и ФЛ.

Состояния, при которых нарушается обмен ЖК, служат дополнительным фактором, способствующим перенасыщению жёлчи ХС. Повышенное гидроксилирование холевой кислоты приводит к замещению ее пула возросшим пулом дезоксихолевой кислоты. Чрезмерное поступление дезоксихолата в жёлчь сопровождается гиперсекрецией ХС.

Необходимые условия формирования камней (рис. 1).

• Перенасыщение жёлчи ХС. Это необходимое, но недостаточное условие камнеобразования. В большинстве случаев время нахождения жёлчи в ЖП недостаточно велико для ее осаждения и роста кристаллов ХС.

• Нуклеация кристаллов моногидрата ХС, которая может происходить при наличии провоцирующих факторов и/или недостатке препятствующих факторов. По современным представлениям, нуклеации способствуют муцины и немучиновые гликопротеины (в частности, иммуноглобулины), а препятствуют аполипопротеины А-I, А-II и некоторые другие гликопротеины. По-видимому, нуклеация кристалла моногидрата ХС и его рост происходят в слое муцинового геля. В результате слияния пузырьков образуются жидкие кристаллы, которые затем превращаются в твердые. Дальнейший рост происходит вследствие оседания перенасыщенных ХС пластинчатых структур и пузырьков.

• Снижение моторики ЖП вследствие снижения чувствительности к холецистокинину и/или автономной нейропатии. Если ЖП полностью «выбрасывает» перенасыщенную жёлчь, камни не смогут расти. **У многих пациентов с ЖКБ моторика ЖП снижена.**

**Билиарный сладж** можно охарактеризовать как образование толстого слоя слизистого материала, состоящего из кристаллов лецитин-ХС, моногидрата ХС, билирубината кальция, муцинового геля. Обычно в наиболее низко расположенной части ЖП образуется слой осадка полукруглой формы, который имеет характерный вид при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ). Для формирования билиарного сладжа необходимы нарушение баланса между выработкой и деградацией муцина и нуклеация компонентов жёлчи на фоне перенасыщения ХС и кальция билирубинатом.

Образование билиарного сладжа можно рассматривать как ступень, предшествующую формированию холестериновых камней. Согласно наблюдениям, в течение ближайших 2 лет сладж приблизительно в 18% случаев исчезает, в 60% — исчезает и появляется вновь, в 14% — образуются жёлчные камни, в 6% случаев возникают приступы билиарной колики.

Формирование сладжа часто происходит при нарушении сократительной функции ЖП и ассоциировано практически с теми же факторами, что и развитие ЖКБ (см. табл. 1).

### Образование пигментных камней

Пигментные камни чаще наблюдаются у лиц азиатского происхождения, сельских жителей, при хроническом гемолизе, бактериальной контаминации жёлчных путей, заболеваниях с поражением подвздошной кишки (в частности, при болезни Крона), наложении анастомозов, муковисцидозе, циррозе печени, синдроме Жильбера (см. табл. 1).

При инфекции жёлчевыводящих путей (*E.coli*) и паразитозе (*Ascaris lumbricoides*, *Opisthorchis sinensis*) под влиянием  $\beta$ -глюкуронидазы бакте-

рий происходит деконъюгация билирубина, он становится нерастворимым и включается в состав камней.

При гемолизе возрастает экскреция конъюгированного билирубина в жёлчь, затем он подвергается деконъюгации в жёлчных путях под влиянием эндогенной глюкуронидазы.

Образованию пигментных камней также способствуют нарушения функции эпителия ЖП по поддержанию pH жёлчи и образованию солей билирубина, а также выработка бактериями фосфолипазы А, которая катализирует гидролиз ФЛ жёлчи до лизолецитина и ЖК, участвующих в образовании матрикса пигментных камней.

### Клиническая картина

«Классический тип» пациента с ЖКБ — женщина старше 40 лет, гиперстенического телосложения, с увеличенной массой тела, рожавшая. Однако следует помнить о нарастающей заболеваемости молодых людей и даже детей с увеличенной массой тела.

ЖКБ может протекать бессимптомно. Клинические проявления возникают при развитии воспаления или обструкции жёлчных путей вследствие миграции камней в область шейки ЖП, пузырный или общий жёлчный проток.

Основные клинические проявления ЖКБ — приступы жёлчной колики и острого холецистита. Кроме того, могут наблюдаться холангит и атаки острого билиарного панкреатита. Возможность развития хронического билиарного панкреатита остается предметом дискуссий.

**Жёлчная (билиарная, печеночная) колика** — наиболее часто наблюдающееся и характерное проявление ЖКБ. Причиной развития колики служит вклинение камня в шейку ЖП или его попадание в пузырный проток либо общий жёлчный проток. Обструкция и рефлексорный спазм вызывают повышение внутрипросветного давления и появление висцеральной боли.

В типичных случаях жёлчная колика развивается через 1–1,5 ч после употребления жирной, жареной пищи или непривычно большого объема пищи после длительного ограничения, интенсивность ее быстро нарастает, достигая «плато», при этом боль выраженная и достаточно постоянная, распирающая (рис. 2). Название «колика», означающее сильную схваткообразную боль, не совсем точно отражает характер жёлчной колики, так как при ней боль не имеет волнообразно усиливающегося характера. В англоязычной литературе для обозначения подобных приступов применяют термин «билиарная боль» (см. табл. 4; рис. 3).

Смещение камня также могут провоцировать тряская езда, наклоны туловища. Продолжительность жёлчной колики может составлять

от нескольких минут до нескольких часов. Боль локализуется в эпигастриальной области и правом подреберье, может иррадиировать под правую лопатку, в межлопаточное пространство, область на уровне нижних грудных позвонков, правое плечо и шею справа (см. рис. 3). Часто сопровождается тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, и вегетативными расстройствами (тахии- или брадикардия, изменения артериального давления), явлениями пареза кишечника или позывами на дефекацию, повышением температуры тела до субфебрильных значений. Пациент мечется в постели. Приступ разрешается при введении спазмолитиков или самопроизвольно. Боль чаще прекращается быстро, реже интенсивность ее уменьшается постепенно.

Нередко жёлчная колика возникает в ночное время, через несколько часов после засыпания. Согласно выводам исследователей из Дании, боль в правом верхнем квадранте живота в ночные часы характерна именно для патологии жёлчных путей.

Приступы жёлчной колики могут иметь стертый характер и повторяться достаточно часто, в подобных случаях диагноз иногда формулируют как «обострение хронического калькулезного холецистита». Однако во многих случаях более правильно расценивать симптоматику как проявление повторных колик, связанных с обструкцией шейки ЖП.

В том случае, если приступ билиарной колики продолжается более 6 ч, следует заподозрить развитие острого холецистита. При повышении уровня билирубина и/или щелочной фосфатазы в сыворотке крови следует исключать наличие камня в общем жёлчном протоке. Присоединение лихорадки с ознобом после приступа колики, как правило, означает развитие осложнений — острого холецистита, острого панкреатита, холангита.

**Острый холецистит**, как правило, развивается вследствие обструкции шейки/пузырного протока камнем. При симптомном течении ЖКБ острый холецистит отмечается с частотой до 10%.

Воспаление запускается тремя факторами:

1) механическим воздействием повышенного внутрипросветного давления и растяжения, что ведет к ишемии стенки;

2) химическим воздействием лизолецитина, высвобождающегося из лецитина жёлчи под действием фосфолипазы, а также других тканевых факторов;

3) бактериальной инфекцией, выраженные признаки которой обнаруживают у 50–85% пациентов (при остром холецистите из пузырной жёлчи чаще всего высевают *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*).

Острый холецистит обычно начинается как атака билиарной боли, которая постепенно уси-

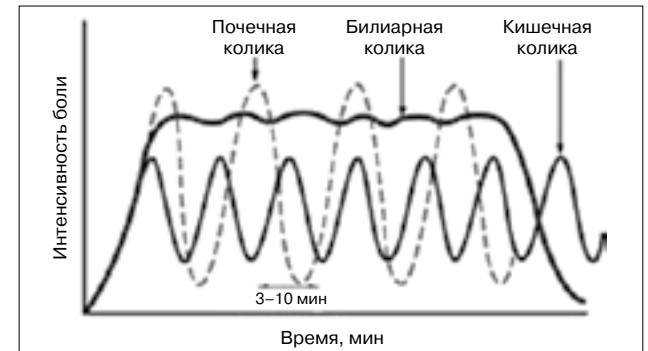


Рис. 2. Отличия билиарной колики от кишечной и почечной по характеру боли.

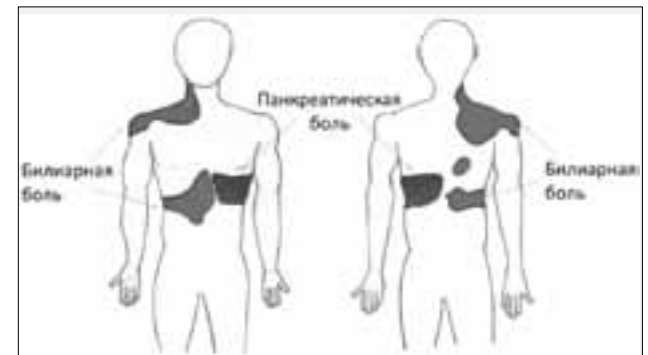


Рис. 3. Локализация боли при заболеваниях жёлчных путей и поджелудочной железы.

ливается, становится более разлитой, захватывая правое подреберье. Как и при жёлчной колике, боль может иррадиировать в межлопаточную область, правую лопатку или плечо (см. рис. 3). У 60–70% больных в прошлом отмечались схожие симптомы, которые спонтанно разрешались. Постепенно присоединяются признаки раздражения брюшины:

— более отчетливая локализация и нарастание боли,

— ее усиление при сотрясении и глубоком дыхании,

— явления непроходимости кишечника (анорексия, повторная рвота, вздутие живота, ослабление перистальтических шумов),

— характерные симптомы, определяемые при пальпации (табл. 3).

Чаще отмечается лихорадка низких градаций (38–39 °C), однако возможна высокая лихорадка с ознобом. В более позднем периоде, при воспалении жёлчных протоков и лимфатических узлов, может присоединиться желтуха. В отсутствие такого осложнения, как перфорация ЖП, признаки разлитого перитонита обычно не наблюдаются.

В общем анализе крови выявляют лейкоцитоз (обычно в пределах  $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), в биохимическом анализе могут быть обнаружены умеренная гипербилирубинемия (общий билирубин обычно

Таблица 3

Результаты пальпации живота при остром холецистите

| Приемы                                                             | Результат                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пальпация в правом верхнем квадранте живота                        | Болезненность — практически у всех пациентов (в старческом возрасте, при сахарном диабете, на стадии гангрены болезненность может не определяться) |
| Пальпация ЖП                                                       | Выявление увеличенного напряженного ЖП у 25–50% пациентов                                                                                          |
| Нажатие пальцем с последующим резким высвобождением брюшной стенки | Выраженная болезненность (пациент вскрикивает) — симптом Щеткина—Блюмберга                                                                         |
| Перкуссия в проекции ЖП                                            |                                                                                                                                                    |
| Введение пальцев под реберную дугу на высоте вдоха или при кашле   | Выраженная болезненность (пациент вскрикивает, возможен рефлексорный ларингоспазм) — симптом Мерфи                                                 |

менее 85,5 мкмоль/л, прямой — менее 5 мг/дл) и умеренное повышение уровня трансаминаз.

На основании только клинических данных безошибочно исключить развитие острого холецистита сложно, поэтому важное значение имеют дополнительные методы исследования (см. далее).

Несвоевременная диагностика острого холецистита может привести к развитию **смертельно опасных осложнений**: эмпиемы, гангрены, перфорации ЖП, жёлчного перитонита. Для эмпиемы и развивающейся гангрены характерны усиление боли в правом подреберье и повышение температуры тела на фоне острого холецистита, нарастание лейкоцитоза — выше  $15 \times 10^9$  /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, несмотря на проведение адекватной антибактериальной терапии. По мере прогрессирования гангренозных изменений возможно стихание боли. Подробное рассмотрение осложнений выходит за рамки данного обзора.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика боли в правом верхнем квадранте живота, которая характерна для ЖКБ, иногда сопряжена со значительными трудностями. В табл. 4 представлены основные нозологические формы, которые следует различать. **Это особенно актуально в отношении ишемической болезни сердца.**

Приступ жёлчной колики необходимо дифференцировать от проявлений нижнего инфаркта миокарда, начинающейся атаки панкреатита, кишечной колики, поэтому важно полноценное физикальное обследование пациента с оценкой состояния всех систем.

Для исключения инфаркта миокарда, особенно у лиц, у которых имеются факторы риска развития ишемической болезни сердца, целесообразно проводить регистрацию электрокардиограммы.

Атака панкреатита характеризуется присоединением интенсивной опоясывающей боли и повторной рвотой.

При кишечной колике дефекация и отхождение газов, как правило, приводят к уменьшению интенсивности боли.

Неотчетливо выраженную распирающую боль (дискомфорт) в эпигастральной области, диспепсические проявления, срыгивание, вздутие живота после приема жирной пищи **не следует смешивать с билиарной коликой**; эти симптомы часто наблюдаются при ЖКБ, но не являются специфичными для нее. Подобные симптомы нередко обозначают как «плохая переносимость жирной или обильной пищи», они обусловлены нарушенной реакцией на энтерогормоны — холецистокинин и YY-пептид.

При наличии типичной билиарной боли необходимо безотлагательно провести УЗИ органов брюшной полости, специфичность которого в отношении выявления жёлчных камней составляет 99%, это безопасный и достаточно дешевый метод исследования. Однако у небольшой части пациентов, несмотря на наличие типичной билиарной боли, обнаружить камни не удастся. При обоснованном подозрении на наличие именно билиарной боли можно предположить дискинезию жёлчных путей, для которой характерна низкая фракция сокращения ЖП (менее 50%) по данным холецистосцинтиграфии с холецистокинином. В табл. 5 приведены некоторые признаки, облегчающие дифференцирование острого калькулезного холецистита от других заболеваний.

Диагностика

Предварительный диагноз ЖКБ основывается на данных анамнеза, результатах опроса и осмотра, выявлении типичных факторов риска развития заболевания (см. табл. 1).

Для подтверждения диагноза необходимо использовать методы лучевой диагностики с целью визуализации камней и определения формы болезни (табл. 6).

**УЗИ печени и жёлчных путей** — метод выбора в диагностике ЖКБ в связи с его высокой чувствительностью в выявлении камней в ЖП,

Таблица 4

Дифференциальная диагностика боли в правом верхнем квадранте живота

| Заболевание                   | Характеристика боли                                                                                                                           | Дополнительные исследования                                                                                                                          |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Билиарная боль                | Постоянная, быстро усиливается с достижением «плато», длится до 4–6 ч, может отдавать в надлопаточную область справа                          | УЗИ органов брюшной полости                                                                                                                          |
| Острый холецистит             | Более продолжительная (более 6 ч) билиарная боль с появлением локальной болезненности, защитного напряжения мышц, лихорадки и/или лейкоцитоза | УЗИ органов брюшной полости и/или билиосцинтиграфия с иминодиуксусной кислотой                                                                       |
| Диспепсия                     | Вздутие живота, тошнота, отрыжка, плохая переносимость жирной пищи                                                                            | Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта                                                                              |
| Язва двенадцатиперстной кишки | Боль, возникающая через 2 ч после приема пищи, стихающая после приема пищи или антацидов                                                      | Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта                                                                              |
| Абсцесс печени                | Боль, ассоциированная с лихорадкой и ознобом, пальпируемая печень, болезненность и напряжение мышц в правом подреберье                        | Рентгенография грудной клетки (плевральный выпот справа). Компьютерная томография брюшной полости                                                    |
| Инфаркт миокарда              | Боль/дискомфорт в правом верхнем квадранте живота или эпигастральной области, может иметь сходство с билиарной болью                          | Электрокардиография, определение активности кардиоспецифических ферментов в крови. Активность АсАТ ниже 150 Ед/л, активность АЛАТ может быть в норме |

безопасностью и широкой доступностью. УЗИ не обладает достаточной чувствительностью в диагностике холедохолитиаза, что во многом обусловлено глубиной залегания терминального отдела общего жёлчного протока. Косвенный признак холедохолитиаза — расширение протока — наблюдается не всегда.

При подозрении на ЖКБ необходимо провести УЗИ (*класс C клинических рекомендаций*). Подробнее УЗ-признаки острого холецистита описаны далее.

При УЗИ может быть выявлен так называемый нефункционирующий ЖП — содержащий минимальное количество жёлчи (сморщенный) или, наоборот, растянутый и не сокращающийся в ответ на прием жёлчегонного завтрака.

**Обзорная рентгенография брюшной полости** позволяет обнаружить жёлчные камни при достаточном содержании в них кальция (с помощью этого метода выявляют 10–15% холестериновых и около 50% пигментных камней). Рентгенографию также применяют для распознавания эмфизематозного холецистита, «фарфорового» ЖП, известковой жёлчи, пареза ЖП.

**Холецистографию с пероральным контрастированием** в настоящее время проводят очень редко, обычно для оценки проходимости пузырного протока и сократимости ЖП.

**Холангиографию с внутривенным контрастированием** также практически не применяют из-за недостаточного четкого контрастирования жёлчных путей.

**Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ)** — альтернативный метод контрастирования билиарного дерева в тех случаях, когда другие методы (МР-ХПГ, ЭРХГ) не применимы. Пункцию билиарного дерева, как правило, проводят в десятом или одиннадцатом межреберье (существует опасность повреждения плевры). При использовании чреспузырного доступа более высок риск утечки жёлчи. Общая частота развития тяжелых осложнений процедуры составляет 2–4%.

**Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ)** — инвазивное исследование, в процессе которого проводят канюлирование большого сосочка двенадцатиперстной кишки с контрастированием общего жёлчного протока. При выявлении конкремента(ов) в протоке возможно одновременное проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией. ЭРХГ из-за ее технической сложности и травматичности не применяют только с диагностической целью (при подозрении на холедохолитиаз): исследование проводят в ходе плановой эндоскопической папиллосфинктеротомии с целью обеспечения доступа для папиллотомы и визуализации процесса.

При рентгенологических исследованиях с контрастным веществом может быть выявлен так называемый «отключенный», т.е. не подающийся контрастированию, ЖП. Причинами этого могут служить:

— тотальное заполнение ЖП камнями,

Таблица 5

Признаки, позволяющие дифференцировать острый калькулезный холецистит от других заболеваний

| Заболевание                 | Отличие от симптомов острого холецистита                                                                                                              | Результаты дополнительных исследований                                                                        |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кишечная непроходимость     | Схваткообразный характер боли<br>Нехарактерная для холецистита локализация боли<br>Усиление перистальтики<br>«Шум плеска», положительный симптом Валя | Обзорная рентгеноскопия брюшной полости: вздутие кишечных петель и уровни жидкости                            |
| Перфорация пептической язвы | Язвенный анамнез<br>Острейшее начало — возникновение «кинжальной» боли<br>Отсутствие рвоты                                                            | Обзорная рентгеноскопия брюшной полости: свободный газ в брюшной полости                                      |
| Острый панкреатит           | Более тяжелое общее состояние<br>Опоясывающий характер боли<br>Резкая болезненность в эпигастральной области и менее выраженная — в правом подреберье | Повышение активности панкреатической амилазы в крови и моче                                                   |
| Аппендицит                  | Общее состояние обычно менее тяжелое<br>Боль менее интенсивная<br>Нет иррадиации боли в правые надплечье, плечо и лопатку<br>Рвота однократная        | УЗИ органов брюшной полости: признаки аппендицита                                                             |
| Пиелонефрит, паранефрит     | Дизурия<br>Симптом Пастернацкого<br>Урологический анамнез                                                                                             | Анализ мочи, экскреторная урография, хромоцистоскопия и другие исследования: признаки поражения мочевых путей |

- непроходимость пузырного протока вследствие закупорки камнем или стеноза,
- склероз, сморщивание, кальцификация ЖП.

**Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ)** характеризуется высокой эффективностью в распознавании холедохолитиаза (90–95%), однако камни размером менее 3 мм не всегда удается обнаружить. Это исследование нельзя проводить пациентам с кардиостимуляторами/дефибрилляторами, несовместимыми с проведением МРТ, что служит существенным препятствием для его применения, особенно в когорте больных пожилого возраста.

**Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) панкреатобилиарной зоны** обладает даже более высокой ценностью в распознавании холедохолитиаза (98%), чем МР-ХПГ, так как позволяет выявлять очень мелкие камни, сладж, стриктуры терминальной части общего жёлчного протока. Ограничения применения этого метода — его инвазивность и возможность оценить состояние протоковой системы только в области впадения в двенадцатиперстную кишку.

**Компьютерная томография** не позволяет получить достоверные данные о наличии камней в жёлчных путях, так как при этом исследовании удается обнаружить только камни, содержащие достаточное количество кальция и поглощающие рентгеновские лучи (не более 50%).

**Билиосцинтиграфия — радиоизотопное исследование с иминодиуксусными кислотами, меченными <sup>99m</sup>Tc (HIDA, DIDA, DISIDA и др.),** — основана на быстром захвате из крови радиофармпрепарата, введенного в высокой концентрации, и его экскреции в жёлчь. Отсутствие достаточной визуализация ЖП при нормальной визуализации дистальной части жёлчных путей может свидетельствовать об обструкции пузырного протока, остром или хроническом холецистите либо перенесенной холецистэктомии.

**Инструментальные методы диагностики острого калькулезного холецистита.** Наличие острого холецистита нельзя убедительно исключить, не проведя дополнительные исследования, в частности УЗИ и холецистосцинтиграфию (их чувствительность составляет 88 и 97% соответственно).

Признаки острого холецистита по данным дополнительных исследований:

- УЗИ: выраженная болезненность при компрессии датчиком непосредственно в проекции ЖП («ультразвуковой симптом Мерфи»), наличие жидкости вокруг ЖП, утолщение его стенки (4 мм и более). Наиболее специфичный и надежный из этих признаков — «ультразвуковой симптом Мерфи», поскольку утолщение стенки и наличие жидкости могут быть обусловлены другими причинами (например, асцитом);
- холецистосцинтиграфия: отсутствие визуализации ЖП (вследствие окклюзии пузырного протока).

Таблица 6

Инструментальные методы диагностики жёлчнокаменной болезни

| Диагностические достоинства метода                                                                      | Факторы, ограничивающие информативность метода                                                                          | Комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| УЗИ жёлчного пузыря                                                                                     |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Легко выполнимое и доступное исследование                                                               | Газообразование<br>Выраженное ожирение<br>Асцит                                                                         | Метод выбора в обнаружении камней                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Точность выявления жёлчных камней (более 95%)                                                           |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Одновременное сканирование ЖП, печени, жёлчных протоков, поджелудочной железы                           |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Исследование в «реальном времени», позволяющее оценить объем и сократимость ЖП                          |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Можно применять при желтухе, беременности                                                               |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Позволяет обнаруживать даже очень мелкие камни в ЖП                                                     |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Обзорная рентгенография брюшной полости                                                                 |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Низкая стоимость<br>Доступность                                                                         | Недостаточная чувствительность<br>Противопоказания при беременности                                                     | Патогномоничные признаки — при кальцинированных камнях, эмфизематозном холецистите, «фарфоровом» ЖП, известковой жёлчи, парезе ЖП                                                                                                                                                     |
| Радиоизотопное сканирование (HIDA, DIDA и др.)                                                          |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Точная идентификация обструкции пузырного протока<br>Одновременная оценка проходимости жёлчных протоков | Противопоказания при беременности<br>Сывороточный билирубин более 6—12 мг/дл<br>Холецистограмма имеет низкое разрешение | Показано для подтверждения диагноза при подозрении на острый холецистит; менее чувствительно и специфично при хроническом холецистите. Позволяет установить признаки дискинезии («акалькулезная холецистопатия»), особенно при введении холецистокинина с целью оценки опорожнения ЖП |
| Магнитно-резонансная холангиопанкреатография.<br>Эндоскопическое УЗИ                                    |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Высокая чувствительность в выявлении камней общего жёлчного протока                                     | Точность МР-ХПГ в выявлении камней размером менее 3 мм недостаточная                                                    | Методы выбора при наличии расширенного общего жёлчного протока по данным УЗИ и/или повышении показателей печеночных тестов (подозрение на холедохолитиаз)                                                                                                                             |

Принципы лечения

При бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться тактики наблюдения пациента без активного лечения (*класс С клинических рекомендаций*). В случае отсутствия симптомов риск их появления или развития осложнений, для устранения которых потребовалось бы хирургическое лечение, низкий (1–2% в год).

Образ жизни, питание

Поддержание нормальной массы тела и рациональное питание помогают предотвращать развитие острого холецистита. Калорийность рациона должна быть умеренной, прием пищи — дробным

(5–6 раз в день с перерывами не более 4–5 ч, за исключением ночи). Целесообразно употреблять продукты, обогащенные пищевыми волокнами (свежие фрукты и овощи), злаками (зерновой хлеб, овес, коричневый рис, продукты с отрубями), полезны фасоль и чечевица, из мясных продуктов следует отдавать предпочтение содержащим меньшее количество жира — курице, индейке (без кожи), потребляемая рыба должна быть не слишком жирной. Кисломолочные продукты лучше выбирать с пониженным содержанием жира, а употребление молочных продуктов свести к минимуму. Следует избегать жареных блюд, копченостей, выпечки и пищи, богатой простыми углеводами (последние повышают риск камнеобразования). Регулярная физическая

Показания к холецистэктомии и оптимальные сроки ее выполнения  
(при отсутствии противопоказаний)

Таблица 7

| Состояния                                                                                      | Сроки выполнения ХЭ                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рецидивирующие приступы билиарной колики                                                       | В плановом порядке (класс В клинических рекомендаций)                                                                                  |
| Дискинезия жёлчных путей (?)*                                                                  | В плановом порядке                                                                                                                     |
| Кальцифицированный («фарфоровый») ЖП                                                           | В плановом порядке                                                                                                                     |
| Острый холецистит (осложненные формы или отсутствие улучшения на фоне консервативного лечения) | Срочное (в ближайшие 48–72 ч) (класс А клинических рекомендаций)                                                                       |
| Перенесенный острый холецистит                                                                 | В плановом порядке, оптимально — в ближайшие 4–6 нед, максимум — 12 нед (класс С клинических рекомендаций)                             |
| Холедохолитиаз                                                                                 | После извлечения камня из общего жёлчного протока (практикуется также одновременное выполнение ХЭ и экстракции конкремента из протока) |
| Атака билиарного панкреатита (высока вероятность рецидивов острого панкреатита)                | Во время настоящей госпитализации, но после стихания явлений панкреатита (класс А клинических рекомендаций)                            |

\* В России практика проведения ХЭ по поводу дискинезии жёлчевыводящих путей («акалькулезной холецистопатии») пока не сложилась, операцию производят лишь в отдельных случаях.

активность помогает предотвратить увеличение массы тела.

Хирургическое лечение

Основным методом хирургического лечения ЖКБ, протекающей с клинической симптоматикой, остается **холецистэктомия** (ХЭ). ХЭ предотвращает развитие не только осложнений острого холецистита, но и рака ЖП в отдаленном периоде.

В многочисленных работах показано, что риск неблагоприятного исхода ХЭ низкий и опасность рецидива симптоматики при таком способе лечения наименьшая. Лапароскопическая техника имеет явные преимущества по сравнению с операцией, выполняемой с использованием открытого доступа, во многих отношениях: менее заметный косметический дефект, более низкая стоимость, более раннее восстановление работоспособности больного, более низкая летальность, менее выраженные повреждения тканей и боли в послеоперационном периоде, более короткий период пребывания в стационаре.

В последние годы совершенствуется методика однопортовой лапароскопической ХЭ — через один троакарный доступ в параумбиликальной области, после которой остается минимальный косметический дефект. Операция через однопортовый доступ — оптимальный вариант при неосложненном хроническом калькулезном холецистите. Показания к проведению ХЭ представлены в табл. 7.

При необходимости проведения **ХЭ во время беременности** (в случаях развития острого холе-

цистита, панкреатита или невозможности употреблять пищу в адекватном количестве из-за появления симптомов) риск оперативного вмешательства для матери и плода наименьший во II триместре.

В последние годы, по мере совершенствования оперативной техники, отменены принятые ранее противопоказания к выполнению лапароскопической ХЭ. В частности, лапароскопическая операция **не противопоказана** лицам пожилого возраста, при остром холецистите, хронической обструктивной болезни легких (исключая тяжелые случаи), циррозе печени класса А и В по Child-Pugh (но не при тяжелой декомпенсации), ожирении, беременности, наличии в анамнезе сведений на абдоминальные вмешательства.

Необходимость перехода на операцию с использованием открытого доступа при выполнении лапароскопического вмешательства возникает в 5–25% случаев, и самая частая причина этого — сложность установления анатомических отношений различных структур.

По данным мета-анализа, смертность при лапароскопическом вмешательстве составляет 8,6–16 на 10000 больных, при открытом доступе — 66–74 на 10000. В то же время частота повреждения общего жёлчного протока при лапароскопии выше — 36–47 случаев на 10000 больных и 19–29 случаев на 10000 соответственно.

**Чрескожную холецистолитотомию** производят с использованием наркоза под контролем рентгеноскопии и УЗИ. После прокола брюшной стенки делают небольшой разрез ЖП, через который удаляют или разрушают камни с помощью контактной электрогидравлической или лазерной литотрипсии. Последующее раздувание катетера

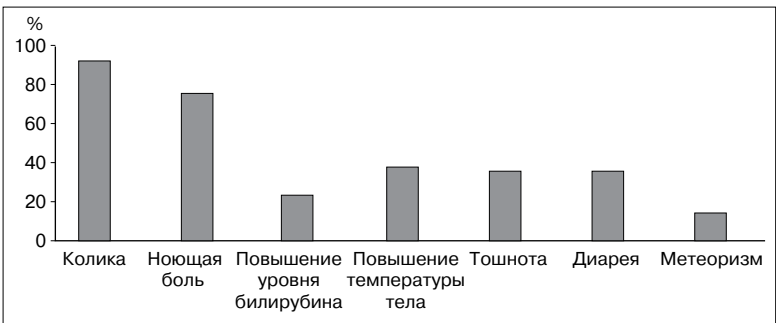


Рис. 4. Частота проявлений постхолецистэктомических расстройств [данные из статьи Jensen SW. Postcholecystectomy Syndrome. Интернет-страница <http://emedicine.medscape.com/article/192761>].

внутри пузыря позволяет предотвратить утечку жёлчи. Высока частота рецидивов камнеобразования. Преимущества перед ХЭ не установлены. Вмешательство производят лишь в отдельных случаях.

**Холецистостомию (в том числе минихолецистостомию)** выполняют крайне редко, только при особых обстоятельствах — пациентам с очень высоким операционным риском, которым вмешательство производят по жизненным показаниям, поэтому она должна быть наименее травматичной. Операцию осуществляют под местной анестезией. После наложения кисетного шва проводят аспирацию содержимого ЖП и удаление камней. Существенные недостатки вмешательства — невозможность обнаружения и удаления вколоченных конкрементов, вероятность пропустить осложнения: участки начинающейся гангрены, конкременты в общем жёлчном протоке, холангит.

Понятие о постхолецистэктомическом синдроме

У 10–15% пациентов, которым произведена ХЭ, сохраняются или вновь появляются различные симптомы нарушения функций органов пищеварения (рис. 4). Для обозначения таких состояний иногда используют собирательное понятие «постхолецистэктомический синдром». С практической точки зрения нужно стремиться избегать такой обобщенной формулировки, так как в 95% случаев можно установить причину появления симптоматики и выбрать правильную тактику лечения.

Выделяют ранние и отсроченные формы постхолецистэктомического синдрома. К первым относят остаточные камни в пузырном протоке или общем жёлчном протоке, холангит, последствия интраоперационного повреждения жёлчных протоков, истечение жёлчи, ко вторым — рецидив образования камней в протоках, стриктуры, воспаление культи пузырного протока/ЖП, стеноз

большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дискинезию сфинктера Одди, образование невриномы, а также проявления заболеваний соседних органов (например, гастроэзофагеального рефлюкса, хронического панкреатита, синдрома раздраженного кишечника, дивертикулярной болезни, ишемии кишечника), которые ошибочно относят к последствиям операции.

Развитие диареи после ХЭ может быть обусловлено нарушениями иннервации вследствие операционной травмы, а также изменением синхронизации поступления ЖК с пищей («хологенная диарея»). У большинства

пациентов после ХЭ восстанавливается нормальный ритм секреции жёлчи. ЖК натекает задерживаются в проксимальной части тонкой кишки, а после приема пищи благодаря перистальтическим сокращениям они продвигаются в дистальные отделы, где происходит их реабсорбция.

В план обследования пациентов с постхолецистэктомическим синдромом целесообразно включать, помимо рутинных исследований, описанные выше современные методы лучевой диагностики, характеризующиеся высокой детализацией изображения. При хронической диарее обследование больных проводят по плану, традиционно применяемому при этом синдроме.

Малоинвазивные вмешательства

**Метод контактного химического литолиза** — с помощью чрескожного введения в ЖП метил-трет-бутилового эфира, растворяющего камни, — применяют в некоторых университетских клиниках Германии, Италии и США с разрешения местных этических комитетов. Метил-трет-бутиловый эфир не зарегистрирован как лекарственный препарат на государственном уровне ни за рубежом, ни в России. При его введении, в зависимости от доступа к камню, высок риск развития осложнений. Частота рецидивов камнеобразования также высока. В российских клиниках контактный литолиз не применяют.

**Чрескожная ударно-волновая литотрипсия** — неинвазивный метод, при котором локальное подведение волн с высокой энергией (электрогидравлических, электромагнитных или пьезоэлектрических) приводит к размельчению камней. Литотрипсию можно применять при наличии в ЖП 1–3 камней «всплывающего» типа общим диаметром менее 30 мм при условии сохранения функции ЖП (сокращение ЖП на 50% по данным скинтиграфии).

Вследствие ограниченности условий, при которых этот метод эффективен, и достаточно высокой частоты развития осложнений (коли-

ка, острый холецистит, панкреатит, холедохолитаз с развитием механической желтухи, микро- и макрогематурия, гематомы печени и ЖП) его применяют очень редко. Без дополнительного лечения *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) частота рецидивов камнеобразования в ближайшие 1–2 года достигает 50%.

### Консервативное лечение

При ЖКБ можно применять средства для **перорального литолиза** — препараты УДХК, однако они эффективны лишь у ограниченного числа пациентов (10% от всех больных с ЖКБ).

УДХК снижает насыщение жёлчи ХС и также, по-видимому, создает ламеллярную жидкокристаллическую фазу, которая экстрагирует ХС из камней. Доза УДХК при лечении больных с ЖКБ составляет 10–15 мг на 1 кг массы тела в день.

Клиническая эффективность терапии препаратами ЖК отмечена при наличии клинически манифестных (нечастые приступы билиарной боли) рентгеногегативных жёлчных камней размером менее 15 мм при условии сохранения функции ЖП (заполненность конкрементами не более чем на 1/3). Наибольшая частота растворения (более 70%) достигается у пациентов с небольшими (менее 5 мм) флотирующими рентгеногегативными камнями. При лечении этих больных УДХК в течение 3 мес удается достичь уменьшения выраженности билиарной боли более чем у половины из них. При приеме УДХК в дозе 10 мг/кг в день в течение 1 года растворение камней происходит примерно у 60% пациентов. Рецидивы в ближайшие 5 лет возникают примерно у 25% больных, поэтому наиболее целесообразно назначать УДХК только в тех случаях, если у пациента имеются противопоказания к хирургическому лечению или он не дает согласия на выполнение ХЭ (*класс С клинических рекомендаций*).

Лечение УДХК проводят под контролем УЗИ каждые 3–6 мес. Отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через 6 мес лечения свидетельствует о неэффективности терапии.

Пигментные камни не поддаются растворению УДХК.

Препараты хенодезоксихолевой кислоты в России не применяют.

Для купирования билиарной колики можно применять спазмолитики различных классов, которые для получения быстрого эффекта целесообразно вводить парентерально.

Мощным спазмолитическим эффектом даже при приеме внутрь характеризуется гиосцина бутилбромида — спазмолитик селективного N- и M<sub>3</sub>-холинолитического действия. В многочисленных исследованиях изучено действие этого

препарата при лечении билиарной боли, а также абдоминальной боли другого происхождения (эффективность подтверждена результатами мета-анализа). Доказано спазмолитическое воздействие гиосцина бутилбромида на сфинктер Одди, заключающееся в уменьшении частоты и амплитуды его сокращений. Эффект после приема гиосцина бутилбромида внутрь наступает уже на 15-й минуте, что важно для быстрого купирования мучительной билиарной боли. Режим дозирования: прием «по требованию» 10–20 мг внутрь или в суппозиториях либо курсовое лечение по 10–20 мг 3 раза в день в течение 10–30 дней (*класс В клинических рекомендаций в купировании билиарной боли*).

Одним из хорошо изученных селективных желудочно-кишечных миотропных спазмолитиков является мебеверина гидрохлорид. Препарат обладает антиспастическим эффектом (за счет снижения проницаемости мембран гладкомышечных клеток для ионов натрия и вторично — для ионов кальция), который не сопровождается атонией (из-за блокирования наполнения депо внеклеточным кальцием отток ионов калия из клетки является кратковременным и стойкого снижения мышечного тонуса не происходит). Исследования показали, что при любой патологии, сопровождающейся спастическим гладкомышечным компонентом, включая билиарные расстройства, мебеверин снижает интенсивность боли в среднем на 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале. Уже через 15 мин после приема 200 мг мебеверина спастическая боль ослабевает или купируется. Мебеверин характеризуется селективностью действия на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, отсутствием холинергических эффектов, вазодилатирующего и кардиотропного влияния. Кумуляция мебеверина в организме не происходит; в многочисленных клинических исследованиях подтверждена безопасность применения у взрослых в разных возрастных группах. Режим назначения мебеверина: «по требованию» 200 мг внутрь, либо курсовое лечение по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 10–30 дней.

Для купирования диспепсических явлений, часто сопутствующих ЖКБ («плохая переносимость жирной и обильной пищи»), применяют спазмолитики, пеногасители, а также гимекромон, оказывающий холецистокининоподобное действие (*класс В клинических рекомендаций в купировании билиарной боли*).

**Альверин+симетикон** благодаря комбинации составу способствует не только устранению спазма и боли (альверин, селективный спазмолитик), но и за счет наличия в составе оптимальной дозы пеногасителя быстрому купированию метеоризма, часто возникающего у пациентов с заболеваниями жёлчных путей. Режим

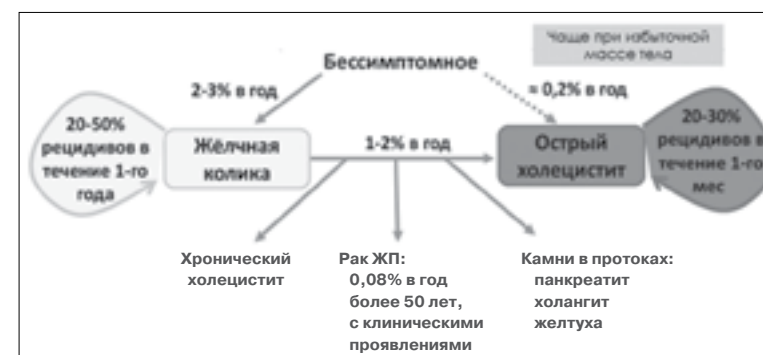


Рис. 5. Естественное течение ЖКБ (появление симптомов и развитие осложнений).

дозирования: прием «по требованию» 1 табл. (60 мг+300 мг) внутрь при дискомфортных ощущениях и вздутии либо курсовое лечение по 1 табл. 2–3 раза в день до еды в течение 14–30 дней или более длительно (*класс В клинических рекомендаций в купировании метеоризма*).

**Гимекромон** — высокоселективный спазмолитик, синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля, которые издавна применяют как спазмолитические средства. Гимекромон оказывает холецистокининоподобное расслабляющее воздействие на сфинктер Одди. В слепых исследованиях установлена высокая эффективность гимекромона в купировании билиарной боли. Препарат не противопоказан при ЖКБ и холецистолитиазе. Действие гимекромона реализуется только на уровне жёлчных путей; абсорбция в системный кровоток не превышает 3%, что во многом объясняет высокую селективность воздействия на сфинктер Одди.

Расслабляя сфинктер Одди и улучшая отток жёлчи в двенадцатиперстную кишку, гимекромон может способствовать снижению литогенности жёлчи. Препарат можно добавить к терапии УДХК с целью растворения жёлчных камней.

Режим дозирования: прием «по требованию» 200–400 мг внутрь при дискомфортных ощущениях либо курсовое лечение по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 14–30 дней или более длительно (*класс В клинических рекомендаций*).

Применение **прокинетики (домперидон, итоприд, тримебутин)**, воздействующих на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, при лечении больных с ЖКБ обосновано тем, что у них нередко возникают диспепсические рас-

стройства, а моторика жёлчных путей тесно связана с моторикой желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Тримебутин** как агонист периферических  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов дает прокинетики и одновременно выраженный спазмолитический эффект, в связи с чем он является универсальным модулятором моторики всех отделов пищеварительного тракта. Исследования показывают, что тримебутин быстро (в течение 1 ч) купирует абдоминальные боли и диспепсические нарушения при заболеваниях ЖП (*класс С клинических рекомендаций*).

Режим дозирования тримебутина: курсовое лечение по 200 мг 3 раза в день независимо от приема пищи в течение 30 дней, для профилактики рецидивов — по 100 мг 3 раза в день до 3 месяцев. Больные хорошо переносят препарат.

### Прогноз

Общая закономерность течения ЖКБ отражена на рис. 5.

У мужчин при бессимптомном течении риск появления симптомов или осложнений относительно низкий: 10% в течение 5 лет, 15% — 10 лет, 18% — 15 лет.

Если симптомы не появились в течение 15 лет, вероятность их развития при дальнейшем наблюдении невысока. У большинства пациентов, у которых развились осложнения, ранее уже отмечались болевые ощущения; то же можно сказать о больных с сахарным диабетом с «молчащими» камнями.

Из накопленного опыта следует, что:

- кумулятивный риск смерти от ЖКБ при выжидательной тактике низкий;
- нет оснований рекомендовать ХЭ с целью профилактики.

При наличии приступов билиарной боли осложнения наблюдаются существенно чаще. При сахарном диабете риск септических осложнений несколько выше, однако он точно не определен.

Риск развития рака ЖП у больных с ЖКБ повышен по сравнению с популяцией лиц без жёлчных камней. Наиболее высок риск (около 20%) при «фарфоровом» ЖП, поэтому при выявлении этого состояния показана профилактическая ХЭ.

### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Лопина Т.Л., ред. Гастроэнтерология: Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 700 с. 616.3 Г226.

1. Ivashkin V.T., Lopina T.L., eds. Gastroenterology: National manuals. - M.: GEOTAR-Media, 2008. - 700 p 616.3 G22 6.
2. Калинин А.В., Хазанов А.И., ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. - М.: Миклош, 2007. - 600 с. 616.3 Г22.

2. Kalinin A.V., Khazanov A.I., eds. Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment: Manual for physicians. - М.: Miklosh, 2007. - 600 p. 616.3 G22.

3. Ивашкин В.Т., ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 182 с. 616.3 K4912.

3. Ivashkin V.T., ed. Clinical guidelines. Gastroenterology. - М.: GEOTAR-Media, 2008. - 182 p. 616.3 K49 12.

4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Бугеверов А.О. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2008.- 170 с. 616.3 H20.

4. Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Buyeverov A.O. The most common gastrointestinal and liver diseases: Manual for general practitioners. - М.: Litterra, 2008. - 170 p. 616.3 H20.

5. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.Т. Ивашкина, А.О. Бугеверова. - М.: Литтерра, 2009.- 624 с. 615.2 P27.

5. Rational pharmacotherapy in hepatology: manual for general practitioners/ ed.: V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. - М.: Litterra, 2009. - 624 p. 615.2 P27.

6. ACOG Committee on Obstetric Practice. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG committee opinion no. 299, September 2004. Obstet Gynec. 2004; 104:647-51.

7. Alimoglu O., Ozkan O.V., Sahin M., Akcakaya A., Eryilmaz R., Bas G. Timing of cholecystectomy for acute biliary pancreatitis: outcomes of cholecystectomy on first admission and after recurrent biliary pancreatitis. Wld J Surg. 2003; 27:256-9.

8. Attili A.F., De Santis A., Capri R., Repice A.M., Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. Hepatology. 1995; 21:655-60.

9. Berger M.Y., Olde Hartman T.C., Bohnen A.M. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? Surg Endosc. 2003; 17:1723-8.

10. Byrne M.F., Suhocki P., Mitchell R.M., Pappas T.N., Stiffler H.L., Jowell P.S., et al. Percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis: experience of 45 patients at a US referral center. J Am Coll Surg. 2003; 197:206-11.

11. Huang C.S., Lein H.H., Tai F.C., Wu C.H. Long-term results of major bile duct injury associated with laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 2003; 17:1362-7.

12. Leitzmann M.F., Giovannucci E.L., Rimm E.B., Stampfer M.J., Spiegelman D., Wing A.L., et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. Ann Intern Med. 1998; 128:417-25.

13. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L, Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., et al. Gallstones: genetics versus environment. Ann Surg. 2002; 235:842-9.

14. Papi C., Catarci M., D'Ambrosio L., Gili L., Koch M., Grassi G.B., et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2004; 99:147-55.

15. Puggioni A., Wong L.L. A meta-analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. J Am Coll Surg. 2003; 197:921-6.

16. Syngal S., Coakley E.H., Willett W.C., Byers T., Williamson D.F., Colditz G.A. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. Ann Intern Med. 1999; 130:471-7.

17. Testoni P.A. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. Wld J Gastroenterol. 2014 Dec 7; 20(45): 16891-901.

18. Tham T.C, Vandervoort J., Wong R.C., Montes H., Roston A.D., Slivka A., et al. Safety of ERCP during pregnancy. Am J Gastroenterol. 2003; 98:308-11.

19. Trowbridge R.L., Rutkowski N.K., Shojania K.G. Does this patient have acute cholecystitis? JAMA. 2003; 289:80-6.

20. Tse F., Liu L., Barkun A.N., Armstrong D., Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2008; 67:235-44.

21. Vetrhus M., Soreide O., Solhaug J.H., Nesvik I., Sondenaa K. Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or observation? A randomized clinical study. Scand J Gastroenterol. 2002; 37:834-9.

22. Ward S., Rogers G. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. Br Med J 2014; 349.

# Возможности применения биоматериалов в лечении свищей прямой кишки (Обзор литературы)

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Options of biological substances application in rectal fistulas treatment (Review of the literature)

A.M. Kuzminov, S.A. Frolov, D.V. Vyshegorodtsev, V.Yu. Korolik, Sh.T. Minbayev, I.S. Bogormistrov, M.O. Chernozhukova

Federal government-financed institution «Ryzhikh state scientific center of coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Ознакомить с данными литературы по лечению неполных свищей прямой кишки с применением биоматериалов.

**Основные положения.** Лечение свищей прямой кишки остается актуальным вопросом колопроктологии. Это связано с неудовлетворительными результатами выполняемых операций, сопровождающихся высокой частотой рецидива заболевания, как правило, вне зависимости от примененного метода хирургического вмешательства, а также с вероятностью возникновения такого серьезного осложнения, как недостаточность анального сфинктера. Именно по данной причине важна разработка щадящих методов лечения свищей прямой кишки, позволяющих при минимизированном риске возврата заболевания снизить интраоперационную травматизацию анального сфинктера и тем самым избежать развития недостаточности последнего. Применение биоматериалов в лечении свищей прямой кишки дает возможность сократить размеры раны, ускоряет процессы регенерации и уменьшает степень травматизации. Минимизация объема оперативного воздействия на анальный сфинктер создает предпосылки для повторного использования биоматериалов, вплоть до достижения положительного результата.

**Заключение.** С применением биоматериалов как сфинктерощадящей методики расширились воз-

**Aim of review.** To present literature data of the treatment of incomplete rectal fistulas with application of biological substances.

**Summary.** Treatment of rectal fistulas remains burning issue in coloproctology due to unsatisfactory results of surgery resulting in high relapse rate, usually regardless of applied surgical method and high risk of severe complications as anal sphincter incompetence. This is why development of sparing methods of rectal fistula treatment that will allow to decrease intraoperative trauma of the anal sphincter at minimal risk of disease recurrence and, therefore, to prevent development of sphincter incompetence is important. Application of biological materials in rectal fistulas treatment result in reduction of the wound size, accelerates reparative processes and decreases degree of traumatization. Minimization of surgical impact on the anal sphincter allows repetitive application of biological materials up to the achievement of positive effect.

**Conclusion.** Application of biological materials at sphincter-preserving technique provides decreased risk of development of postoperative anal sphincter incompetence.

**Key words:** rectum fistula, fibrin glue, collagen implants, platelet-derived growth factor enriched plasma, autologous stem cells.

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих Минздрава России. Контактная информация: v.korolik@mail.ru. 123423, ул. Саяма Адилы, д.2

Korolik Vyacheslav Yu. — MD, research associate, department of general coloproctology with familial adenomatosis coli study group, Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: v.korolik@mail.ru; Moscow, Salyama Adilya str., 2

возможности для исключения развития послеоперационной анальной недостаточности.

**Ключевые слова:** свищ прямой кишки, фибриновый клей, коллагеновые импланты, плазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, аутологические стволовые клетки.

Свищи прямой кишки занимают в структуре колопроктологических заболеваний до 25–35% случаев госпитализации в специализированный стационар [4]. По данным различных авторов, распространенность указанной патологии составляет от 8 до 23 случаев на 100 000 взрослого населения [34]. Частота ее развития у мужчин выше, чем у женщин (соотношение колеблется от 2:1 до 5:1). Подавляющее большинство пациентов — лица трудоспособного возраста, что по существу является социально-трудовой проблемой [1, 29].

Под свищем прямой кишки подразумевается патологический ход, соединяющий дистальный отдел желудочно-кишечного тракта и кожных покровов, т.е. хронический воспалительный процесс в крипте, межсфинктерном пространстве и параректальной клетчатке с наличием сформированного свищевого хода [1, 31].

Основная цель всех методов лечения свищей прямой кишки — ликвидация свищевого хода и внутреннего его отверстия с сохранением функции держания анального сфинктера, а также сведение к минимуму вероятности рецидива заболевания [12]. При традиционных методах лечения сохраняется высокий риск возникновения недостаточности анального сфинктера, обусловленный травматизацией волокон последнего и большими длительно не заживающими ранами перианальной области [7].

Согласно определению, биоматериалы — это материалы природного или синтетического происхождения, дополняющие или замещающие части тела, органы или ткани, которые утратили свои функции [39]. Биоматериалы бывают биосовместимыми и биodeградируемыми [2].

*Биосовместимым* называется материал, обладающий способностью встраиваться в организм пациента и не вызывать побочных клинических проявлений, индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения терапевтического эффекта. В.И. Севастьянов выделяет следующие основные свойства таких материалов: отсутствие местной и общей воспалительной реакции при их применении, отсутствие токсического и аллергического влияния на организм, канцерогенного действия, сохранение функциональных свойств в течение предусмотренного срока эксплуатации [2].

*Биodeградируемые* материалы частично или полностью рассасываются, поглощаются макрофагами, включаются в метаболические и биохимические процессы и/или заменяются живой тканью [2].

В колопроктологии для лечения свищей прямой кишки используются биоматериалы как природного, так и синтетического происхождения. Основная цель их применения — снижение травмы анального сфинктера за счет улучшения регенерации тканей, замещения дефекта в области иссеченного внутреннего отверстия свища и свищевого хода биоматериалом, являющимся своеобразной матрицей для прорастания его в дальнейшем аутоканью. Биоматрицы позволяют сократить размеры раны, ускорить процессы регенерации и уменьшить травматизацию анального сфинктера, следовательно, минимизировать риск развития недостаточности анального жома [38].

Использование фибринового клея для лечения свищей прямой кишки обусловлено следующими его свойствами: 1) формирование фибринового сгустка при заполнении свищевого хода; 2) стимуляция репаративных процессов и ускорение заживления ран; 3) отсутствие повреждающего действия на ткани, в том числе на волокна анального сфинктера.

Фибриновый клей состоит из фибриногена, тромбина и ионов кальция. При введении в свищевой ход клей стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, а также плюрипотентных эндотелиальных клеток. Между 7-м и 14-м днем плазмин, который присутствует в окружающих тканях, лизирует фибриновый сгусток, и свищевой ход заполняется синтезированным коллагеном [20]. Некоторые авторы предлагают дополнять пломбировку свищевого хода ушиванием наружного и внутреннего свищевого отверстия, однако проведенные исследования не показали статистически значимых различий [10, 11, 17].

Первое сообщение о применении биоклея путем заполнения им иссеченного свищевого хода было сделано в 1991 г. А. Нjortrup [22]. В данное исследование было включено 23 пациента со свищами различной этиологии, из них у 8 (34,8%) криптогландулярного генеза. Период наблюдения составил 26 месяцев. У 12 (52%) больных излечение наступило после первой процедуры. В течение

9 недель у 11 (48%) пациентов отмечен рецидив заболевания. Повторная пломбировка свищевого хода была эффективна у 5 (45%) больных с рецидивом. Побочных эффектов применения фибринового клея не выявлено.

Также этой проблеме было посвящено несколько рандомизированных исследований [28, 35]. В исследование, проведенное М. Singer и соавт. в 2005 г., были включены три группы пациентов: в первой ( $n=13$ ) использовали фибриновый клей с применением антибиотиков, во второй ( $n=15$ ) — фибриновый клей с ушиванием внутреннего отверстия и в третьей ( $n=17$ ) — фибриновый клей с ушиванием внутреннего отверстия с применением антибиотиков. Статистически значимых различий в частоте рецидивов между группами получено не было: за период 9-месячного наблюдения в первой группе возврат заболевания отмечен у 6 (54%) человек, во второй — у 8 (47%), в третьей — у 8 (53%) [35].

Следующее рандомизированное исследование включало 29 больных с высокими и 13 больных с низкими транссфинктерными свищами. Пациенты путем случайной выборки были распределены в группу применения фибринового клея и группу иссечения свища в просвет кишки [28]. Из 19 больных, распределенных в группу применения биоматериалов, выздоровление после первичной манипуляции наступило у 8 (42%), еще у 4 этого результата удалось достичь после повторной процедуры с эффективностью 63%. В группе, где выполнялось хирургическое вмешательство, полное выздоровление зарегистрировано у 7 пациентов с низкими свищами, захватывающими лишь подкожную порцию, и всего у 2 пациентов с высокими транссфинктерными свищами. Данные различия между группами оказались статистически достоверными ( $p=0,003$ ). При этом значимой разницы в частоте возникновения анальной инконтиненции (максимальное давление в анальном канале в покое, волевые сокращения) не обнаружено. Авторы пришли к выводу, что при низких свищах прямой кишки очевидных преимуществ в использовании фибринового клея нет, но его эффективность превалирует при высоких транссфинктерных свищах.

По данным рандомизированных исследований с применением фибринового клея при лечении свищей прямой кишки, было проведено несколько мета-анализов [9, 36].

В мета-анализ R. Cirocchi и соавт. было включено два рандомизированных и одно нерандомизированное исследование. Авторы не выявили статистически значимых различий между традиционным хирургическим лечением свищей прямой кишки и лечением с использованием фибринового клея, но отметили тенденцию к более быстрому заживлению ран после хирургического вмешательства ( $p=0,68$ ) и практически полное отсут-

ствие анальной инконтиненции в группе, где применялся фибриновый клей ( $p=0,08$ ) [9].

В мета-анализ, выполненный М.Т. Swinscoe и соавт. в 2005 г., было включено 378 пациентов из 12 научных исследований. Частота выздоровления там, где использовался фибриновый клей, сильно варьировала — от 10 до 78%, при этом авторами отмечены отрицательные стороны в методологии проведенных рандомизированных исследований: группы сравнения были небольшие, неоднородные по этиологии и характеру свищевого хода, а методы лечения не стандартизированы [27, 36].

Фибриновый клей имеет свои недостатки, в числе которых низкая адгезивная способность, что требует предварительного осушения тканей, сложность изготовления и применения, возможность развития аллергических реакций и передачи гематогенных инфекций.

Таким образом, использование фибринового клея — достаточно эффективная процедура, которая позволяет сохранить функцию анального сфинктера, однако показания и противопоказания к его применению в хирургической практике окончательно не определены, что и обуславливает высокий процент рецидивов.

Еще одним материалом, применяемым при лечении свищей, являются коллагеновые биоматериалы, такие как фибриллярные белки [3, 8]. Эти трансплантаты представляют собой основной компонент костной, хрящевой и соединительной ткани. Согласно ретроспективному исследованию D. Christoforidis [8], эффективность коллагеновых биоматериалов в лечении сложных свищей прямой кишки составляет 43%. В данное исследование вошли 49 пациентов с указанной патологией. Медиана наблюдения составила 6,5 месяца. Лечение осуществляли при помощи коллагенового биоматериала «Surgisis Plug». Данный метод лечения оказался эффективным у 65% (9/14) пациентов со свищами, вовлекающими меньше 1/3 наружного сфинктера, у 26% (9/34) — при свищах, занимающих от 1/3 до 2/3 наружного сфинктера, и у 13% (2/16) — при свищах, захватывающих более 2/3 анального сфинктера. Проведение лигатуры сопровождалось более частым выздоровлением, чем без него, — соответственно у 15 (42%) и 5 (18%) пациентов, хотя данная разница не была статистически значимой ( $p=0,058$ ).

В систематическом обзоре, выполненном Р. Garg [16], из 25 найденных исследований в анализ были включены только 12 ( $n=317$ ), которые полностью соответствовали критериям, необходимым для оценки результатов лечения. Частота выздоровления при использовании биоматериалов варьировала от 24 до 92%. При сложных свищах прямой кишки в проспективных исследованиях (8 из 12) показатели выздоровления составили 35–87%. У лиц с множественными свищевы-

ми ходами они колебались от 20 до 71%. Число осложнений в виде острого парапроктита составило 4–29%, экструдия импланта наблюдалась в 19% случаев.

В ГНЦК разработан (2014 г.) и применяется способ хирургического лечения экстрасфинктерных и транссфинктерных свищей прямой кишки с использованием биопластического материала «Коллост», заключающийся в пластике внутреннего свищевого отверстия коллагеновой мембраной и пломбировке ложа иссеченного свищевого хода биопластическим материалом в форме жгута с последующим введением геля «Коллост». В сроки от 5 месяцев до 3 лет, прослежены 45 пациентов; рецидив заболевания отмечен лишь у 4 (9%) больных с экстрасфинктерными свищами 4-й степени сложности [3].

В настоящее время все большее внимание в специализированной литературе, посвященной лечению травматических повреждений тканей, уделяется плазме, обогащенной тромбоцитами, которая производится из цельной крови пациента и содержит супрафизиологическую концентрацию тромбоцитов [5]. Обогащенная тромбоцитами плазма создает благоприятную для регенерации ткани окружающую среду, богатую факторами роста и цитокинами, что оказывает положительное влияние на миграцию и пролиферацию клеток. Тем не менее, в последнее десятилетие использование подобной плазмы в клинической практике ограничено и сосредоточено преимущественно в области стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [6].

Появились сообщения о применении обогащенной тромбоцитами плазмы при многоэтапном лечении свищей прямой кишки [25, 26, 37]. Первый этап включает проведение лигатуры через свищевой ход для ликвидации местных воспалительных реакций. Второй этап — введение обогащенной плазмы в свищевой ход как изолированно, так и в комбинации с традиционными методами лечения.

А. Kucharczyk в 2014 г. опубликовал результаты лечения нескольких пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы [25]. По мнению автора, достигнуты обнадеживающие результаты, так как этот метод не оказывает негативного влияния на функцию анального сфинктера.

В исследование S.J. Hagen и соавт. [37] было включено 10 больных с высокими транссфинктерными свищами прямой кишки. В ходе двухэтапного лечения за 2-летний период наблюдения рецидив развился у 10% из них.

В 2015 г. K.W.A. Göttgens провел многоцентровое проспективное исследование, включившее 60 пациентов со сложными свищами прямой кишки. Период наблюдения составил 24 (11–43) месяца. Оценка эффективности метода осуществ-

лялась при помощи клинического осмотра, магнитно-резонансной терапии малого таза, анкет SF-36, GIQLI. Полное выздоровление отмечено у 66,66% больных, при этом функция держания не была нарушена ни в одном случае [18, 19].

Особое место среди биоматериалов нового поколения занимают полимеры микробиологического происхождения — так называемые полигидроксикалканаты. Один из них GORE Bio-A применяется при лечении свищей и состоит из биорассасывающихся монофиламентов, соединенных с полигликолиевой кислотой.

Техника операции воспроизводима и имеет достаточно простую кривую обучения. После идентификации свищевого хода его края обрабатывают острым путем. Наружное свищевое отверстие раскрывают для более адекватного дренирования. Осторожно иссекают внутреннее свищевое отверстие и мобилизуют слизистую оболочку прямой кишки. Свищевой ход пломбируют биоматериалом, а внутреннее отверстие укрывают слизистым лоскутом [30].

На сегодняшний день опубликовано всего несколько исследований, оценивающих эффективность метода с применением GORE Bio-A [23, 32, 33].

В исследование W.J. Hodgson [23] были включены 25 пациентов с транссфинктерными свищами. Кумулятивная эффективность метода составила 76,9%. Мигрирования или выпадения биопластического материала не отмечалось. Период динамического наблюдения составил 6 месяцев.

Собственный опыт в лечении свищей прямой кишки при помощи метода GORE Bio-A представили А. Ommet и соавт. [30]. В исследовании приняли участие 5 больных с высокими передними транссфинктерными свищами и 6 пациентов с задними транссфинктерными свищами высокого уровня, все прошли через двухэтапное хирургическое вмешательство. Медиана наблюдения составила 5 месяцев. Явлений анальной инконтиненции не отмечено. У 8 человек удалось добиться полного излечения (72,7%). Авторы пришли к выводу, что метод Gore Bio-A® Fistula Plug простой, сравнительно малоинвазивный, безопасный и потенциально эффективный в лечении свищей прямой кишки. Однако для дальнейшей оценки необходимо проведение рандомизированных исследований.

Еще одним перспективным направлением является использование стволовых клеток, которые за счет своих биологических свойств подавляют воспаление и стимулируют дифференцировку, что помогает ускорить заживление ран. В лечении свищей прямой кишки в последнее десятилетие стали применяться стволовые клетки, полученные из жировой ткани [40].

Наибольший опыт в изучении роли стволовых клеток в лечении свищей прямой кишки принадлежит D. Garcia-Olmo [13–15]. В многоцентро-

вое, рандомизированное клиническое исследование III фазы были включены 200 пациентов из 19 центров, которые были рандомизированы на три группы: в группе А ( $n=64$ ) назначали инъекцию стволовых клеток, в группе В ( $n=60$ ) — стволовые клетки и пломбировку свищевого хода фибриновым клеем, в группе С ( $n=59$ ) — только пломбировку фибриновым клеем после закрытия внутреннего свищевого отверстия. После 1 года наблюдения выздоровление достигнуто в 57, 52 и 37% соответственно. При сравнении этих трех групп статистически значимых различий не получено. В том же исследовании было убедительно доказано, что использование стволовых клеток весьма безопасно с точки зрения развития анальной инконтиненции в послеоперационном периоде [21].

## Заключение

Применение биоматериалов — достаточно эффективный сфинктеросохраняющий метод лечения свищей прямой кишки. Ограничением для их широкого использования в клинической практике остается высокая стоимость, существенно увели-

чивающая затраты на лечение. Цена полимеров микробиологического происхождения колеблется в диапазоне 500–1500 \$. Экономического анализа применения обогащенной тромбоцитарными факторами роста плазмы в контексте лечения свищей прямой кишки на сегодняшний момент не проводилось.

Современные биотехнологии расширили арсенал колопроктологов в данной области. При использовании биоматериалов, благодаря их способности стимулировать регенерацию тканей, удастся решить основные задачи лечения пациентов с рассматриваемой патологией: снизить частоту рецидивов и сохранить функцию держания анального сфинктера. Однако для каждого из методов должны быть строгие показания. Таким образом, существует необходимость в качественных, рандомизированных исследованиях, сравнивающих различные хирургические подходы к лечению свищей прямой кишки. Учитывая высокую стоимость расходных материалов в указанных исследованиях должен быть проведен анализ не только клинической, но и экономической эффективности каждого из методов.

## Список литературы

1. Аминев А.М. Руководство по проктологии. Куйбышев, 1971.
1. Aminev A.M. Guide to proctology. Kuibyshev, 1971.
2. Севастьянов В.И., Кирпичников М.П. Биологические материалы: Учебное пособие. М.: МИА, 2011. 544 с.
2. Sevastyanov V.I., Kirpichnikov M.P. Biological materials: manual. M.: MIA, 2011. 544 p.
3. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Минбаев Ш.Т. и др. Лечение свищей прямой кишки с применением нереконструированного коллагена. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(5):65-72.
3. Frolov S.A., Kuzminov A.M., Minbaev Sh.T., et al. Treatment of rectal fistulas with application of unreconstructed collagen. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(5): 65-72.
4. Шешаберидзе М.С. Оперативное лечение сложных экстрасфинктерных и транссфинктерных свищей прямой кишки. Хирургия 2001; 10:43-6.
4. Sheshaberidze M.S. Surgery of extrasphincter and transsphincter rectal fistulas. Khirurgiya 2001; 10:43-6.
5. Alsousou J., et al. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. Platelets 2012; 24(3):173-82.
6. Andrade M.G., et al. Evaluation of factors that can modify platelet-rich plasma properties. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2008; 105(1):5-12.
7. Bleier J., Moloo H. Current management of cryptoglandular fistula-in-ano. World J Gastroenterol 2011; 17(28):3286-91.
8. Christoforidis D., et al. Treatment of complex anal fistulas with the collagen fistula plug. Dis Colon Rectum 2008; 51(10):1482-7.
9. 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.
10. De Parades V., Far H.S., et al. Seton drainage and fibrin glue injection for complex anal fistulas. Colorectal Dis 2010; 12:459-63.

11. Dietz D.W. Role of fibrin glue in the management of simple and complex fistula in ano. J Gastrointest Surg 2006; 10(5):631-2.
12. Garcia-Aguilar J., Belmonte C., et. al. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. Dis Colon Rectum 1996; 39:723-9.
13. Garcia-Olmo D., et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. Dis Colon Rectum 2005; 48(7):1416-23.
14. Garcia-Olmo D., et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. Dis Colon Rectum 2009; 52(1):79-86.
15. Garcia-Olmo D., Garcia-Arranz M., Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. Expert Opin Biol Ther 2008; 9(8):1417-23.
16. Garg P., et al. The efficacy of anal fistula plug in fistula in ano: a systematic review. Colorectal Dis 2010; 12(10):965-70.
17. Gisbertz S.S., et al. Treatment of fistulas in ano with fibrin glue. Dig Surg 2005; 22(1-2):91-4.
18. Göttgens K.W.A., et al. Long-term results of mucosal advancement flap combined with platelet-rich plasma for high cryptoglandular perianal fistulas. Dis Colon Rectum 2014; 57(2):223-7.
19. Göttgens K.W.A., et al. Treatment of Crohn's disease-related high perianal fistulas combining the mucosa advancement flap with platelet-rich plasma: a pilot study. Tech Coloproctol 2015:1-5.
20. Hammond T.M., Grahn M.F., Lunniss P.J. Fibrin glue in the management of anal fistulae. Colorectal Dis 2004; 6(5):308-19.
21. Herreros M.D., et al. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. Dis Colon Rectum 2012; 55(7):762-72.
22. Hjortrup A., Moesgaard F., Kjærgård J. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. Dis Colon Rectum 1991;34(9):752-4.

23. *Hodgson W.J.B.* Gore® Bio-A® Fistula plug for treatment of anal fistulas. [www.goremedical.com](http://www.goremedical.com)  
24. *Jordán J., Roig J.V., García-Armengol J.*, et al. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. *Colorectal Dis* 2010; 12(3):254-60.  
25. *Kucharczyk A.*, et al. Autologous growth factors used for the treatment of recurrent fistula-in-ano preliminary results. *Tech Coloproctol* 2014; 18(3):317-8.  
26. *Lara F.J.P.*, et al. Platelet-Rich Fibrin Sealant as a Treatment for Complex Perianal Fistulas: A Multicentre Study. *J Gastrointest Surg* 2014; 19(2):360-8.  
27. *Lewis R., Luniss P.J., Hammond T.M.* Novel biological strategies in the management of anal fistula. *Colorectal Dis* 2012; 14(12):1445-55.  
28. *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.  
29. *Lohsiriwat V., Yodying H., Lohsiriwat D.* Incidence and factors influencing the development of fistula-in-ano after incision and drainage of perianal abscesses. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(1):61-5.  
30. *Ommmer A.*, et al. Gore BioA Fistula Plug in the treatment of high anal fistulas-initial results from a German multicenter-study. *GMS Ger Med Sci* 2012:10.  
31. *Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D.* A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63(1):1-12.  
32. *Portilla F.* Gore Bio-A® Fistula Plug for complex anal fistula: the results should be interpreted cautiously. *Colorectal Dis* 2013; 15(5):628-9.

33. *Ratto C.*, et al. Gore Bio-A® Fistula Plug: a new sphincter-sparing procedure for complex anal fistula. *Colorectal Dis* 2012; 14(5):264-9.  
34. *Sainio P.* Fistula-in-ano in a defined population. Incidence 23 and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol* 1984; 73:219-24.  
35. *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.  
36. *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.  
37. *Van der Hagen S.J.*, et al. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: a pilot study. *Colorectal Dis* 2011; 13(2):215-8.  
38. *Venkatesh K.S., Ramanujam P.* Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(9):1136-9.  
39. *Von Recum A.F., LaBerge M.* Educational goals for biomaterials science and engineering: prospective view. *J Appl Biomater* 1995; 6(2):137-44.  
40. *Zuk P.A.*, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13(12):4279-95.

# К вопросу о безопасности приема ингибиторов протонной помпы

Е.А. Лосик

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Safety of proton pump inhibitors

Ye.A. Losik

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Рассмотреть последние данные о возможных механизмах развития побочных эффектов ингибиторов протонной помпы (ИПП).

**Основные положения.** Ингибиторы протонной помпы представляют собой класс препаратов, которые блокируют Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФазу париетальных клеток желудка. В связи с этим они широко применяются у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Короткие курсы ИПП переносятся пациентами хорошо и редко вызывают побочные эффекты. Рассматривается возможность развития дефицита железа, витамина В<sub>12</sub>, магния при длительном их приеме. Особый интерес представляет взаимосвязь между приемом ИПП и развитием остеопороза. Описаны случаи острого интерстициального нефрита, ассоциированного с терапией ИПП. Дискутабельным остается вопрос об увеличении риска развития кишечных инфекций, *C. difficile*-ассоциированной болезни, а также спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени.

**Заключение.** Большинство побочных эффектов развивается у лиц старшей возрастной группы и с наличием фоновых заболеваний. Таким образом, ИПП могут расцениваться лишь как дополнительный фактор риска, а перед началом длительного лечения необходимо взвешивать все *pro et contra*.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, побочные эффекты.

**Aim of review.** To present modern data on the possible mechanisms of development of side effects of the *proton pump inhibitors* (PPI).

**Summary.** Proton pump inhibitors is the class of pharmaceuticals that block N<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase of gastric parietal cells. In this regard they are widely applied in acid-related diseases of upper gastro-intestinal tract. Short term intake of PPI is well tolerated by patients and can rarely cause side effects. The risk of development of iron deficiency, vitamin B12, magnesium is discussed. The interrelation between PPI intake and osteoporosis development is of special interest. Cases of the PPI-associated acute interstitial nephritis are presented. The risk of intestinal infections development, *C. difficile*-associated disease, and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis patients are still under discussion.

**Conclusion.** The majority of side effects develops in elderly patients have and concomitant diseases. Thus, PPIs can be considered only as supplementary risk factor, and before onset of the long-term treatment all *pro et contra* consideration should be evaluated.

**Key words:** proton pump inhibitors, side effects.

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: kollezion@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1  
Losik Yekaterina A. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: kollezion@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

**И**нгибиторы протонной помпы (ИПП) — класс препаратов, которые блокируют  $H^+/K^+$ -АТФазу париетальных клеток желудка [1]. Таким образом, основная цель их назначения — уменьшение секреции соляной кислоты, т. е. лечение кислотозависимых заболеваний верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). В связи с высокой эффективностью и малым количеством побочных проявлений ИПП нашли широкое применение в последние десятилетия. Так, например, в США за период с 2001 по 2010 г. число пациентов в отделениях интенсивной терапии, получающих ИПП, увеличилось более чем в 2 раза — с 3 до 7,2% [2]. Настоящий обзор посвящен побочным эффектам приема ИПП.

Короткие курсы блокаторов  $H^+/K^+$ -АТФазы применяют при лечении функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни. Побочные реакции при подобном назначении возникают в 1–5% случаев. Чаще всего пациенты жалуются на тошноту, диарею, запоры, головную боль, появление сыпи [3]. Таким образом, применение коротких курсов ИПП в рекомендованных дозах переносится больными удовлетворительно и не приводит к прерыванию терапии.

Однако существуют показания для длительно-го/пожизненного приема ИПП: пищевод Баррета, синдром Золлингера–Эллисона, терапия *нестероидными противовоспалительными средствами* (НПВС) и/или аспирином у пациентов с ревматологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Под «длительным» большинство исследователей подразумевают применение ИПП более 6 месяцев. За десятилетия использования этих лекарственных препаратов было выявлено увеличение риска развития таких заболеваний, как остеопороз, бактериальная пневмония, кишечные инфекции, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, интерстициальный нефрит, микроскопический колит, спонтанный бактериальный перитонит у пациентов с циррозом печени, а также риск возникновения дефицита микроэлементов и витаминов — железа, магния, витамина  $B_{12}$ .

**Остеопороз**

В настоящее время остеопороз представляет собой одну из самых важных проблем для больных старшей возрастной группы. Согласно докладу ВОЗ, более 200 миллионов женщин страдают остеопорозом [4]. В 2000 г. во всем мире было зафиксировано около 9 миллионов случаев переломов, связанных с остеопорозом [5]. В связи с этим прилагаются большие усилия, направленные на изучение факторов, увеличивающих риск развития остеопороза, в том числе на исследование влияния приема лекарственных препаратов.

После двух десятилетий широкого применения ИПП появились данные о том, что их длительный

прием ассоциирован с увеличением риска переломов, связанных с остеопорозом. Предполагаемый механизм увеличения такого риска сопряжен с изменением pH в желудке на фоне приема ИПП и нарушением высвобождения ионов  $Ca$  из нерастворимых солей пищи. Кроме того, нарушение абсорбции  $Ca$  может способствовать развитию вторичного компенсаторного гиперпаратиреоза, что увеличивает резорбцию костной ткани остеокластами [6]. Около 30 лет назад результаты исследований с подопытными животными показали возможность ИПП вмешиваться в нормальный остеосинтез за счет снижения активности  $H^+/K^+$ -АТФазы остеокластов [7]. Таким образом, эти предполагаемые механизмы у пациентов, вынужденных длительно принимать ИПП, могут увеличивать риск возникновения переломов.

Проведенный в 2011 г. мета-анализ 11 из 1809 исследований, удовлетворяющих критериям качественного анализа, продемонстрировал, что относительный риск развития переломов при длительном приеме ИПП составляет 1,3 (95% ДИ 1,15–1,48), а риск перелома шейки бедра — 1,34 (95% ДИ 1,09–1,66) [6]. Результаты исследования L.E. Targownik и соавт. свидетельствуют об увеличении относительного риска в зависимости от длительности применения ИПП. Так, при приеме ИПП в течение 5 лет относительный риск перелома шейки бедра составил 1,62 (95% ДИ 1,20–2,58,  $p=0,04$ ), а при приеме на протяжении 7 лет и более — 4,55 (95% ДИ 1,68–12,29,  $p=0,002$ ) [8]. Поэтому в 2010 г. FDA рекомендовало внести в инструкцию к ИПП указания на то, что при использовании высоких доз или длительном назначении возрастает риск переломов бедра, запястья и позвоночника. Но не следует забывать, что наибольшая опасность развития переломов была у пациентов с сочетанными факторами риска: пожилой возраст, женский пол, остеопения/остеопороз, наличие переломов в анамнезе, прием глюкокортикостероидов, дефицит массы тела, недостаточность эстрогенов, низкая физическая активность, малая инсоляция, сахарный диабет, тиреотоксикоз, курение, алкоголизм. Длительный прием ИПП в настоящее время рассматривается как один из факторов риска, который чаще всего может реализоваться у соматически ослабленных пациентов.

**Пневмония**

Большое внимание уделяется риску развития внебольничной бактериальной пневмонии на фоне приема ИПП. Предполагается наличие трех механизмов увеличения такого риска (рис. 1). Из-за изменения pH верхние отделы ЖКТ могут колонизироваться бактериями с последующей их аспирацией в дыхательные пути [9]. Переносчик протонов,  $H^+/K^+$ -АТФаза, был обнаружен в эпителиальных клетках легких, поэтому изменение

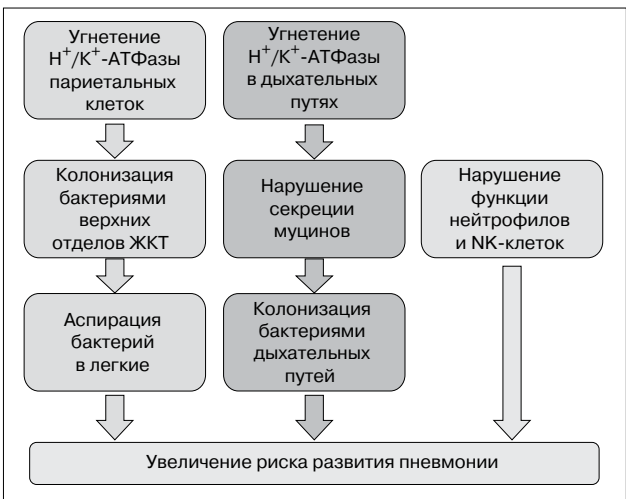


Рис. 1. Предполагаемые механизмы увеличения риска развития бактериальной пневмонии на фоне приема ингибиторов протонной помпы

Относительный риск развития бактериальной пневмонии у пациентов на фоне приема ингибиторов протонной помпы по M. Sarkar и соавт. [12]

| Длительность приема | Относительный риск | 95% ДИ     |
|---------------------|--------------------|------------|
| В течение 2 дней    | 6,53               | 3,95–10,80 |
| В течение 7 дней    | 3,79               | 2,66–5,42  |
| В течение 14 дней   | 3,21               | 2,46–4,18  |
| В течение 30 дней   | 1,02               | 0,97–1,08  |

его функции при приеме ИПП может приводить к нарушению секреции муцинов [10]. Еще одним механизмом может служить уменьшение цитотоксической активности NK-клеток [11].

В 2011 г. был проведен мета-анализ исследований, изучавших риск развития пневмонии. Выявлено, что относительный риск при приеме ИПП составил 1,27 (95% ДИ 1,11–1,46), при этом при использовании  $H_2$ -блокаторов он равнялся 1,22 (95% ДИ 1,09–1,36) [9]. Некоторые исследователи отмечают, что риск уменьшается с увеличением длительности применения ИПП — в первые дни он максимальный (см. таблицу).

Наибольший риск выявляется у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями легких, лиц, принимающих иммуносупрессоры или глюкокортикостероиды, у больных с хроническими инфекциями легких, нуждающихся в проведении курсов антибиотикотерапии [13]. Высокий риск пневмонии в первые дни приема ИПП может свидетельствовать и о возможной идиосинкразической реакции по типу пневмонита с последующим развитием бактериальной инфекции.

Таким образом, конкретные механизмы влияния ИПП на риск развития пневмонии до конца пока не определены.

**Кишечные инфекции и *C. difficile***

Известно, что кислота желудочного сока выполняет важную защитную функцию в отношении микробов, поступающих извне. В связи с этим оценка влияния приема ИПП на риск развития кишечных инфекций и *C. difficile* представляется весьма интересной. Предполагается, что уменьшение pH желудочного сока может способствовать колонизации нижних отделов ЖКТ вегетативными формами *C. difficile* [14], а также кишечными инфекциями, например *Salmonella enteritidis* RR или *Salmonella typhimurium* DT104 [15]. Важную роль может играть и уменьшение активности NK-клеток [11]. В целом большинство исследователей склоняются к тому, что у лиц, принимающих ИПП, риск развития инфекции *C. difficile* выше, чем при отсутствии такой терапии. Однако стоит обратить внимание на выраженную гетерогенность больных, включенных в исследования, что затрудняет получение достоверных результатов [16].

К факторам возможного инфицирования *C. difficile* при назначении ИПП относят возраст старше 65 лет, женский пол, длительное пребывание в стационаре, прием антибиотиков и иммуносупрессоров, наличие воспалительных заболеваний кишечника, почечной недостаточности или онкологической патологии. Согласно исследованию S. Dial, относительный риск инфицирования *C. difficile* при использовании ИПП составляет 2,9 (95% ДИ 2,4–3,4), при наличии воспалительных заболеваний кишечника — 3,6 (95% ДИ 2,6–5,1), у пациентов с почечной недостаточностью — 3,7 (95% ДИ 2,4–5,6) [17]. Результаты анализа госпитализированных больных свидетельствуют о высоком риске инфицирования при совместном приеме ИПП и антибиотиков (относительный риск 5,4; 95% ДИ 2,2–13,2), а также при назначении комбинации ИПП, антибиотиков и химиотерапии (относительный риск 43,2; 95% ДИ 5,7–330,4) [18]. Таким образом, прием ИПП можно рассматривать как один из факторов риска развития инфекции *C. difficile*, наибольший вклад при этом вносят сопутствующие заболевания у пациентов и проводимая терапия.

В 2007 г. был опубликован систематический обзор исследований, включавший более 11 тысяч больных: относительный риск развития кишечных инфекций при приеме ИПП составил 3,3 (95% ДИ 1,84–6,02) [15]. Интересным представлялось изучение вклада факторов риска в возникновение кишечных инфекций. Так, относительный риск развития последних при наличии в анамнезе путешествий составлял 3,4 (95% ДИ 2,0–5,7), сахарного диабета — 4,1 (95% ДИ 1,1–17,0), при терапии омепразолом — 3,5 (95% ДИ 1,1–12,0), контакте с домашними животными — 11,3 (95% ДИ 1,2–10,5) [19]. Таким образом, прием ИПП

увеличивает риск развития кишечных инфекций. Однако риск данного побочного эффекта у этой группы препаратов сопоставим с таковым у пациентов с соматическими заболеваниями, например сахарным диабетом.

### Острый интерстициальный нефрит

**Острый интерстициальный нефрит** (ОИН) — воспалительное поражение почек неинфекционной (абактериальной) природы с локализацией патологического процесса в интерстиции и поражением канальцевого аппарата нефронов (тубулоинтерстициальный нефрит). При приеме ИПП развитие острого интерстициального нефрита рассматривается как идиосинкразическая реакция. Клиническая картина ОИН включает в себя появление лихорадки, сыпи и артралгий. Кроме того, возможны неспецифические жалобы — тошнота и/или рвота, слабость, потеря массы тела. Лабораторно выявляются повышение уровня креатинина в сыворотке крови и изменения в общем анализе мочи — пиурия, гематурия, протеинурия.

В 2013 г. были опубликованы результаты анализа более 850 случаев ОИН, группа контроля составила более 3000 пациентов [20]. Прием ИПП ассоциирован с повышенным риском развития ОИН (относительный риск 1,72, 95% ДИ 1,27–2,32). Подобные результаты выявлены для НПВС (относительный риск 1,64, 95% ДИ 1,35–2,00), диуретиков (относительный риск 2,28, 95% ДИ 1,78–2,92), антибиотиков (относительный риск 3,66, 95% ДИ 2,86–4,68). Кроме того, важную роль может играть наличие хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия (относительный риск 1,51, 95% ДИ 1,21–2,89), сахарный диабет (относительный риск 2,74, 95% ДИ 2,09–3,60), заболевания печени (относительный риск 7,38, 95% ДИ 2,88–18,91), застойная сердечная недостаточность (относительный риск 9,51, 95% ДИ 3,90–23,20).

В подавляющем большинстве случаев явления почечной недостаточности носят обратимый характер и проходят через 2–3 недели, однако нарушение концентрационной функции почек может сохраняться на протяжении 2–3 месяцев и более. Выявление признаков ОИН требует немедленной отмены препарата. Чаще всего лечение ограничивается симптоматической терапией (при необходимости назначение диуретиков, гипотензивных средств, коррекция водно-электролитного баланса). Важным является соблюдение диеты с низким содержанием белка. Редко возникает потребность в глюкокортикоидах или проведении гемодиализа.

### Спонтанный бактериальный перитонит

У пациентов с циррозом печени инфицирование асцитической жидкости является грозным осложнением, значимо влияющим на продолжи-

тельность жизни больного. В 2011 г. был опубликован мета-анализ, посвященный оценке риска развития *спонтанного бактериального перитонита* (СБП) при приеме ИПП. Выявлено, что относительный риск составил 2,77 (95% ДИ 1,82–4,23) [21]. В качестве механизма увеличения риска рассматривалось изменение кишечной микрофлоры при увеличении рН желудочного сока. Однако впоследствии результаты мультицентрового исследования, включавшего более 500 больных циррозом печени, не подтвердили увеличение риска развития СБП на фоне терапии с применением ИПП [22]. Учитывая противоречивость данных, в настоящее время у пациентов с циррозом печени и асцитом рекомендуется взвешивать возможный риск при назначении ИПП, а также принимать необходимые меры для своевременной диагностики СБП.

### Микроскопический колит

**Микроскопический колит** (МК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, проявляющееся водянистой диареей и болями в животе при нормальной рентгенологической и эндоскопической картине. Диагноз может быть установлен только с помощью морфологического исследования, которое позволяет выявить также форму колита (лимфоцитарный либо коллагеновый). Предполагаемые механизмы увеличения риска микроскопического колита при приеме ИПП представлены на рис. 2.

Помимо изменения кишечной микрофлоры под воздействием высокого рН, ИПП могут угнетать  $H^+/K^+$ -АТФазу эпителиальных клеток толстой кишки, нарушая тем самым баланс электролитов [23]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что ИПП могут нарушать функцию плотных контактов между эпителиоцитами, что приводит к увеличению про-

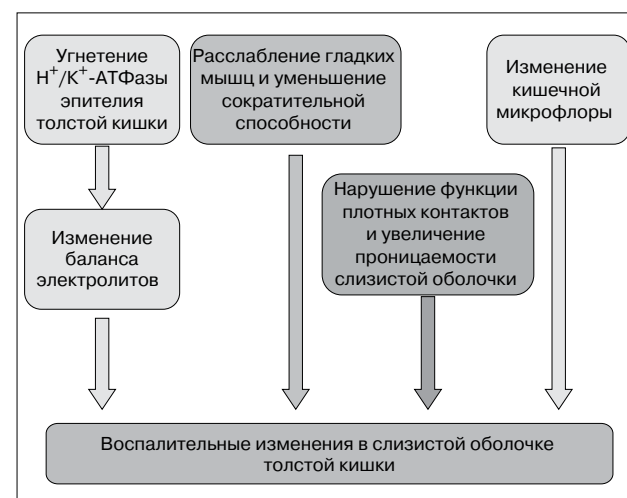


Рис. 2. Предполагаемые механизмы увеличения риска развития микроскопического колита на фоне приема ингибиторов протонной помпы

нищаемости слизистой оболочки [24]. Некоторые авторы отмечают, что при приеме омепразола и лансопризола наблюдается расслабление гладкой мускулатуры и уменьшение ее сократительной способности [25].

В Голландии был проведен анализ 95 случаев МК [23]. Выявлено, что относительный риск развития колита у пациентов, принимающих ИПП, составил 4,5 (95% ДИ 2,0–9,5), для НПВС — 2,3 (95% ДИ 0,8–6,5), для ингибиторов АПФ — 1,8 (95% ДИ 0,5–4,4). Поэтому в настоящее время большинство исследователей склонны полагать, что терапия с применением ИПП может способствовать развитию микроскопического колита [26].

### Дефицит железа и витамина $B_{12}$

Соляная кислота желудочного сока играет основополагающую роль в абсорбции витаминов и микроэлементов: именно при низких значениях рН наблюдается наиболее полное их высвобождение из продуктов питания и превращение из нерастворимых соединений в растворимые. Так, например, в кислой среде происходит присоединение R-протеина к витамину  $B_{12}$ , что необходимо для дальнейшей транспортировки получившегося комплекса в двенадцатиперстную кишку.

Результаты проведенных исследований в отношении влияния ИПП неоднозначны. Некоторые авторы демонстрируют увеличение относительного риска дефицита витамина  $B_{12}$ , особенно при длительном использовании ИПП: при приеме в течение менее 12 месяцев — 1,03 (95% ДИ 0,46–2,31), более 12 месяцев — 4,46 (95% ДИ 1,49–13,33) [27]. Однако существуют данные и об отсутствии негативного эффекта. На протяжении 3 лет и более проводилось наблюдение за 125 пациентами старше 65 лет, получающими ИПП. Достоверных различий в уровне витамина  $B_{12}$  по сравнению с группой контроля, сходной по полу и возрасту, не получено [28].

Соляная кислота играет важную роль в преобразовании негемового железа в двухвалентное железо, которое может образовывать комплексы с аскорбиновой кислотой и сахарами, необходимыми для абсорбции [29]. Именно с высокими значениями рН некоторые исследователи связывают нарушение всасывания железа у пациентов на фоне приема ИПП [30]. В то же время имеются сведения об отсутствии влияния последних на метаболизм железа [31], в том числе при длительном применении в высоких дозах, в частности у больных с синдромом Золлингера–Эллисона [32].

В настоящее время рекомендаций по контролю за уровнем железа или витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови у лиц, длительно принимающих ИПП, не существует. Противоречивость результатов исследований обычно объясняется большой гете-

рогенностью изучаемой популяции (пол, возраст, сопутствующие заболевания).

### Гипомагниемия

Опубликовано менее 50 случаев развития гипомагниемии у пациентов, получающих терапию ИПП. Чаще всего этот побочный эффект связывают либо с уменьшением абсорбции магния в кишечнике из-за воздействия на плотные контакты между эпителиоцитами, либо с нарушением работы ионных каналов TRPM6 и TRPM7 (транзитный рецепторный потенциал меластатина), которые вовлечены в абсорбцию магния. Изменение работы этих каналов может быть связано с изменением рН кишечного содержимого, вместе с тем не отвергается возможность генетических особенностей (наличие мутаций у гетерозигот TRPM6/7) [33].

Клинически гипомагниемия проявляется развитием тремора, судорог, слабости, галлюцинаций, беспокойства, возбуждения, а также головокружением, тошнотой, потерей сознания, возникновением гипокалиемии и гипокальциемии. Наиболее опасными являются развитие нарушений ритма сердца в виде удлинения интервала Q–T и появление жизнеугрожающих аритмий. При обнаружении гипомагниемии необходимо отменить ИПП и провести коррекцию водно-электролитного баланса.

### Заключение

Ингибиторы протонной помпы с успехом применяются у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Короткие курсы ИПП переносятся больными хорошо и редко вызывают побочные эффекты. При длительном приеме увеличивается риск развития переломов, связанных с остеопорозом, появления кишечных инфекций и *C. difficile*, дефицита железа и витамина  $B_{12}$ . Поэтому перед назначением ИПП рекомендовано оценивать наличие других факторов риска заболеваний для формирования групп высокого риска и своевременной диагностики возможных осложнений.

Немедленное прекращение терапии необходимо при появлении электролитных нарушений в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий и развитии острого интерстициального нефрита.

Обращает внимание тот факт, что большинство побочных эффектов возникает у пациентов старшей возрастной группы и с наличием фоновых заболеваний.

Таким образом, ИПП могут расцениваться лишь как дополнительный фактор риска. Исклучение составляет острый интерстициальный нефрит, являющийся идиосинкразической реакцией при приеме ИПП.

## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Метаболическая организация функций желудка. Л.: Наука, 1981. 215 с.
1. *Ivashkin V.T.* Metabolic organization of stomach functions. L.: Science, 1981. 215 p.
2. *Mazer-Amirshahi M., Mullins P.M., van den Anker J., Meltzer A., Pines J.M.* Rising rates of proton pump inhibitor prescribing in US emergency departments. *Am J Emerg Med* 2014; 32(6):618-22.
3. *McCarthy D.M.* Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: Clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(6):624-31.
4. *Kanis J.A., Oden A., Johnell O., Johansson H., de Laet C., Brown J., et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18(8):1033-46.
5. *Johnell O., Kanis J.A.* An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12):1726-33.
6. *Eom C.S., Park S.M., Myung S.K., Yun J.M., Ahn J.S.* Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: A meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011; 9(3).
7. *Tuukkanen J., Väänänen H.K.* Omeprazole, a specific inhibitor of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, inhibits bone resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 1986; 38(2):123-5.
8. *Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J., Prior H.J., Leung S., Leslie W.D.* Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179(4):319-26.
9. *Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W., Cho E.G., Park S.M., Lee K.S.* Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011; 183(3).
10. *Altman K.W., Waltonen J.D., Tarjan G., Rado-sevich J.A., Haines G.K.* 3rd. Human lung mucous glands manifest evidence of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase proton pump. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116:229-34.
11. *Aybay C., Imir T., Okur H.* The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol* 1995; 26(6):1413-8.
12. *Sarkar M., Hennessy S., Yang Y.X.* Proton pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149(6):391-8.
13. *Vakil N.* Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 2):17-20.
14. *Dial S., Delaney J.A., Barkun A.N., Suissa S.* Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294(23):2989-95.
15. *Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P.* Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(9):2047-56.
16. *Tleyjeh I.M., Bin Abdulhak A.A., Riaz M., Alasmari F.A., Garbati M.A., AlGhamdi M., et al.* Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: A contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(12): e50836.
17. *Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D.* Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171:33-8.
18. *Cunningham R., Dale B., Undy B., Gaunt N.* Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect* 2003; 54:243-5.
19. *Neal K.R., Slack R.C.* Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for campylobacter gastroenteritis in adults: a case-control study. *Epidemiol Infect* 1997; 119(3):307-11.
20. *Klepser D.G., Collier D.S., Cochran G.L.* Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrology* 2013; 14:150.
21. *Trikudanathan G., Israel J., Cappa J., O'Sullivan D.M.* Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients — a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65(6):674-8.
22. *Terg R., Casciato P., Garbe C., Cartier M., Stieben T., Mendizabal M., Niveyro C., Benavides J., Marino M., Colombato L., Berbara D., Silva M., Salgado P., Barreyro F., Fassio E., Gadano A.; Study Group of Cirrhosis Complications of the Argentine Association for the Study of Liver Disease.* Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015; 62(5):1056-60.
23. *Keszthelyi D., Jansen S.V., Schouten G.A., de Kort S., Scholtes B., Engels L.G.J.B., Masclee A.A.M.* Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1124-8.
24. *Murray L.J., Gabello M., Rudolph D.S., Farrell C.P., Morgan M., Martin A.P., Underwood J.C., Valenzano M.C., Mullin J.M.* Transmucosal gastric leak induced by proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1408-17.
25. *Mullin J.M., Gabello M., Murray L.J., Farrell C.P., Belloes J., Wolov K.R., Kearney K.R., Rudolph D., Thornton J.J.* Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov Today* 2009; 14:647-60.
26. *Pascua M.F., Kedia P., Weiner M.G., Holmes J., Ellenberg J., Lewis J.D.* Microscopic colitis and medication use. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2010; 2010(3):11-9.
27. *Valuck R.J., Ruscin J.M.* A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:422-8.
28. *Den Elzen W.P., Groeneveld Y., de Ruijter W., Souwerijn J.H., le Cessie S., Assendelft W.J., Gussekloo J.* Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B<sub>12</sub> status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(6):491-7.
29. *Ito T., Jensen R.T.* Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B<sub>12</sub>, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(6):448-57.
30. *Sharma V.R., Brannon M.A., Carloss E.A.* Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004; 97(9):887-9.
31. *Koop H., Bachem M.G.* Serum iron, ferritin, and vitamin B<sub>12</sub> during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14(4):288-92.
32. *Stewart C.A., Termanini B., Sutliff V.E., Serrano J., Yu F., Gibril F., Jensen R.T.* Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(1):83-98.
33. *Cundy T., Dissanayake A.* Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(2):338-41.

## Некупируемая икота у пациента 64 лет

Д.Е. Румянцева, А.С. Трухманов, А.Ф. Шептулина, Е.Ю. Юрьева, Н.Н. Напалкова, О.А. Сторонова, М.Ю. Коньков, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Intractable hiccups in 64 year-old patient

D.Ye. Rumyantseva, A.S. Trukhmanov, A.F. Sheptulina, Ye.Yu. Yureva, N.N. Napalkova, O.A. Storonova, M.Yu. Kon'kov, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Больной К. 64 лет госпитализирован в отделение гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на постоянную, мучительную икоту, не связанную с приемом пищи, изжогу после еды, вздутие живота.

На основании названных жалоб можно выделить следующие симптомы: изжогу, метеоризм и икоту. Учитывая характеристику последней, именно она определяет клиническую картину и качество жизни больного. Для уточнения этиологии икоты следует обратиться к ее классификации. По продолжительности икота делится на эпизодическую или кратковременную, длительностью до 10–15 минут, персистирующую, продолжительностью до 2 дней, и некупируемую, которая сохраняется более 2 месяцев [1]. В жалобах пациента указано, что икота беспокоит его постоянно, соответственно речь идет об одном из двух последних вариантов — персистирующей или некупируемой икоте.

В зависимости от локализации патологического очага персистирующую или некупируемую икоту подразделяют на:

1) центральную, возникающую при поражении головного и/или спинного мозга (энцефали-

ты, опухоли головного мозга, травмы головного мозга, нарушение кровообращения);

2) периферическую, обусловленную патологическими процессами с вовлечением диафрагмального нерва — симптом заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) больших размеров (>3 см), опухоли поджелудочной железы и желудка, а также вызванную заболеваниями сердечно-сосудистой системы, например инфарктом миокарда, нарушениями ритма, требующими имплантации электрокардиостимулятора, заболеваниями органов дыхания, в частности ларингитом, бронхитом, пневмонией;

3) токсическую, развивающуюся при метаболических нарушениях, воздействии лекарственных препаратов, злоупотреблении алкоголем, курении. Примером токсической икоты может выступать икота при сахарном диабете, уремии, гипокальциемии, гипокалиемии, приеме барбитуратов, дексаметазона и химиотерапии (табл. 1) [1, 2].

Таким образом, персистирующая или некупируемая икота может быть проявлением широкого спектра заболеваний, и для определения причин и механизмов ее возникновения

Румянцева Диана Евгеньевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Rumyantseva Diana Ye. — MD student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Trukhmanov Aleksander S. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

у описываемого больного необходимы дополнительные сведения: данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований.

Из анамнеза заболевания известно, что в 1985 г. (33 года) внезапно появилась икота, которая продолжалась 3 дня и самостоятельно прекратилась. В дальнейшем возникала при повышении температуры тела, как правило, при простудных заболеваниях. Однако к врачам по поводу икоты больной не обращался, так как значительного влияния на качество жизни в этот период она не оказывала.

В апреле 2013 г. (61 год) внезапно появились ощущения онемения левой руки, левой ноги. Пациент был госпитализирован в нейрохирургическое отделение, где по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга была обнаружена опухоль продолговатого мозга с выходом в область Мажанди. В августе 2013 г. проведено хирургическое лечение, и по результатам гистологического исследования операционного материала диагностирована экстраинтрамедуллярная гемангиобластома продолговатого мозга. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Учитывая доброкачественный характер опухоли, назначение химио- и/или лучевой терапии не требовалось. После выписки из стационара больной отметил, что икота стала носить практически постоянный характер, значительно снижая качество жизни и мешая работе. С его слов, выраженность икоты не зависела от приема пищи, но частота эпизодов уменьшалась в покое и во время сна.

Постоянная икота и невозможность выполнения профессиональных обязанностей послужили причиной в январе 2014 г. обратиться к гастроэнтерологу. При обследовании по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) были выявлены эзофагит, гастрит, хиатальная грыжа. Назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), обволакивающих препаратов не принесло положительного эффекта. Спустя полгода кроме постоянной мучительной икоты больного стали беспокоить изжога после еды, вздутие живота. По собственной инициативе принимал ИПП без желаемых результатов. В связи с сохранением жалоб, отсутствием эффекта от консервативной терапии в марте 2015 г. пациент обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

На основании анамнеза можно выделить несколько этапов в течении заболевания. **Первый этап** начался с момента появления икоты в 1985 г. В этот период она носила непостоянный характер, не была связана с приемом пищи и, со слов больного, появлялась при повышении температуры тела. Первый эпизод ее возникновения с учетом данных анам-

неза соответствовал критериям персистирующей икоты, а последующие — эпизодической или кратковременной икоты. Принимая во внимание жалобы больного на онемение левой руки и левой ноги, появившиеся в 2013 г., а также обнаружение при МРТ опухоли продолговатого мозга, можно предположить, что икота была обусловлена опухолью ствола мозга, гемангиобластомой продолговатого мозга и, следовательно, носила центральный характер. Хирургическое вмешательство, направленное на удаление опухоли, согласно данным литературы [3], приводит к прекращению или значительному уменьшению выраженности икоты уже на следующий день после операции. Тем не менее, в рассматриваемом случае этого не произошло.

Хирургическое лечение опухоли продолговатого мозга можно считать началом **второго этапа** в течении болезни, когда икота стала постоянной, некупируемой и, учитывая профессию больного (музейный работник, экскурсовод), существенно мешала работе. В 2014 г. при обращении за медицинской помощью были выявлены эзофагит, ГПОД, гастрит, которые могли послужить причиной икоты, однако подробное обследование пациента не проводили и связь икоты с выявленными нарушениями не устанавливали.

**Третий этап** был обусловлен появлением в июле 2014 г. изжоги и метеоризма.

Таким образом, в рассматриваемый период диагностического поиска наиболее вероятной среди известных причин возникновения у пациента персистирующей и некупируемой икоты (см. табл. 1) представляется перенесенное хирургическое вмешательство на головном мозге и воздействие наркотических средств. В пользу такого предположения свидетельствуют как характеристика икоты, а именно, отсутствие связи с приемом пищи и уменьшение выраженности симптома в покое и во время сна, так и взаимосвязь между углублением икоты и проведением оперативного лечения. В то же время данные анамнеза позволяют заключить, что инвазивные процедуры, указанные в таблице, химиотерапия, травмы головного мозга не могли выступать в качестве провоцирующих икоту факторов у представленного больного.

Принимая во внимание наличие дополнительных симптомов, результаты ЭГДС, выполненной на амбулаторном этапе, необходимо дополнительное обследование пациента с целью исключения других возможных причин, в частности заболеваний ЖКТ. Локализация патологического процесса будет определять и вариант икоты, наблюдающийся у больного, — центральный, периферический или токсический.

Таблица 1

Основные причины персистирующей и некупируемой икоты [1, 2]

| Уровень/тип поражения                                                   | Заболевание/нарушения                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Центральная нервная система (центральная икота)                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нарушение кровообращения, поражение сосудов                             | Ишемический и геморрагический инсульт, васкулиты (например, при системной красной волчанке), аневризма                                                                                                                                     |
| Опухоли                                                                 | Астроцитомы, каверномы и опухоли ствола мозга                                                                                                                                                                                              |
| Травмы                                                                  | Кровоизлияние                                                                                                                                                                                                                              |
| Аутоиммунные заболевания                                                | Синдром Девика (оптиконевромиелит), рассеянный склероз                                                                                                                                                                                     |
| Прочее                                                                  | Эпилепсия, энцефалиты, менингиты, болезнь Паркинсона                                                                                                                                                                                       |
| 2. Поражение/раздражение диафрагмального нерва (периферическая икота)   |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы                                 | Инфаркт миокарда, нарушения ритма, требующие имплантации электрокардиостимулятора                                                                                                                                                          |
| Заболевания дыхательной системы                                         | Ларингит, бронхит, пневмония                                                                                                                                                                                                               |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта                                  | Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, опухоли желудка, поджелудочной железы, токсический или лекарственный эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы больших размеров (>3 см), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |
| 3. Процедуры, ведущие к развитию периферической и/или токсической икоты |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Хирургические вмешательства                                             | Наркотические средства, послеоперационные осложнения (например, повреждение структур треугольника Гийена–Молларе и, как следствие, развитие подкоркового миоклонуса)                                                                       |
| Инвазивные процедуры                                                    | Стимуляция предсердий, радиочастотная абляция, катетеризация центральной вены, стентирование пищевода, бронхоскопия, трахеостомия                                                                                                          |
| Химиотерапия                                                            | Глюкокортикостероиды и другие медикаменты, применяемые в рамках химиотерапии                                                                                                                                                               |
| Лекарственные средства                                                  | Противопаркинсонические препараты, лекарственные средства, используемые в психиатрии, азитромицин, морфин                                                                                                                                  |
| Прочее                                                                  | Нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гипокальциемия), уремия, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет                                                                                                                        |

Из анамнеза жизни известно, что больной родился в 1952 г. в Москве. В настоящее время работает заведующим музеем. Вредные привычки — курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает, указания на сопутствующую лекарственную терапию отсутствуют. Следовательно, мы можем исключить эту группу причин возникновения токсической некупируемой икоты. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез отягощен: мать умерла в 62 года от лимфогранулематоза.

При объективном осмотре в отделении: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, чистые, умеренной влажности. Индекс массы тела 24,2 кг/м². Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. При осмотре грудной клетки и живота наблюдаются ритмичные, кратковременные сокращения межреберных мышц, мышц передней брюшной стенки с частотой 20–30 в минуту. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Частота дыхания составляет 17 в минуту.

Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 78 ударов в минуту. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Данные объективного осмотра свидетельствуют об отсутствии патологических изменений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Выявление при пальпации живота болезненности в эпигастриальной области может быть обусловлено патологией желудка, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки. Следовательно, результаты, полученные при объективном осмотре больного, позволяют исключить из спектра заболеваний, вызывающих икоту, заболевания дыхательной системы и нарушения сердечного ритма.

В клиническом анализе крови отклонений от нормы не найдено: эритроциты 5,1·10<sup>12</sup>/л (норма 3,8–6,1), гемоглобин 151 г/л (норма 117–180),

цветовой показатель 0,88 (норма 0,8–1,05), лейкоциты  $11,1 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма 4,0–11,0), лимфоциты 21,7% (норма 18–44), нейтрофилы 62,6% (норма 45–72), моноциты 10% (норма 2–10), эозинофилы 2,6% (норма 0–5), базофилы 0,6% (норма 0–2), тромбоциты  $253 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма 150–450), СОЭ 4 мм/ч (норма 2–10). Показатели биохимического анализа крови находились в пределах референсных значений: аспартатаминотрансфераза 18 ЕД/л (норма 0–34), аланинаминотрансфераза 13 ЕД/л (норма 5–49), билирубин 18,1 мкмоль/л (норма 3–21), общий белок 71,8 г/л (норма 57–82), альбумин 44,4 г/л (норма 32–48), креатинин 1,3 мг/дл (норма 0,7–1,3), глюкоза 5,1 ммоль/л (норма 4,1–5,9), щелочная фосфатаза 125 ЕД/л (норма 70–360), гамма-глутамилтранспептидаза 13 ЕД/л (норма 5–61), азот мочевины 6,8 ммоль/л (норма 3,2–8,2).

Уровень амилазы мочи 476,4 ЕД/л (норма 60–500). Отклонения в общем анализе мочи, анализе кала не выявлены.

Результаты лабораторных исследований свидетельствуют об отсутствии признаков поражения печени, признаков поражения и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, метаболических нарушений (сахарный диабет, гипокалиемия, гипокальциемия, уремия), которые могли бы послужить причиной персистирующей и некупируемой икоты.

На электрокардиограмме зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 85 ударов в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Полугоризонтальная электрическая позиция сердца по Вильсону. Блокада передней верхней ветви левой ножки пучка Гиса.

Данные электрокардиографии в сочетании с данными объективного осмотра указывают на отсутствие признаков поражения сердечно-сосудистой системы, способных вызвать персистирующую и некупируемую икоту, таких как инфаркт миокарда или серьезные нарушения ритма сердца.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки диффузных изменений ткани печени, поджелудочной железы, небольшой осадок в желчном пузыре, избыточное содержимое в желудке натощак, мелкие конкременты в обеих почках (размером до 2–3 мм).

При проведении ЭГДС обнаружены недостаточность кардии, кардиальная грыжа, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит с атрофией и наличием заэпитализированных полных эрозий, бульбит, дуоденогастральный рефлюкс (рис. 1 А, Б).

Результаты УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС дают возможность исключить из круга причин персистирующей и некупируемой икоты

язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, опухоли желудка.

Согласно исследованиям двигательной функции пищевода в режиме HRM (*High resolution manometry* — манометрии высокого разрешения), давление покоя *верхнего пищеводного сфинктера* (ВПС) повышено, раскрытие ВПС в ответ на глоток в пределах нормальных значений. Давление покоя *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) 36 мм рт. ст., что соответствует норме. Раскрытие НПС в ответ на влажный глоток сохранено. Признаки скользящей ГПОД размером до 2,4 см. Сокращение в грудном отделе пищевода перистальтическое с нормальной активностью в дистальном отделе [4–6]. В 30% глотков отмечается повышение интенсивности сокращения дистального отдела (рис. 2).

Одной из причин персистирующей и некупируемой икоты может быть грыжа пищеводного отверстия диафрагмы больших размеров (>3 см). Однако обнаруженная у пациента грыжа не превышает установленного размера (2,4 см), а следовательно, тот факт, что она выступает провоцирующим фактором в возникновении икоты, маловероятен.

По данным 24-часовой рН-импедансометрии пищевода фиксировались многочисленные кратковременные кислые рефлюксы в пищевод (рН<4,0) в течение дня, продолжительные (до 30 минут), связанные с приемом пищи. В ночное время имелись немногочисленные слабокислые рефлюксы. Индекс DeMeester (24,01) повышен [7]. Зарегистрированы 24 кислых рефлюкса, 11 слабокислых, 9 слабощелочных. По результатам 24-часовой рН-метрии желудка отмечалась тенденция к гиперацидности. В течение дня и ночью обнаруживались непродолжительные дуоденогастральные рефлюксы (рис. 3).

Повышение индекса DeMeester, большое число кислых рефлюксов в пищевод свидетельствуют о наличии у пациента гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — ГЭРБ [7–9], которая сама по себе может вносить вклад в возникновение некупируемой икоты и объясняет существование у пациента такого симптома, как изжога.

Таким образом, данные объективного осмотра, результаты лабораторных и инструментальных исследований позволяют исключить из круга причин возникновения некупируемой икоты заболевания (за исключением ГЭРБ), процедуры и метаболические нарушения, способствующие развитию периферической и токсической икоты, перечисленные в табл. 1.

В то же время, принимая во внимание данные анамнеза больного, а именно перенесенное хирургическое вмешательство по поводу гемангиобластомы продолговатого мозга, затрагивающее ствол головного мозга, воздействие нар-

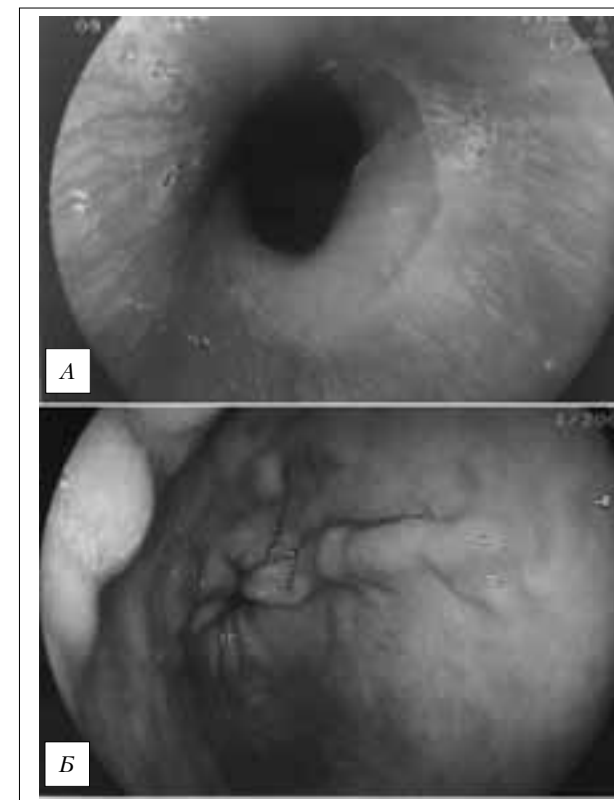


Рис. 1. А — недостаточность кардии, кардиальная грыжа; Б — антральный гастрит с атрофией и наличием заэпитализированных полных эрозий

козных препаратов, наличие взаимосвязи между проведением операции и изменением характера икоты, следует учитывать и вклад указанных факторов в формирование этого симптома у пациента. Кроме того, в ходе обследования больного не обсуждались другие возможные причины возникновения центральной некупируемой икоты, поскольку для их анализа требуются дополнительные методы исследования и консультация невролога.

При оценке неврологического статуса сознание ясное, ориентирован в месте и времени, коман-

ды выполняет правильно, на вопросы отвечает по-существу. Менингеальных симптомов нет.

Исследование функции черепных нервов показало следующее.

I (обонятельный) нерв: запахи различает. III, IV, VI (глазодвигательный, блоковый, отводящий нервы): зрачки D=S, фотореакции сохранены, форма зрачков круглая, ровная, движения глазных яблок не ограничены. V (тройничный): чувствительность на лице не изменена, корнеальный рефлекс вызывается, мандибулярный рефлекс живой. VII (лицевой): асимметрия носогубной складки не наблюдается. IX, X (языкоглоточный, блуждающий): глотание, фонация не изменены, мягкое нёбо симметричное, глоточные рефлексы вызываются. XI (добавочный): поднятие плеч, повороты головы в полном объеме, гипотрофии мышц нет. XII (подъязычный): язык по средней линии.

При оценке двигательной сферы сила в руках достаточная. Сухожильные рефлексы снижены, D=S. Мышечный тонус нормальный. Отмечаются внезапные, короткие, непроизвольные сокращения мышц передней брюшной стенки, межреберных мышц с частотой 20–30 в минуту. Патологические рефлексы отсутствуют, походка не изменена.

Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Чувствительных нарушений нет. Тазовые функции не нарушены.

Итак, при оценке неврологического статуса отклонений, свидетельствующих о поражении черепно-мозговых нервов, двигательной, координаторной сферы, чувствительных нарушениях, не выявлено. Не обнаруживаются признаков менингита, энцефалита, характерных для болезни Паркинсона и аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы, поэтому перечисленные заболевания не могут быть рассмотрены в качестве факторов, провоцирующих центральную икоту в данном случае.

Проведена МРТ головного мозга — состояние после удаления гемангиобластомы, данных за рецидив нет, дисциркуляторные очаговые изменения, субатрофия смешанного характера.

Результаты выполненной МРТ дают возможность исключить из круга возможных причин центральной некупируемой икоты у больного нарушения кровообращения и опухоли головного мозга или рецидив гемангиобластомы продолговатого мозга.

Соответственно при оценке неврологического статуса

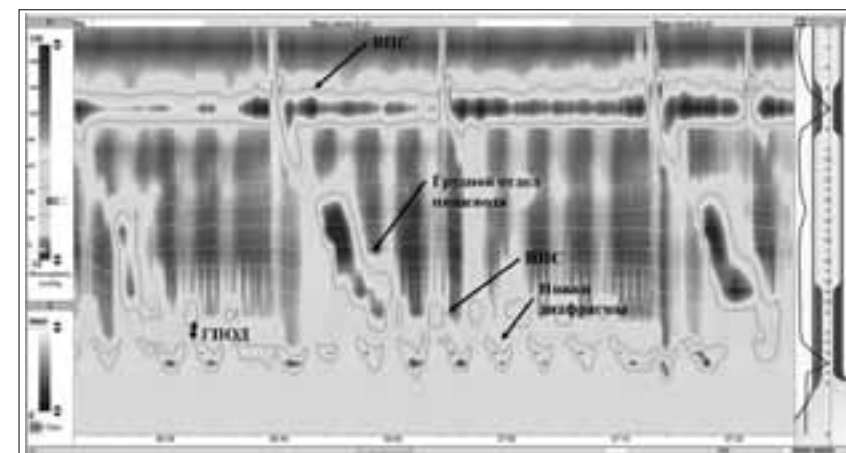


Рис. 2. Исследование двигательной функции пищевода в режиме HRM

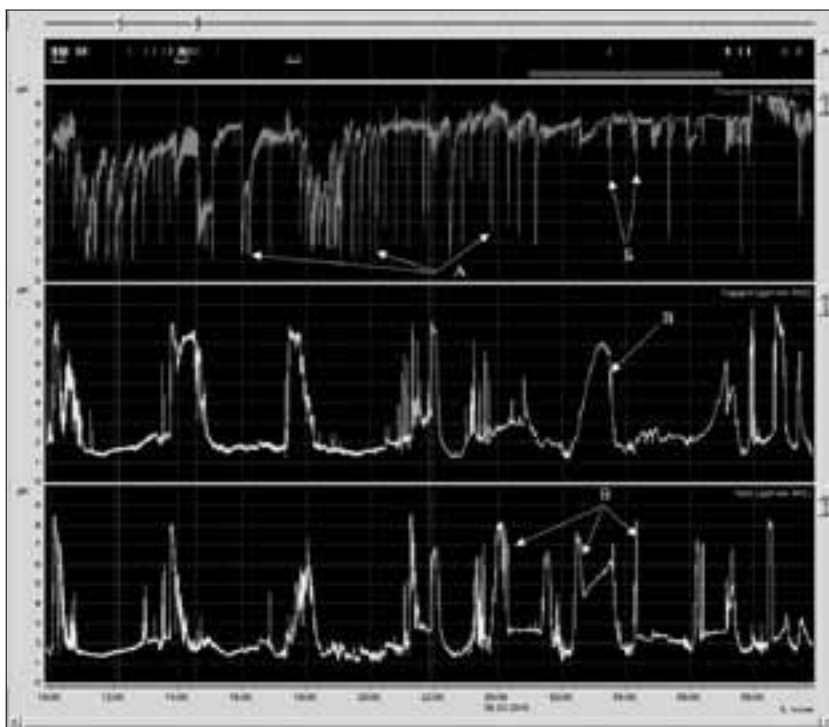


Рис. 3. 24-часовая рН-метрия: А — кислые рефлюксы (рН < 4,0); Б — слабокислые рефлюксы (рН 4,0–5,9); В — дуоденогастральные рефлюксы в кардиальный отдел и тело желудка

и результатов МРТ дополнительные факторы, которые могли бы способствовать возникновению некупируемой икоты, не выявлены. Поэтому в качестве возможных причин последней рассматривали: гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и перенесенное хирургическое вмешательство на стволе головного мозга по поводу гемангиобластомы продолговатого мозга. Патогенетической основой икоты в рассматриваемом случае выступают, с одной стороны, рефлюксы в пищевод, нарушение клиренса пищевода и опорожнения желудка [8, 16], с другой — повреждение структур продолговатого и среднего мозга, участвующих в регуляции рефлекторной дуги икоты, а именно, расположенных в дорсальном и вентральном отделах продолговатого мозга ядра одиночного пути и двойного ядра, ретикулярной формации [1, 3, 10].

По мнению R. Hassler и соавт. [11], повреждение структур ствола мозга ведет к постоянной генерации нервных импульсов в области треугольника Гийена–Моллара (представлен нижней оливой, красным и зубчатым ядрами) и, как следствие, развитию подкоркового мультифокального миоклонуса межреберных мышц и диафрагмы.

Кроме того, нельзя исключить вклад в развитие некупируемой икоты у представленного больного и наркотических средств. В литературе описаны случаи возникновения персистирующей

икоты у пациентов, которым для индукции анестезии вводили пропофол [12]. Механизм формирования симптома при этом обусловлен возбуждением двигательных волокон в составе диафрагмального нерва и стимуляцией сокращений диафрагмы [13]. Тем не менее, стоит отметить, что после выведения наркотических средств из организма икота, вызванная их воздействием, прекращается и продолжительность ее, как правило, не превышает 24–48 часов. Следовательно, если у больного и имело место нежелательное влияние наркотических средств, то оно было кратковременным и не могло объяснить сохранение икоты в течение 2 лет после хирургического вмешательства.

На основании жалоб больного, данных объективного осмотра, анамнеза заболевания, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования был установлен клинический диагноз:

мультифокальный миоклонус, удаление гемангиобластомы продолговатого мозга в 2013 г., гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — катаральный рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, мочекаменная болезнь — конкременты обеих почек.

В Клинике проводилось лечение ингибиторами протонной помпы (омепразол 20 мг 2 раза в день), антацидами (маалокс по 1 пакетику 4 раза в день), прокинетику (ганатон 50 мг 3 раза в день). Также были назначены клоназепам (противоэпилептическое средство) по 0,5 мг утром, 1 мг вечером, баклофен (миорелаксант центрального действия) по 10 мг утром и вечером, пираретам (ноотроп) 400 мг 2 раза в день, калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день, тиамин 2,0 внутримышечно через день № 7, пиридоксин 2,0 внутримышечно через день № 7.

На фоне лечения состояние больного улучшилось: вздутие живота и изжога регрессировали, икота прекратилась. Даны рекомендации продолжить прием клоназепама 10 мг утром и 10 мг вечером, баклофена 10 мг утром и вечером<sup>1</sup>.

Положительные результаты от лечения препаратами, снижающими возбудимость нейронов и, как следствие, оказывающими тормозящий эффект на передачу нервного импульса, подтверждают центральный генез хронической икоты [14, 15]. Назначение терапии по поводу ГЭРБ в соответствии с клиническими рекомен-

дациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [8] способствовало регрессу изжоги и устранению факторов, также, вероятно, вносящих вклад к формированию икоты (периодическое раздражение окончаний нервных волокон в слизистой желудка и пищевода).

## Обсуждение

Икота — это неспецифическое нарушение функции внешнего дыхания, которое возникает в результате серии судорожных толчкообразных сокращений диафрагмы и проявляется субъективно неприятными короткими и интенсивными дыхательными движениями [10]. В международной классификации болезней она имеет свой шифр R06.6. В зависимости от продолжительности икоту подразделяют на эпизодическую или кратковременную, длительностью до 10–15 минут, персистирующую, продолжительностью до 2 дней, и некупируемую, которая беспокоит больного в течение 2 месяцев и более [1]. Некупируемая икота чаще встречается у мужчин (≥82%) [12] и при длительном существовании может выступать причиной дегидратации, похудания, бессонницы, депрессии, а в тяжелых случаях — смерти [16, 17].

В основе возникновения персистирующей и некупируемой икоты лежат состояния и заболевания, ведущие к поражению структур рефлекторной дуги: афферентного звена, представленного ветвями диафрагмального, блуждающего нервов и грудного отдела симпатического ствола (Т6–Т12), центрального звена, расположенного в шейном отделе спинного мозга (III–IV сегменты), и/или эфферентного звена, включающего двигательные волокна диафрагмального нерва, иннервирующего диафрагму, а также нервов, осуществляющих иннервацию наружных межреберных и лестничных мышц [18]. Помимо этого, следует учитывать, что в осуществлении указанного рефлекторного акта принимают участие структуры ствола и среднего мозга — ядро одиночного пути, двойное ядро и ретикулярная формация (рис. 4).

В зависимости от уровня поражения выделяют центральную и периферическую икоту. Отдельную группу составляет икота токсического генеза, которая обусловлена воздействием на афферентные и/или эфферентные нейроны лекарственных препаратов, алкоголя и никотина, а также метаболическими нарушениями [1]. Такая классификация помогает определить не только локализацию патологического процесса, но и план лечения пациента.

В рассматриваемом случае на разных этапах течения заболевания наблюдалась кратковременная, персистирующая и некупируемая икота. На основании данных анамнеза можно предпо-

ложить, что кратковременная и персистирующая икота была обусловлена гемангиобластомой продолговатого мозга. Согласно сведениям литературы [3], хирургическое лечение опухолей ствола мозга, как правило, приводит к регрессу или значительному уменьшению интенсивности икоты. У наблюдавшегося же пациента в послеоперационном периоде было зафиксировано учащение эпизодов икоты, она стала носить постоянный характер. Указанная особенность позволила подумать, во-первых, о вкладе других факторов в развитие икоты, наиболее вероятно тех, что воздействуют на афферентное и эфферентное звенья рефлекторной дуги, а, во-вторых, заподозрить повреждение в ходе хирургического вмешательства структур ствола мозга, осуществляющих регуляцию этого рефлекторного акта.

То, что в анамнезе больного прослеживается четкая связь между хирургическим вмешательством и изменением характера икоты, позволяет из двух вышеперечисленных факторов обосновать вклад последнего в патогенез икоты. Повреждение структур ствола мозга в ходе операции могло привести к возникновению очага возбуждения в области треугольника Гийена–Моллара и, как следствие, развитию подкоркового мультифокального миоклонуса межреберных мышц и диафрагмы [11]. В пользу такого предположения свидетельствуют и характеристики икоты: постоянный характер, отсутствие связи с приемом пищи, уменьшение выраженности в покое и во время сна.

Миоклонус — внезапные, кратковременные, произвольные движения, обусловленные сокращением мышц (позитивный миоклонус) или падением тонуса постуральных мышц (негативный миоклонус). Распространенность патологического миоклонуса составляет 6–8 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом на долю транзиторного миоклонуса, вызванного, например, приемом лекарственных препаратов, приходится 27,6% всех случаев [19].

В литературе описаны три варианта классификации миоклонуса: 1) в зависимости от клинических проявлений; 2) в зависимости от этиологии и 3) в зависимости от локализации патологического процесса (табл. 2). Эти классификации, несмотря на то, что основаны на разных подходах, взаимосвязаны между собой, прежде всего потому, что клиническая картина во многом определяется этиологией заболевания и локализацией поражения, а местонахождение патологического очага, в свою очередь, зависит от этиологии процесса [20].

По клиническим характеристикам у представленного больного наблюдался мультифокальный (затрагивает две разные группы мышц — диафрагма, межреберные мышцы), положительный, ритмичный, синхронный (сокращения диафраг-

<sup>1</sup> Многоуважаемые читатели! В номере 3 «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» за 2016 год (2016;26(3):93–102) на стр. 98 правильно: Даны рекомендации продолжить прием клоназепама 1 мг утром и 1 мг вечером, баклофена 10 мг утром и вечером.

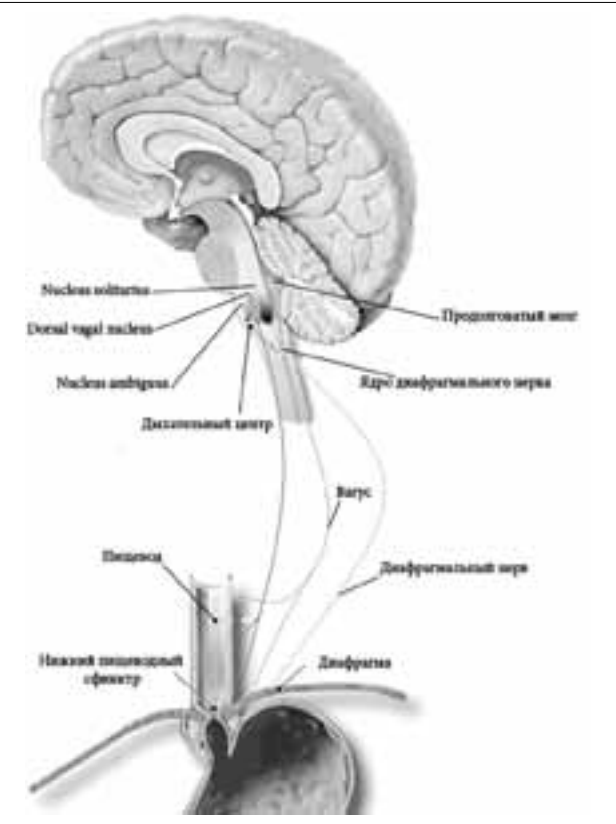


Рис. 4. Звенья рефлекторной дуги икоты и их регуляция

мы и межреберных мышц ритмичные, синхронные, их частота составляет 20–30 в минуту) миоклонус. Согласно высказываемым жалобам, частота мышечных сокращений и, как следствие, выраженность икоты существенно уменьшались в покое и во время сна; в течение дня икота носила практически постоянный характер, и пациент не связывал ее появление с действием какого-либо провоцирующего фактора.

Каждому из пяти перечисленных в табл. 2 этиологических вариантов миоклонуса соответствует свой спектр клинических проявлений. Например, миоклонус выступает единственным симптомом эссенциального миоклонуса и в то же время одним из признаков эпилептического миоклонуса. Причем в последнем случае он может быть и компонентом судорожного синдрома, и одним из вариантов его течения.

В соответствии с результатами исследования, включавшего 212 пациентов с миоклонусом, диагноз психогенного миоклонуса был установлен у 8,5% из них. Авторы работы отмечают, что для этого варианта характерны признаки, присущие любому функциональному двигательному расстройству, а именно внезапное начало, быстрое прогрессирование и вариабельность проявлений [21].

При симптоматическом миоклонусе произвольные кратковременные сокращения различных

групп мышц могут служить признаками фокального поражения центральной и периферической нервной системы, к которым относят опухоли, травмы, последствия нейрохирургических операций, расстройства кровообращения. Кроме того, симптоматический миоклонус наблюдается при дегенеративных заболеваниях с преимущественным поражением базальных ганглиев, при наследственных дегенеративных заболеваниях мозжечка, ствола мозга и спинного мозга, энцефалопатиях, вызванных метаболическими нарушениями, воздействием токсических веществ и физических факторов, а также при заболеваниях ЖКТ, протекающих с синдромом мальабсорбции [19, 20].

Таким образом, можно предположить, что у представленного пациента наиболее вероятно наблюдался симптоматический миоклонус вследствие хирургического вмешательства на стволе мозга.

Среди анатомических или патофизиологических вариантов миоклонуса преобладающим является кортикальный. Его происхождение объясняют нарушением процессов возбуждения в сенсорных и моторных зонах коры головного мозга, в связи с чем особенно частыми проявлениями кортикального миоклонуса выступают поражения мимических мышц и мышц верхних конечностей. В большинстве случаев при кортикальном миоклонусе в процесс вовлечены одна или несколько групп мышц, иными словами, он носит фокальный или мультифокальный характер. Кроме того, специфика кортикального миоклонуса состоит в том, что он появляется и/или усиливается при совершении движений [19].

В отличие от кортикального для субкортикального миоклонуса характерна значительная вариабельность клинических проявлений, что определяется разнообразием локализации очага поражения [19, 20].

Примерами спинального и периферического миоклонуса выступают проприоспинальный (сегментарный) миоклонус и гемифасциальный спазм соответственно [19, 20].

Если обратиться к анамнезу описываемого больного, то в нем есть указание на проведенное оперативное вмешательство по поводу экстраинтрамедуллярной гемангиобластомы продолговатого мозга, значит следует предположить, что повреждение ставшее, по-видимому, причиной миоклонуса, локализуется на уровне ствола мозга. При такой локализации наблюдается главным образом синхронный миоклонус мышц туловища, что находит подтверждение в клинической картине пациента.

По данным ЭГДС, 24-часовой рН-импедансометрии у больного была подтверждена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Механизм возникновения икоты при этой патологии обусловлен периодической стимуляцией рецепторов сли-

Таблица 2

| Классификация миоклонуса [19]                                                    |                           |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Подходы к классификации миоклонуса                                               |                           |                                       |
| клинический                                                                      | этиологический            | анатомический/<br>патофизиологический |
| Распространенность                                                               | Физиологический миоклонус | Кортикальный миоклонус                |
| Ритмичность/аритмичность                                                         | Симптоматический          | Субкортикальный                       |
| Синхронность/асинхронность                                                       | Эпилептический            | Спинальный                            |
| Продолжительность (постоянный/эпизодический)                                     | Эссенциальный             | Периферический                        |
| Взаимосвязь с двигательной активностью (возникает в покое или во время движения) | Психогенный               |                                       |
| Провоцирующие факторы                                                            |                           |                                       |
| Положительный или отрицательный миоклонус                                        |                           |                                       |

зистой желудка и пищевода, передачей импульса на волокна нервов, иннервирующих дистальную треть пищевода (ветви диафрагмального, блуждающего нервов и грудного отдела симпатического ствола), и проведением его в центральное звено рефлекторной дуги икоты [16].

Таким образом, у представленного пациента некупируемая икота была вызвана двумя наиболее частыми причинами — поражением центральной нервной системы, на долю которого приходится до 62,5% случаев, и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, выступающими этиологическим фактором в возникновении симптома у 33,3% больных [22].

Безусловно, следует учитывать, что сохранение и учащение эпизодов икоты в послеоперационном периоде могло быть обусловлено и действием наркозных средств [12, 13], тем не менее, маловероятно, что этот фактор имел значение для персистирования симптома в течение двух последующих лет.

Ввиду тяжести нарушений, которые может повлечь за собой некупируемая икота, и вследствие значительного влияния на качество жизни пациентов она требует лечения. Подход к терапии определяется заболеванием, вызвавшим этот симптом, однако в некоторых случаях, как, например, у наблюдавшегося больного, такая тактика оказывается неэффективной [23, 24].

В настоящее время единственным препаратом, разрешенным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration) для лечения некупируемой икоты, является хлорпромазин, препарат из группы нейролептиков [24]. В качестве альтернативы этому препарату назначают другие антагонисты дофаминовых рецепторов, в частности метоклопрамид. Рекомендуют применять и противоэпилептические средства, производные бензодиазепина, и миорелаксанты центрального действия, например баклофен [17, 23, 24]. В соответствии с результа-

тами систематического обзора, посвященного фармакологическим методам лечения икоты, назначение перечисленных групп препаратов пациентам с неустановленной этиологией икоты или с некупируемым ее вариантом дает возможность существенно уменьшить выраженность данного симптома или полностью устранить его [25].

В представленном наблюдении комбинированная терапия баклофеном и клоназепамом привела к купированию икоты. Вместе с тем ввиду ее смешанного генеза, включавшего центральный (последствия хирургического вмешательства на стволе мозга) и периферический (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) компоненты, к лечению были добавлены ингибиторы протонной помпы и прокинетики. Назначение этих групп препаратов, согласно данным литературы, позволяет устранить факторы, провоцирующие икоту у больных ГЭРБ: рефлюксы в пищевод, нарушение клиренса пищевода и опорожнения желудка [8, 16].

### Заключение

Особенность рассмотренного клинического случая состоит в том, что у пациента на протяжении 20 лет наблюдались различные по длительности и патогенетическому механизму эпизоды икоты. На первом этапе заболевания кратковременная и персистирующая икота была симптомом гемангиобластомы продолговатого мозга, в то время как учащение ее эпизодов после хирургического вмешательства на стволе мозга потребовало включения в круг дифференциального диагноза других причин возникновения этого симптома, в частности заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, метаболических нарушений, заболеваний желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы.

Нашей целью было продемонстрировать, что определение этиологии такого распространенного симптома, как икота, у представленного пациента потребовало проведения тщательного обследо-

ния и анализа полученных результатов, а также мультидисциплинарного подхода.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований, результатов консультации невролога был установлен клинический диагноз:

Список литературы

1. *Chang F.Y.I., Lu C.L.* Hiccup: mystery, nature and treatment. J Neurogastroenterol Motil 2012; 18(2):123-30.

2. *Cymet T.C.* Retrospective analysis of hiccups in patients at a community hospital from 1995-2000; J Natl Med Assoc 2002; 94(6):480-3.

3. *Nagayama T., Kaji M., Hirano H., Niino M., Kuratsu J.* Intractable hiccups as a presenting symptom of cerebellar hemangioblastoma. Case report. J Neurosurg 2004; 100(6):1107-10.

4. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):13-9.

4. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Evolution of esophageal motor disorder concept in gastroesophageal reflux disease pathogenesis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(2):13-9.

5. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В.* Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(5):1-11.

5. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Mayev I.V.* Physiological basics of motor and evacuatory function of the gut. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(5):1-11.

6. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода: Пособие для последипломного образования / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2011. 36 с.

6. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motility investigation: manual for postgraduate education/ed.: V.T. Ivashkin. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2011. 36 p.

7. *Трухманов А.С., Кайбышева В.О.* pH-импедансометрия пищевода: Пособие для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2013. 32 с.

7. *Trukhmanov A.S., Kaybyшева V.O.* pH impedance measurement of the esophagus: manual for doctors/ed: V.T. Ivashkin. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2013. 32 p.

8. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шентулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24:23.

8. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Pasechnikov V.D., Sayfutdinov R. G., Sheptulin A.A., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Storonova O.A., Kaybyшева V.O.* Gastroesophageal reflux disease.

мультифокальный миоклонус, удаление гемангиобластомы продолговатого мозга в 2013 г., гастрозофагеальная рефлюксная болезнь — катаральный рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, мочекаменная болезнь — конкременты обеих почек.

Clinical guidelines. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24:23.

9. *Маев И.В., Трухманов А.С.* Неэрозивная рефлюксная болезнь. Рус мед журн 2005; 7:15.

9. *Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Non-erosive reflux disease. Rus med zhurn 2005; 7:15.

10. *Штульман Д.Р., Левин О.С.* Неврология: Справочник практикующего врача. 6-е изд. 2008, 1024 с.

10. *Shtulman D.R., Levin O.S.* Neurology: manual for general practitioners. 6<sup>th</sup> ed. 2008, 1024 p.

11. *Hassler R.* Die neuronalen Systeme der extrapyramidalen Myoclonien und deren stereotaktische Behandlung. In: *Doose H.* (ed). Aktuelle Neuropädiatrie. Stuttgart: Thieme, 1997:20-46.

12. *Baraka A.* Inhibition of hiccups by the laryngeal mask airway. Anaesthesia 2004; 59:926.

13. *McAllister R.K., McDavid A.J., Meyer T.A, Bittenbinder T.M.* Recurrent persistent hiccups after epidural steroid injection and analgesia with bupivacaine. Anesth Analg 2005; 100:1834-6.

14. *Micallef J., Tardieu S., Pradel V., Blin O.* Benzodiazepine and hiccup: three case reports. Therapie. 2005; 60(1):57-60.

15. *Mirijello A., Addolorato G., D'Angelo C., Ferrulli A., Vassallo G., Antonelli M., Leggio L., Landolfi R.* Baclofen in the treatment of persistent hiccup: a case series. Int J Clin Pract 2013; 67(9):918-21.

16. *Andrés de Hoyos, Edgar A. Esparza, María Cervantes-Sodi.* Non-erosive reflux disease manifested exclusively by protracted hiccups. J Neurogastroenterol Motil 2010; 16(4):424-7.

17. *Sharma R.C.* Successful treatment of idiopathic intractable hiccup with baclofen and supportive treatment: a case report. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2015; 27(1):62-3.

18. *Howes D.* Hiccups: a new explanation for the mysterious reflex. Bioessays 2012; 34(6):451-3.

19. *Dijk J.M., Tijssen M.A.* Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. Lancet Neurol 2010; 9(10):1028-36.

20. *Caviness J.N., Brown P.* Myoclonus: current concepts and recent advances. Lancet Neurol 2004; 3:598-607.

21. *Monday K., Jankovic J.* Psychogenic myoclonus. Neurology 1993; 43:349-52.

22. *Martínez Rey C., Villamil Cajoto I.* Hiccup: review of 24 cases. Rev Med Chil 2007; 135(9):1132-8.

23. *Woelk C.J.* Managing hiccups. Can Fam Physician 2011; 57(6):672-5, 198-201.

24. *Becker D.E.* Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. Anesth Prog 2010; 57(4):150-6.

25. *Steger M., Schneemann M., Fox M.* Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42(9):1037-50.

# Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата

С.А. Булгаков

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

## Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years' of clinical application of the drug

S.A. Bulgakov

State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»

**Цель обзора.** Обсуждение результатов применения отечественного лекарства даларгина в лечении гастроэнтерологических заболеваний.

**Основные положения.** Даларгин — первый в мире синтетический опиоидный пептидный препарат, созданный на основе эндогенного лейцин-энкефалина. Фармакологические эффекты даларгина обусловлены опиоидными рецепторами. В экспериментальных исследованиях демонстрировал протективные свойства в отношении язвообразования и антисекреторные возможности. В терапевтической практике применяется для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических панкреатитов, панкреонекроза.

В статье анализируются результаты применения гексапептида, схемы и рекомендации по его назначению, рассматриваются возможные механизмы действия. Терапевтическая эффективность даларгина при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта объясняется его возможностями биорегулятора, поддерживающего гомеостаз организма на должном уровне.

**Заключение.** Даларгин на протяжении почти 30-летнего периода его использования в практической гастроэнтерологии проявлял высокую терапевтическую эффективность и безопасность, существенно расширил возможности гастроэнтерологов в лечении целого ряда заболеваний пищеварительной системы.

**Ключевые слова:** даларгин, гексапептид, терапия, язвенная болезнь, острый и хронический панкреатит, панкреонекроз.

**Aim of review.** To discuss results of application of the Russian drug dalargin in the treatment of gastroenterological diseases.

**Summary.** Dalargin is the first synthetic opioid peptide agent created on the basis of endogenous leucine-enkephaline. Pharmacological effects of dalargin are caused by opioid receptors. The pilot studies showed protective properties for ulceration and antisecretory effect. In therapeutic practice it is applied for treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum, acute and chronic pancreatitis and pancreatic necrosis.

Article presents results of use of hexapeptide, algorithm and guideline on its application are analyzed, possible mechanisms of action are discussed. The therapeutic effect of dalargin at various gastro-intestinal diseases is determined by its bioregulator properties maintaining body homeostasis up to standard.

**Conclusion.** Dalargin has demonstrated high therapeutic efficacy and safety for almost 30 years of application in practical gastroenterology and significantly expanded facilities of gastroenterologists in treatment of digestive diseases.

**Key words:** dalargin, hexapeptide, therapy, peptic ulcer, acute and chronic pancreatitis, pancreatic necrosis.

**Булгаков Сергей Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ трансляционной медицины, профессор кафедры организации медико-биологических исследований ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Контактная информация: av22956@akado.ru»; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Bulgakov Sergey A.** — MD, PhD, professor, leading research associate, Translational medicine scientific and research institute, professor of chair of the organization of medicobiological studies, Pirogov Russian national research medical university. Contact information: av22956@akado.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1

В настоящее время препараты пептидной природы достаточно широко применяются в гастроэнтерологической практике. Одно их перечисление составило бы внушительный список. Первые успехи в направлении создания пептидных лекарств относятся к началу 70-х годов прошлого столетия. В эти годы в арсенале гастроэнтерологов появились секретин, соматостатин, биологически активные соединения — простагландины и др. Появление указанных препаратов не было случайным. Именно в этот период бурно развивалась нейроэндокринология, была обоснована единая нейроэндокринная регулирующая система (диффузная нейроэндокринная система), обеспечивающая через свои гормональные субстанции огромное количество биологических процессов. А. Pearse в 1976 г. выдвинул концепцию об общности эмбрионального происхождения нервной и эндокринной систем (APUD).

В 1971 г. А. Goldstein и соавт. открыли в мозговой ткани специфические рецепторы для морфина [54], а шведские ученые L. Tegenius и A. Wahlstrom [62] в 1974 г. обнаружили эндогенные лиганды этих рецепторов. Чуть позже была установлена их пептидная природа [55]. В выделенном материале были определены два пептидных родственных соединения, отличающиеся только С-терминальной аминокислотой и получившие название метионин- и лейцин-энкефалин.

С открытием энкефалинов расширились представления о семействе *опиоидных пептидов* (ОП). Последние считаются нейропептидами, взаимодействующими со специфическими опиатными (опиоидными) рецепторами. С момента открытия энкефалинов количество веществ, взаимодействующих с опиатными рецепторами, многократно выросло. Рассматривается наличие в организме эндогенной опиоидной системы, которая отвечает за поддержание гомеостаза в состоянии равновесия [8, 19, 48].

Опиоидные вещества локализуются как в структурах мозга, так и на периферии, в том числе в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ). Периферические, включая гастроэнтерологические эффекты ОП, как правило, опосредованы дельта ( $\delta$ )-рецепторами и в меньшей степени мю ( $\mu$ )-рецепторами [41]. Имеются предположения о значимой роли каппа ( $\kappa$ )-рецепторов в перистальтической моторике кишечника у экспериментальных животных [59].

Открытие ОП стимулировало большое число научных центров и лабораторий к исследованию влияния пептидов на биологические объекты, висцеральные органы и системы. Уже в первое десятилетие их изучения было получено значительное количество данных по чрезвычайно широкому спектру биологических эффектов, которыми обладают рассматриваемые нейропептиды [43, 52, 58]. Это касалось исследований и в сфере гастроэнтерологии. Стало очевидным участие ОП в регу-

ляции моторной активности кишечного тракта, секреторных процессах в желудке и поджелудочной железе, в межгормональных взаимоотношениях кишечной эндокринной системы [56, 57, 60].

Наряду с зарубежными научными центрами, активно занимающимися в 70–80 годы прошлого века исследованиями в области расшифровки биологических эффектов ОП, в нашей стране также сформировалось несколько научных школ, чьи интересы лежали в сфере нейрогастроэнтерологии и гормональной регуляции органов ЖКТ. Их возглавляли такие крупные ученые-физиологи, как А.М. Уголев, П.К. Климов, Г.Ф. Коротько, клиницисты В.Х. Василенко, В.И. Мосин, О.С. Радбиль и др. Достаточно существенный вклад в изучение нейроэндокринной регуляции деятельности ЖКТ сделан сотрудниками клиники гастроэнтерологии ЦНИЛ 4 ГУ при МЗ СССР под управлением члена-корреспондента АМН СССР, профессора В.Г. Смагина.

В серии работ было продемонстрировано, что многие гастроэнтерологические заболевания, в частности язвенная болезнь желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), сопровождаются эндокринными изменениями, часть из которых можно связать с нарушениями функционирования пептидных регуляторных систем. Выдвинута гипотеза о том, что эндогенные ОП могут нести в себе потенциал лекарственных веществ с патогенетическим действием на зоны патологических процессов в ЖКТ [43]. Все это потребовало значительного числа экспериментальных исследований, тестирования множества пептидов на различных биологических моделях.

Поиск эффективного аналога опиоидов был сосредоточен на взаимодействии с дельта-опиоидными рецепторами, которые обеспечивают преимущественно вегетативные эффекты опиоидов [14, 43]. После долгого периода тестирования такой пептид был обнаружен, им оказался синтетический аналог лейцин-энкефалина, получивший название *даларгин* (Д). Синтез Д был осуществлен в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР под руководством профессора М.И. Титова. В структуре лейцин-энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) для увеличения стабильности пептида в его аминокислотной последовательности проведена стандартная замена Gly2 на D-Ala2; для получения периферического эффекта к С-терминальной части молекулы добавлен сильно заряженный остаток аргинина. Последнее преобразование затрудняет проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер.

Формула даларгина **Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg**. Произведенные изменения молекулы лейцин-энкефалина приводят к появлению свойств, отличающих его от других ОП [15]. Препарат Д не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности. Его фармакологическое действие

обусловлено в большей степени дельта- и в меньшей — мю-рецепторами, что подтверждается способностью налоксона (блокатора опиатных рецепторов всех типов) предупреждать или устранять эффекты синтетического аналога лейцин-энкефалина.

К началу доклинических испытаний Д в мировой научной литературе уже имелось достаточно много разрозненных сообщений о физиологических и фармакологических свойствах, которыми обладают ОП [52, 61]. Однако большинство сообщений касалось изучения психоневротических и поведенческих реакций. В области гастроэнтерологии были изучены лишь некоторые звенья пептидергической регуляции пищеварительной системы, при этом многие данные экспериментов были противоречивы [12, 57].

В экспериментальных исследованиях, проведенных под руководством доктора медицинских наук В.А. Виноградова, было доказано, что Д обладает выраженными репаративными способностями в отношении эрозивно-язвенных поражений [14]. На модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс была продемонстрирована отчетливая противоязвенная активность Д, подтвержденная активацией в дуоденальной слизистой маркёрного фермента процессов роста и регенерации — *орнитиндекарбоксилазы* (ОДК) [28, 51]. В ходе этого опыта наблюдалась корреляция между дозой пептида, его противоязвенным эффектом и степенью активации ОДК. Ранозаживляющие и стимулирующие свойства Д неоднократно подтверждались на различных тканях организма у стандартных экспериментальных животных. Еще одним важным свойством гексапептида явилась его способность умеренно ингибировать желудочную и панкреатическую секрецию — факторы,отягощающие течение язвенной болезни [10, 31].

Клиническая апробация Д подтвердила высокие возможности препарата в лечении язвенной болезни желудка и ДПК. В рандомизированных исследованиях пептидный препарат был применен у 90 больных язвенной болезнью ДПК, а препарат контроля — циметидин (блокатор H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина) использовался у 70 пациентов. Больные были сопоставимы по основным критериям отбора. Д вводили внутримышечно в дозе 1 мг (10–15 мкг/кг) в растворе хлорида натрия 2 раза в день. Лечение проводилось по типу монотерапии. Циметидин назначали в дозе 800 мг в сутки. К 28-му дню при эзофагогастро-дуоденоскопическом контроле дуоденальные язвы у пациентов сравниваемых групп зарубцевались практически в одинаковом проценте случаев (у 87,5 и 87,3% больных соответственно). Таким образом, результаты исследования свидетельствовали, что Д по противоязвенной активности, по крайней мере, не уступает циметидину (на момент

проведения испытаний — «золотой» стандарт противоязвенной терапии) [10, 44].

Параллельно вышеописанным исследованиям были осуществлены испытания по типу двойного слепого метода у лиц с обострением язвенной болезни ДПК. Под наблюдением находились две группы больных (по 10 мужчин). В 1-й группе назначали инъекции Д в стандартной дозе (1 мг 2 раза в день внутримышечно), больные 2-й группы получали физиологический раствор (плацебо). Анализ результатов по окончании 28-дневных испытаний указывал на явное преимущество терапевтических свойств пептидного средства по отношению к плацебо. К концу лечения на фоне Д язвы зарубцевались у 80% пациентов, на фоне плацебо — у 30% [11]. Очевидно, что оценка терапевтической эффективности Д была осуществлена в условиях, приближенных к современным требованиям доказательной медицины.

Д подтвердил свои противоязвенные возможности при лечении язвенной болезни желудка. Средний срок рубцевания желудочных язв в группе больных, получавших Д, составил 25,2 дня, что меньше сроков рубцевания в контрольной группе лечившихся комплексом медикаментозных средств (29,2 дня) [10]. Одно из очень важных заключений проводимых испытаний — отсутствие каких-либо побочных реакций у нового пептидного лекарства (фиксируемое в ряде случаев снижение цифр АД является проявлением истинного, запланированного в какой-то степени эффекта препарата). Дальнейшее многолетнее применение Д при различных заболеваниях ЖКТ подтвердило практически полную безопасность его использования. Позже это послужило одним из обоснований применения пептидного средства в комплексном лечении эрозивно-язвенной патологии желудка и ДПК у детей [37].

В 1987 г. Д был зарегистрирован Фармакологическим комитетом МЗ СССР в качестве средства для лечения язвенной болезни. В многочисленных работах различные группы исследователей подтвердили антиульцерозные способности опиоидного гексапептида [2, 20, 35, 47], причем в этих исследованиях он не уступал по противоязвенной активности таким средствам, как ранитидин, гастрозепин, солкосерил. В 90-е годы пептидный препарат находил широкое применение в качестве противоязвенного средства, предлагались и апробировались варианты его сочетанного использования с препаратами различных фармакологических групп (ингибиторами протонной помпы, блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, антацидами и др. [50].

Более активное применение Д сдерживалось исключительно инъекционной формой введения. Вследствие этого разрабатывалась интраназальная форма его введения. Предварительно были проведены экспериментальные исследования фар-

макокинетики и биодоступности Д при введении в носовую полость крысам. Показано, что препарат в неизменном виде проникает в системный кровоток, биодоступность при этом составляет 54% по сравнению с парентеральным введением. В клинических исследованиях, осуществленных А.Н. Богдановым [6], сроки и темпы рубцевания дуоденальных язв как при внутримышечном, так и при интраназальном способе введения Д с помощью распылителя жидких лекарственных средств оказались практически идентичными. Они же были вполне сопоставимы при использовании селективного блокатора ацетилхолиновых рецепторов — гастрозепина, примененного в качестве контрольного средства.

Помимо указанных вариантов были предложены аэрозоль-эндоназальный электрофорез Д и электрофоретический метод подачи пептидного лекарства на область эпигастрия при лечении больных язвенной болезнью [7]. В дальнейшем методы электрофоретического введения Д с успехом стали применяться в ряде гастроэнтерологических и физиотерапевтических отделений, в амбулаторной практике. Используются они сейчас и в условиях санаторно-курортного лечения.

Была продемонстрирована возможность применения Д у больных с острыми, осложненными кровотечением, дуоденальными язвами, находившихся в пограничном с хирургической операцией состоянии [18]. Абдоминальные хирурги начинали использовать препарат через 12 часов после проведения гемостатической терапии и окончательной остановки кровотечения. Д назначался в виде монотерапии у 32 больных, при этом у 25 из них внутримышечно в дозе 1 мг 2 раза в сутки, а у остальных внутривенно в дозе 3 мг на 15 мл хлорида натрия 1 раз в сутки. К 26-му дню курса лечения язвенные дефекты ДПК исчезли у 28 человек. Наряду с полным рубцеванием язв авторы отмечали стихание явлений гастродуоденита и кровотоочивости слизистой гастродуоденальной зоны, фиксировалась эпителизация поверхностных язв и трещин кардиального отдела желудка [18]. В дальнейшем Д находил применение при эндоскопических процедурах, известно его позитивное влияние на репарацию язвенного дефекта при обкалывании язвы и перилульцерозной зоны.

В начале 90-х годов в распоряжение российских гастроэнтерологов поступили препараты, составившие группу *ингибиторов протонной помпы* (ИПП). Базовым активным веществом у этой группы препаратов является омепразол, обладающий мощным антисекреторным действием, благодаря чему во многом начали регистрироваться высокие темпы и сроки рубцевания гастродуоденальных язв [27, 34, 35]. ИПП стали почти обязательной составной частью трех- или четырехкомпонентной антигеликобактерной тера-

пии в лечении язв желудка и ДПК. Большинство гастроэнтерологических центров стали активно изучать противоязвенные способности ИПП и активно внедрять их в клиническую практику.

Заметим, что в этот период изменились взгляды на происхождение язвенной болезни и стала главенствовать инфекционная теория ее возникновения (бактерия *Helicobacter pylori*). Известно, что ОП не обладают антибактериальной активностью в отношении данного микроорганизма [63], вследствие чего Д не мог участвовать в схемах антигеликобактерной терапии. С накоплением клинических результатов по применению ИПП в лечении язвенной болезни стал фиксироваться достаточно большой процент больных с резистентными к антибиотикам штаммами инфекции.

С ростом резистентности к антибиотикам эффективность стандартных схем эрадикации снижается с 80–90 до 60–70%. Эта тенденция оставляет место для применения Д в лечении больных с *H. pylori*-негативными формами язвенной болезни и у пациентов, устойчивых к комбинированной терапии с антибиотиками. Профессор О.Н. Минушкин следующим образом формулирует место Д в современной противоязвенной терапии: «Д целесообразно вводить в комплекс лечения больных с язвенной болезнью желудка, резистентных к терапии и с недостаточным эффектом последней; в комплексную терапию у больных с дуоденальной язвой, имеющей часто рецидивирующий тип течения» [35]. По-прежнему Д является необходимым средством в лечении «симптоматических гастродуоденальных язв» [8], что объясняется многочисленностью позитивных физиологических свойств гексапептида (антистрессорное, иммуномодулирующее, гипотензивное действие).

В многочисленных работах по оценке терапевтической активности Д оценивались не только сроки и темпы рубцевания язв желудка и ДПК, но и многие стороны клинической картины и ее изменения под влиянием пептида, расшифровывались механизмы лечебного влияния как на отдельный пораженный орган, так и на организм в целом. Не имея возможности в данном обзоре подробно рассмотреть механизмы противоязвенного действия гексапептида, укажем на его наиболее изученные свойства.

К основным эффектам опиоидного гексапептида даларгина относят следующие клинические и экспериментальные доказательства:

1. Активация репаративной регенерации тканей [14, 28, 51].
2. Стимулирующее действие на процессы синтеза ДНК в клетках гастродуоденальной слизистой [3, 51].
3. Угнетение желудочной секреции [10, 20].
4. Выраженная ингибиция панкреатической секреции [17, 31].

5. Угнетение ферментативной активности *поджелудочной железы* (ПЖ) [17, 31, 46].

6. Улучшение системной гемодинамики и микроциркуляции в зоне повреждения [40, 41].

7. Улучшение работы дренажной функции лимфатической системы (лимфодинамика) [40, 46].

8. Иммуномодулирующее действие [1, 14].

9. Антистрессорное действие [23, 30].

10. Поддержание структурного гомеостаза в состоянии равновесия [8, 48].

В первую очередь речь идет об отчетливой стимуляции репаративных процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК, что подтверждается стимуляцией синтеза ДНК-синтезирующих ядер в крае язвенных дефектов [47], умеренно выраженной ингибиции желудочной секреции, улучшении микроциркуляции в зоне повреждения и антистрессорных свойствах Д. В противоязвенное действие препарата существенный вклад вносит его способность влиять на иммунокомпетентные клетки (лимфоциты) и изменять баланс регуляторных пептидов непосредственно в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны [1, 8]. Наряду с этим полученные результаты значительно расширяли представления о возможности ОП участвовать в защитных, компенсаторных реакциях организма при эрозивно-язвенных поражениях слизистой верхних отделов ЖКТ.

Учитывая теоретические предпосылки и данные экспериментальных работ о протекторных свойствах Д в отношении эрозивно-язвенных поражений не только гастродуоденальной зоны, но и кишечника, вызванных у крыс индометацином [33], были проведены испытания по оценке эффективности препарата у больных *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК). Гексапептид не оказывал благоприятного действия при тотальных и левосторонних язвенных процессах в толстой кишке, но был эффективен в терапии дистальных форм НЯК — при проктитах и проктосигмоидитах [10, 33].

Позднее получен позитивный ответ при использовании Д в комплексной терапии болезни Крона легкой и средней степени тяжести. Включение его в лечение таких больных сопровождалось достоверным усилением положительных эффектов по показателям гистологической и пролиферативной активности, свободнорадикального окисления по сравнению с группой лиц, получавших монотерапию месалазином [38]. О результативности лечения опиоидным гексапептидом пациентов с поражением подвздошной кишки при болезни Крона и при НПВП-гастропатии (больные с остеоартрозом) сообщила и другая группа авторов [3]. Во всех приведенных работах не наблюдалось каких-либо серьезных побочных реакций при применении гексапептида.

Эффективность Д при основных заболеваниях кишечника, в основе которых лежат различ-

ные этиопатогенетические механизмы, но которые сближают эрозивно-язвенные поражения слизистой и сдвиги в иммунной системе, сопровождающие эти заболевания, объясняется, в первую очередь, репаративными свойствами Д, которые имеют универсальный характер и распространяются на все отделы слизистой оболочки ЖКТ. Иммуномодулирующие, антистрессорные и другие свойства Д способствовали терапевтическому эффекту.

Недавно Д был использован в комплексной терапии *синдрома раздраженной кишки* (СРК) с диареей и синдромом избыточного бактериального роста. Применение его в дозе 2 мг в день на протяжении 10 суток в сочетании с рифаксиминим, диоспаталином, энтеролом, линексом достоверно повышало эффективность купирования симптоматики СРК и качество жизни пациентов. Одним из возможных механизмов такого влияния авторы [24] считают нормализацию показателей аноректальной моторики прямой кишки. Имеется сообщение о положительных результатах применения гексапептида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни и НЯК у больных бронхиальной астмой [49].

Несколько позже, чем в терапии язвенной болезни, Д начал использоваться при различных формах панкреатита. Первоначально в экспериментах на собаках с панкреатическими и желудочными фистулами были получены убедительные данные об ингибирующих свойствах препарата по отношению к объемам панкреатической секреции, дебиту амилазы, липазы, протеаз [31]. Степень ингибирования панкреатической секреции была количественно сопоставима с таковой при приеме соматостатина в тех же дозах. Многочисленные последующие эксперименты подтверждали возможности Д позитивно воздействовать на паренхиму ПЖ, на уровень ферментов, лимфатический дренаж, микроциркуляцию в очаге поражения [41].

Не должно вызывать удивления, что первыми из врачей, кто заинтересовался способностями Д оказывать многогранное влияние на ПЖ и провести апробацию лекарства в клинических условиях, были абдоминальные хирурги. В 80-е годы прошлого века лечение *острого панкреатита* (ОП) и панкреонекроза (помимо хирургического пособия) носило больше паллиативный характер и эффективных средств для купирования этих патологических процессов по сути не было — в какой-то степени такая ситуация сохраняется до настоящего времени [30].

В условиях хирургического отделения Д был применен для лечения 56 больных с различными формами ОП и панкреонекроза [17]. Д на фоне комплексной терапии абсорбтивного панкреатита вводился внутривенно в дозе 5 мг на 15 мл хлорида натрия (в течение 3 дней), при панкреонекрозе

в той же дозе внутривенно 2–3 раза в сутки (курс лечения до 6 дней). У большинства пролеченных с использованием Д удалось добиться позитивного результата — был предупрежден переход отечной формы заболевания в панкреонекроз, остановлено прогрессирующее течение деструкции экзокринной паренхимы панкреас (подтверждено гистологическими и электронно-микроскопическими методами), фиксировалось улучшение общего состояния.

О значимой эффективности Д в лечении ОП и некроза железы говорится также в работе В.А. Пенина [40]. Автор, кроме положительного действия пептида на клиническую картину больных, описал изменение у них продукции протеолитических ферментов ПЖ, снижение ее кининогеназной и липолитической активности. Помимо этого, гексапептид улучшал микроциркуляцию в сосудах панкреатической зоны, устранял развитие эритростазов и микроинfiltrатов.

А.И. Станулис [46] сообщил о позитивном опыте применения Д при сочетанных хирургических заболеваниях панкреатодуоденальной зоны. Автор считает целесообразным назначать терапию Д всем больным на до- и послеоперационном этапе лечения, что приводит к ускоренному заживлению даже осложненных гастродуоденальных язв, угнетению активности ферментовыделительной функции ПЖ, предупреждает переход отека в панкреонекроз. При остром холецистохолангиопанкреатите наряду со стиханием воспалительных явлений в желчевыводящих путях наблюдается уменьшение активности панкреатических ферментов, что отражается на ферментовыделительной функции печени.

В этом исследовании отрабатывались различные дозы и пути введения гексапептида (внутримышечный, парентеральный, эндолимфатический, электрофорез) в зависимости от комбинации заболеваний. Высказывалось мнение, что Д на момент исследования превосходил все известные противоязвенные средства (ИПП не рассматривались), а по своей активности в лечении заболеваний ПЖ превосходил ингибиторы протеаз, цитостатики, рибонуклеазу, пантрипин, соматостатин, кальцитонин, глюкагон. Синтетический гексапептид рассматривается автором как препарат системного действия и в этом случае его позитивное влияние на различные органы верхних отделов ЖКТ выглядит убедительным и естественным.

Продемонстрирована эффективность Д в комплексной терапии *хронического панкреатита* (ХП), развившегося после резекции желудка у больных язвенной болезнью — *постгастрорезекционный панкреатит* (ПП) [22]. Препарат применялся у 25 больных с ПП в дозе 1 мг внутримышечно 2 раза в день, 25 пациентов группы сравнения получали традиционную терапию, включающую спазмолитики, М-холинолитики,

ИПП, ферменты. Пептидное лекарство быстрее и в большем числе случаев (84%) купировало болевые ощущения в животе, диспептические проявления и другие жалобы по сравнению с контрольной группой (боли устранялись у 72% больных). Одновременно с этим отмечался ряд положительных изменений и со стороны функционального состояния панкреас. В процессе лечения зарегистрировано снижение повышенного уровня гастрин и кортизола в периферической крови. Позитивное влияние пептида при ПП авторы связывают с восстановлением микроциркуляции и антиоксидантным действием лекарства. По данным отдаленных исследований эффект терапии с применением Д сохранялся в течение года [22].

В исследовании В.Н. Григорьевского и соавт. [20] Д непрерывно вводился 48 больным в дозе 50 мкг/кг в час во время операции (прямое хирургическое вмешательство на поджелудочной железе) и в 1–4-е сутки после нее. Выбранная тактика снизила риск развития послеоперационного ОП в 4 раза по отношению к схеме применения ингибиторов протеаз и в 2,4 раза по сравнению с введением 5-фторурацила. В других работах [16, 25] Д с успехом применяли с профилактической целью у пациентов с послеоперационным панкреатитом, возникшим после вмешательств по поводу злокачественных опухолей, в том числе рака ПЖ. Многочисленные позитивные результаты применения Д в лечении ОП и послеоперационных расстройств позволили профессору А.В. Калинину указать на возможность использования пептидного препарата при лечении рассматриваемой патологии не только в операционной хирургии, но и в терапевтической практике на до- и послеоперационном этапе [29].

На обширном клиническом материале — анализе состояния 1164 больных, подвергшихся радикальной дуоденопластике в связи с язвенной болезнью, были разработаны меры профилактики послеоперационного ОП на всех этапах ведения пациентов. Поочередное применение Д и октреотида на фоне стандартной терапии снизило частоту послеоперационных осложнений примерно в 12 раз [39].

В статье Н.В. Коробова [30] комбинация Д и аналогов соматостатина (октреотида и сандостатина) рассматривается как наиболее перспективное направление при использовании этих пептидных лекарств в лечении заболеваний ПЖ. При анализе отечественной и зарубежной литературы автор приходит к выводу о сопоставимости Д и октреотида (соматостатина) по эффективности результатов лечения ОП.

В 2007 г. группой авторов [5] был зарегистрирован патент на фармакологическую композицию, обладающую панкреатотропной активностью. Композиция, предназначенная для лечения ОП, содержит октреотид и Д в терапевтически эффек-

тивных количествах. Комбинация средств была применена для лечения экспериментального ОП, вызванного холодом у крыс. Композиция октреотида (0,1 мг/кг) и Д (0,8 и 0,9 мг/кг) вызывала при тяжелой степени тяжести ОП суммирование эффектов препаратов и оказывала выраженное лечебное действие, уменьшая летальность животных до 4%.

Гексапептид на протяжении многих лет применяется для купирования проявлений обострения ХП. Первоначально были проведены исследования по оценке эффективности Д у 53 пациентов с обострением ХП [26]. Пептидное лекарство вводили внутримышечно по 2–3 мг (в 3 мл физраствора) 2 раза в день. Длительность лечения составляла 5–6 дней. В контрольную группу входили лица, лечившиеся традиционными средствами. Д способствовал улучшению состояния больных: отмечалось более быстрое купирование болей или уменьшение их интенсивности по отношению к контрольной группе. Наблюдалось снижение уровней трипсина и амилазы до нормальных показателей у пациентов с исходно повышенным содержанием ферментов. По данным ультразвуковых исследований, проведенных в динамике заболеваний, тенденция к нормализации размеров ПЖ у больных, пролеченных с применением Д, отмечалась значительно раньше, чем в контроле. Е.А. Белоусова и соавт. [4] сообщали о быстром и эффективном купировании синдрома абдоминальной боли при ХП.

Результаты нашего исследования [9] указывают на эффективность Д, вводимого на фоне стандартной терапии в дозах 2 и 3 мг внутривенно капельно на 200,0 мл физраствора 2 раза в сутки (5 дней), у больных с отечной стадией алкогольного ХП. Препарат купировал боли у подавляющего числа больных (95%), улучшал самочувствие, повышал физическую активность, снижал уровень амилазы, показатели СОЭ и лейкоцитоз. Данные УЗИ ПЖ демонстрировали положительную динамику сокращения размеров железы за счет уменьшения отека, у ряда пациентов удалось достичь нормальных размеров панкреас. Каких-либо серьезных побочных эффектов в ходе исследования зафиксировано не было.

Возможность использования Д в терапии различных форм ХП подтвердили О.Н. Минушкин и Л.В. Масловский [36]. Ими же определено место Д в алгоритме лечения этого заболевания. По мнению авторов, гексапептид должен применяться в терапии алкогольного ХП (легкое и среднетяжелое течение, отечная форма), а также при ХП, когда в основе процесса лежат нарастание дистрофии с угнетением внешнесекреторной функции панкреас и эндокринная дисфункция. В этих случаях Д целесообразно использовать в комбина-

ции с другими средствами. При алкогольном ХП с тяжелым течением наряду с Д рекомендуется назначать октреотид. Имеется сообщение об удачном сочетании Д с лазерным облучением крови у больных ХП алкогольной этиологии [13].

О применении эндоназального электрофореза Д в комплексном лечении обострения ХП сообщил С.А. Пульников [42]. У лиц, пролеченных с использованием Д, наблюдалось более быстрое купирование болевого синдрома и вздутия живота, чем в контрольной группе. Было зафиксировано нормализующее влияние пептида на секрецию ферментов и гормонов ПЖ. Данный вариант терапии значительно уменьшил вероятность возникновения рецидивов обострения.

Таким образом, можно констатировать, что гексапептид Д, первоначально апробированный как средство для лечения язвенной болезни желудка и ДПК, благодаря научным изысканиям и клиническим исследованиям постепенно расширил сферу своего использования и панкреатит стал основной патологией, при которой препарат находит применение. В настоящее время Д официально разрешен Минздравом РФ в качестве средства для лечения язвенной болезни, ОП и панкреонекроза. Нельзя исключить дальнейшего расширения показаний для его использования.

В стороне от изложения материала остались многие аспекты многогранного влияния на организм лекарства на основе лейцин-энкефалина. Ведь Д находит применение не только в гастроэнтерологии, но и в кардиологии, ревматологии, реаниматологии, психиатрии и т.д. В чем же здесь секрет? Во всех рассмотренных случаях положительное действие Д на пораженную систему или орган объясняется его уникальными возможностями биорегулятора, поддерживающего гомеостаз организма на должном уровне в условиях пораженного отдела, где другие эффекты препарата (антистрессорный, иммуномодулирующий и пр.) являются вторичными.

## Заключение

Известно, что, в начале второго десятилетия XXI века в мире было зарегистрировано всего 60 синтетических пептидных лекарственных средств, в том числе 14 в России [32]. Осуществление 30 лет назад синтеза гексапептида и его внедрение в клиническую практику можно расценивать как большое достижение отечественной фармакологии, биомедицинской технологии, гастроэнтерологической науки. До настоящего момента Д является первым и единственным в мире лекарственным средством, созданным на основе эндогенных ОП.

## Список литературы

1. *Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Виноградов В.А., Титов М.И.* Влияние синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина на естественную цитотоксичность лимфоцитов человека. Бюлл эксперим биол мед 1988; 4:442-5.
1. *Aleksandrova Ye.N., Nasonov Ye.L., Vinogradov V.A., Titov M.I.* Effect of synthetic analog of endogenous opioids dalargin on natural human lymphocyte cytotoxicity. Bull eksperim biol med 1988; 4: 442-5.
2. *Алексееенко С.А.* Клинико-патогенетические особенности различных видов фармакотерапии у больных с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... д-ра мед наук. Хабаровск, 1996.
2. *Alekseyenko S.A.* Clinical and pathogenic fishes of different types of pharmacotherapy at relapse of peptic ulcer of the stomach and duodenum: PhD degree thesis. Khabarovsk, 1996.
3. *Алексееенко С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А.* Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях. Дальневосточный мед журн 2010; 3:24-8.
3. *Alekseyenko S.A., Timoshin S.S., Bolonyaeva N.A.* The effect of dalargin on gastrointestinal mucosa reparative capacity in various gastroenterological diseases. Dalnevostochny med zhurn 2010; 3: 24-8.
4. *Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуровская Т.С., Цодиков Г.В.* Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите. Фарматека 2007; 3:29-34.
4. *Belousova Ye.A., Nikitina N.V., Mishurovskaya T.S., Tsodikov G.V.* Abdominal pain syndrome in chronic pancreatitis. Farmateka 2007; 3: 29-34.
5. *Беспалова Ж.Д., Овчиников М.В., Черторижский Е.А., Яснецов В.В., Иванов Ю.В.* Фармацевтическая композиция, обладающая панкреатотропной активностью, и способ получения фармацевтической композиции. Патент на изобретение RU2341282 от 24. 01. 2007.
5. *Bespalova Zh.D., Ovchinnikov M.V., Chertorizhsky Ye.A., Yasnetsov V.V., Ivanov Yu.V.* Pharmaceutical compound possessing pancreatotropic activity and the method of acquisition of the pharmaceutical composition. The patent for the invention RU 2 341 282 of 24. 01. 2007.
6. *Богданов А.Н.* Даларгин: место и методы применения в дифференцированной терапии язвенной болезни: Дис. ... д-ра мед наук. М., 1998.
6. *Bogdanov A.N.* Dalargin: role and methods of application in the differential peptic ulcer treatment: PhD degree thesis. M, 1998.
7. *Буглак Н.П., Богданов Н.Н., Лукаш С.Н.* и др. Электрофорез даларгина — метод лечения дуоденальных язв. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:23-9.
7. *Buglak N.P., Bogdanov N.N., Lukash S.N.* et al. Dalargin electrophoresis - duodenal peptic ulcer treatment method. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 23-9.
8. *Булгаков С.А.* Даларгин в гастроэнтерологии. М., 2008. 49 с.
8. *Bulgakov S.A.* Dalargin in gastroenterology. M, 2008. 49 p.
9. *Булгаков С.А.* Даларгин в панкреатологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; (Прил. 34):67.
9. *Bulgakov S.A.* Dalargin in pancreatology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; (Enc. 34): 67.
10. *Булгаков С.А.* Синтетические опиоподобные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед наук. М., 1988.
10. *Bulgakov S.A.* Synthetic opiate-like peptides in treatment of erosive ulcerative gastro-intestinal lesions: PhD degree thesis. M, 1988.
11. *Булгаков С.А., Прописнова Е.П., Павлов С.А.* Применение двойного слепого контроля для оценки эффективности даларгина в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:17-9.
11. *Bulgakov S. A., Propisnova Ye.P., Pavlov S. A.* Double blind control method in estimation of dalargin efficacy in duodenal peptic ulcer treatment. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 17-9.
12. *Булгаков С.А., Теплюк С.Г., Шаталов В.Н.* и др. Изучение действия эндорфинов на желудочную секрецию. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. М., 1981:33-8.
12. *Bulgakov S. A., Teplyuk S.G., Shatalov V.N.* et al. Investigation of dalargin effect on stomach secretion. Duodenal peptic ulcer. M, 1981: 33-8.
13. *Вахрушев Я.М., Булычев В.Ф.* Лечение больных хроническим панкреатитом алкогольной этиологии и лазерным облучением крови. Клин мед 2000; 12:43-6.
13. *Vakhrushev Ya.M., Bulychhev V.F.* Alcoholic chronic pancreatitis treatment by both blood laser exposure. Klin med 2000; 12: 43-6.
14. *Виноградов В.А., Полонский В.М.* Фармакология нового пептидного противоязвенного препарата даларгина. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (Тез. докл.). Томск, 1985:164.
14. *Vinogradov V.A., Polonsky V.M.* Pharmacology of new anti-ulcerative peptide dalargin. Neuropeptides: their role in physiology and pathology (Abstract). Tomsk, 1985: 164.
15. *Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И.* Синтетические пептиды как лекарственные вещества. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:3-7.
15. *Vinogradov V.A., Smagin V.G., Titov M.I.* Synthetic peptides as pharmaceuticals. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 3-7.
16. *Восканян С.Э., Корсаков И.Н., Найденов Е.В.* Профилактика острого послеоперационного панкреатита в хирургии рака поджелудочной железы. Анн хир гепатол 2013; 2:95.
16. *Voskanyan S.E., Korsakov I.N., Naidyonov Ye.V.* Prophylaxis of acute postsurgical pancreatitis in pancreatic cancer surgery. Ann khir gepatol 2013; 2: 95.
17. *Георгадзе А.К., Пермяков Н.К., Пенин В.А.* и др. Эффективность даларгина в комплексном лечении больных с различными формами острого панкреатита. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (Тез. докл.). Томск, 1985:167-8.
17. *Georgadze A.K., Permyakov N.K., Penin V.A.* et al. Efficacy of dalargin in complex therapy of various forms of acute pancreatitis. Neuropeptides: their role in physiology and pathology (Abstract). Tomsk, 1985: 167-8.
18. *Георгадзе А.К., Фомин В.Б., Булгаков С.А.* Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений с применением аналога лейцин-энкефалина даларгина. Хирургия 1990; 3:39-43.
18. *Georgadze A.K., Fomin V.B., Bulgakov S.A.* Treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding by leucine-enkephaline analog dalargin. Khirurgiya 1990; 3: 39-43.
19. *Гомазков О.А.* Мозг и нейропептиды. М.: Христианское изд-во, 1997. 170 с.
19. *Gomazkov O.A.* Brain and neuropeptides. M.: Christian publishing house, 1997. 170 p.
20. *Гребенева Л.С., Максимова Н.Б., Авдеев В.Г.* и др. Влияние даларгина на рубцевание дуоденальных язв и некоторые функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:21-3.
20. *Grebeneva L.S., Maximova N. B., Avdeev V.G.* et al. The effect of dalargin on duodenal ulcer healing and some stomach and duodenum functions. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 21-3.
21. *Григорьевский В.Н., Короткина Р.Н., Помелов В.С.* Даларгин в профилактике острого послеоперационного панкреатита. Клин хир 1989; 11:9-12.
21. *Grigoryevsky V.N., Korotkina R.N., Pomelov V.S.* Dalargin in prevention of acute postoperative pancreatitis. Klin khir 1989; 11: 9-12.
22. *Григус Я.И., Михайлова О.Д.* Оценка эффективности даларгина в лечении постгастрорезекционного панкреатита. Практ мед 2012; 3:78-82.
22. *Grigus Ya.I., Mikhaylova O.D.* Assessment of dalargin affixing in treatment of postgastrectomy pancreatitis. Prakt med 2012; 3: 78-82.
23. *Дворцин Г.Ф., Шаталов В.Н.* Антистрессорный эффект при иммобилизационном стрессе у крыс. Бюлл эксперим биол мед 1991; 6:617-9.
23. *Dvortsin G.F., Shatalov V.N.* Anti-stress effect in immobilization stress at rats. Byull eksperim biol med 1991; 6: 617-9.
24. *Жавненко М.Ю., Крапивная О.В., Алексеенко С.А.* Оценка эффективности даларгина в комплексной терапии синдрома раздраженной кишки с диареей и синдромом избыточного бактериального роста. Дальневосточный мед журн 2012; 3:17-9.
24. *Zhavnenko M.Yu., Krapiwnaya O.V., Alekseyenko S.A.* Assessment of efficacy of dalargin in complex therapy of diarrhea predominant irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth syndrome. Dalnevostochny med zhurn 2012; 3:17-9.
25. *Жибинова Е.В., Межин В.Ю., Поклонова И.Н., Буров И.В.* Применение даларгина для профилактики послеоперационного панкреатита. Тез. 8-го Всерос. съезда анестезиол. реаниматол. Омск, 2002:304.
25. *Zhibinova E.V., Mezhin V.Yu., Poklonova I.N., Burov I.V.* Administration of dalargin for prophylaxis of postoperative pancreatitis. Abstracts of the 8th All-Russia. congress anesteziol. reanimatol. Omsk, 2002: 304.
26. *Иваников И.О., Виноградов В.А.* Результаты применения даларгина при панкреатите. Материалы конф. ВНОГ. Смоленск, 1991:224-6.
26. *Ivanikov I.O., Vinogradov V.A.* Dalargin treatment results in pancreatitis. Abstracts of VNOG conference. Smolensk, 1991: 224-6.
27. *Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л.* *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: Триада-X, 1995. 255 с.
27. *Ivashkin V.T., Megro F., Lapina T.L.* *Helicobacter pylori*: revolution in gastroenterology. M.: Triada-H, 1995. 255 p.
28. *Ильинский О.Б., Сневак С.Е., Шехтер А.Б.* и др. Новый пептидный активатор репаративной регенерации тканей. Фармакол токсикол 1987; 4:64-6.
28. *Ilyinsky O.B., Spevak S.E., Shekhter A.B.* et al. New peptide activator of reparative angogenesis. Farmakol toksikol 1987; 4: 64-6.
29. *Калинин А.В.* Острый и хронический панкреатиты. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
29. *Kalinin A.V.* Acute and chronic pancreatites. M.: Medpress-inform, 2016.
30. *Коробов Н.В.* Отечественные инновационные лекарственные средства: место даларгина в лечении острого панкреатита. Вестник науч центра экспертизы средств мед применения 2007; 4:93-8.
30. *Korobov N.V.* Russian innovation pharmaceuticals: their role of dalargin in acute pancreatitis treatment. Bulletin scientific center of pharmacological agents evaluation 2007; 4: 93-8.
31. *Курзанов А.Н., Олейник В.А., Виноградов В.А.* Влияние даларгина на панкреатическую секрецию. Бюлл ВКНЦ АМН СССР 1986; 2:74-6.
31. *Kurzanov A.N., Oleynik V.A., Vinogradov V.A.* Dalargin affect on pancreatic secretion. Bull. of Cardiological scientific center AMN USSR 1986; 2: 74-6.
32. *Куцылло К.* Вопросы биоорганической химии. Наука 2011; 2:48-9.
32. *Kutsyllo K.* Issues of bioorganic chemistry. Nauka 2011; 2:48-9.
33. *Ламборт И.Н.* Опыт применения даларгина в терапии язвенного колита с дистальным поражением кишки. Хрон. болезни кишечника. Респ. сб. науч. трудов. М., 1987:79-82.
33. *Lambort I.N.* Experience of distal ulcerative colitis treatment by dalargin. Khron. bolezni kishechnika. Abstracts. M, 1987: 79-82.
34. *Лапина Т.Л.* Фармакологические основы антисекреторной терапии. Рус мед журн 2005; 1:23-7.
34. *Lapina T.L.* Pharmacological bases of antisecretory therapy. Rus med zhurn 2005; 1: 23-7.
35. *Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А.* и др. Язвенная болезнь. М., 1995:150 с.
35. *Minushkin O.N., Zverkov I.V., Elizavetina G.A.* et al. Peptic ulcer. M, 1995: 150 p.
36. *Минушкин О.Н., Масловский Л.В.* Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов. Consilium medicum 2005; 6:444-7.
36. *Minushkin O.N., Maslovsky L.V.* Etiological aspects of chronic pancreatitis treatment. Consilium medicum 2005; 6: 444-7.
37. *Наумова Л.А.* Применение даларгина в комплексном лечении эрозивно-язвенной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у детей: Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2001.
37. *Naumova L.A.* Dalargin in treatment of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in pediatrics: MD degree thesis. Khabarovsk, 2001.
38. *Ожегов Е.В.* Клинико-патогенетическое обоснование применения месалазина и даларгина в лечении болезни Крона: Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2010.
38. *Ozhegov Ye.V.* Clinical and pathogenic justification of mesalazine and dalargin application in Crohn's disease treatment: MD degree thesis. Khabarovsk, 2010.
39. *Оноприев В.И., Восканян С.Э., Корсаков И.Н.* Профилактика острого послеоперационного панкреатита после радикальной дуоденопластики. Кубанский науч мед вестн 2006; 7-8:107-15.
39. *Onopriyev V.I., Voskanyan S.E., Korsakov I.N.* Prophylaxis of acute postoperative pancreatitis after radical duodenoplasty. Kubansky nauch med vestn 2006; 7-8:107-15.
40. *Пенин В.А.* Регуляторные пептиды в лечении хирургических заболеваний брюшной полости. 1992. 86 с.
40. *Penin V.A.* Regulatory peptides in treatment of abdominal surgical diseases. 1992. 86 p.
41. *Пермяков Н.К., Титова Г.П., Пенин В.А.* и др. Особенности морфологических изменений поджелудочной железы при экспериментальном панкреонекрозе под влиянием лечения даларгином. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (Тез. докл.). Томск, 1985:104-5.
41. *Permyakov N.K., Titova G.P., Penin V.A.* et al. Pattern of pancreatic morphological changes at experimental pancreatic necrosis under dalargin therapy. Neuropeptides: their role in physiology and pathology (Abstract). Tomsk, 1985: 104-5.
42. *Пульников С.А.* Комплексное лечение хронического рецидивированного панкреатита с применением даларгин-электрофореза: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
42. *Pulnikov S.A.* combined therapy of a chronic relapsing pancreatitis using dalargin electrophoresis: MD degree thesis. M, 2002.
43. *Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А.* Лиганды опиатных рецепторов. М.: Наука, 1983. 270 с.
43. *Smagin V.G., Vinogradov V.A., Bulgakov S.A.* Opiate receptors ligands. M.: Science, 1983. 270 p.
44. *Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А.* и др. Синтетический пептидный препарат даларгин в лечении язвенной болезни. Тер арх 1987; 2:44-8.
44. *Smagin V.G., Vinogradov V.A., Bulgakov S.A.* et al. Synthetic peptide dalargin in treatment of peptic ulcer. Ter arkh 1987; 2: 44-8.
45. *Стайн Л., Беллутси Д.* Эндорфины мозга и ощущение хорошего самочувствия: психофизиологическая гипотеза // Эндорфины. М.: Мир, 1981:294-307.
45. *Stein L., Bellutsi D.* Brain endorphins and feeling of well-being: psychobiological hypothesis//Endorphins. M.: Mir, 1981: 294-307.

46. *Станулис А.И.* Регуляторные пептиды в хирургической гастроэнтерологии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.

46. *Stanulis A.I.* Regulatory peptides in surgical gastroenterology: PhD degree thesis. М, 1992.

47. *Тимошин С.С., Алексеенко С.А., Штука А.А.* Влияние даларгина на репаративную возможность гастродуоденальной слизистой оболочки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Клин мед 1991; 3:75-8.

47. *Timoshin S.S., Alekseyenko S.A., Shtuka A.A.* Dalargin effect on reparative potential of gastroduodenal mucosa in duodenal peptic ulcer. Klin med 1991; 3: 75-8.

48. *Тимошин С.С., Сазонова Е.Н.* Влияние регуляторных пептидов на процессы поддержания структурного гомеостаза. Дальневосточный мед журн 2005; 3:94-6.

48. *Timoshin S.S., Sazonova Ye.N.* Regulatory peptides effect on structural homeostasis regulation processes. Dalnevostochny med zhurn 2005; 3: 94-6.

49. *Чамсутдинов Н.У.* Патология желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой и ее терапевтическая коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. Махачкала, 2005.

49. *Chamsutdinov N.U.* Gastro-intestinal pathology in bronchial asthma and its therapeutic treatment: PhD degree thesis. Makhachkala, 2005.

50. *Чорбинская С., Гасилин В., Булгаков С.* Современные противоязвенные препараты и их взаимодействие с другими лекарственными средствами. М.: Испо-Сервис, 1998. 120 с.

50. *Chorbinskaya S., Gasilin V., Bulgakov S.* Modern drugs for peptic ulcer treatment and their interaction with other pharmaceuticals. М.: Ispo-Service, 1998. 120 p.

51. *Ярыгин К.Н., Шутин А.Г., Полонский В.М.* и др. Влияние периферического введения даларгина на активность орнитиндекарбоксилазы в слизистой двенадцатиперстной кишки крыс с экспериментальными дуоденальными язвами. Бюлл АМН СССР 1986; 2:76-8.

51. *Yarygin K.N., Shitin A.G., Polonsky V.M.* et al. Dalargin peripheral injection effect on duodenal mucosa ornithinedecarboxylase activity in rats with experimental duodenal ulcers. Bull. USSR Academy of Medical Sciences of 1986; 2:76-8.

52. *Ambinder R.F., Scyuster M.M.* Endorphins: New gut peptides with a familiar face. Gastroenterology 1979; 77:1132-40.

53. *Bueno L., Fioramontis J.* Action of opiates on gastrointestinal function. Baillieres Clin Gastroenterol 1988; 2:123.

54. *Goldstein A., Jowney L., Pal B.K.* Sterospecific and non-specific interaction of the morphine cogener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. Proc Nat Acad Sci USA 1971; 68:1742-5.

55. *Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., et al.* Identification of two relate from the brain with potent opiates agonist activity. Nature 1975; 258:577-9.

56. *Konturek S.J., Tasler J., Schally A., et al.* Enkephalin inhibits the release and action of secretin on pancreatic secretion (abs.). Gastroenterology 1979; 7:1174-8.

57. *Konturek S.J., Tasler J., Cieszkowski M., et al.* Comparison of metionine - enkephalin and morphin in the stimulation of gastric acid secretion in the dog. Gastroenterology 1980; 78:294-300.

58. *Morley J.E., Levine A.S.* Stress - induced eating is mediated through endogenous opiates. Science 1980; 209:1259-61.

59. *Shabbazian A., Heinemann A., Schmidhamme H., et al.* Involvement of kappa, but not delta - opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the quinea piq intestine. Br J Pharmacol 2002; 135:741-50.

60. *Shea-Donohue P.T., Price R., Dubois A.* The role of endogenous opiates in the gastric response to a water load. Gastroenterology 1981; 80:1282.

61. *Snyder S.H.* Brain peptides as neurotransmitters. Science 1980; 209:976-83.

62. *Terenius L., Wahlstrom A.* Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluids. Acta pharmacol toxicol 1974; 35:55-7.

63. *Walker J.S.* Anti-inflammatory effects of opioids. Adv Exp Med Biol 2003; 521:148-60.

# Клинические задачи

## Клиническая задача № 1

62-летний пациент жалуется на головокружение, продолжающееся 2 недели. Эпизоды головокружения наблюдаются несколько раз в день, чаще утром в постели, длятся от 15 до 30 секунд, преимущественно при поворотах в постели. Больной описывает указанное состояние как чувство вращения, которое связано с подташниванием без рвоты. Первый эпизод головокружения произошел в 28-летнем возрасте, тогда пациент вызвал скорую помощь и ему назначили меклицин, эпизод разрешился в течение 3 дней. У пациента артериальная гипертензия и сахарный диабет, он принимает гидрохлортиазид 50 мг в сутки и глипизид 10 мг в сутки.

При обследовании в положении на спине пульс 72 удара в минуту, АД 120/80 мм рт. ст., в вертикальном положении пульс 76 ударов в минуту, АД 116/84 мм рт. ст. При проведении пробы Дикса—Холлпайка возникают головокружение и небольшой нистагм в горизонтальном положении с поворотом головы левым ухом вниз, но не при повороте головы правым ухом вниз. Отсутствуют очаговые неврологические симптомы.

Лабораторные данные: Hb A<sub>1c</sub> 9,6%, постпрандиальный уровень глюкозы 170 мг/дл, K<sup>+</sup> плазмы 3,6 ммол/л, Na<sup>+</sup> плазмы 136 ммол/л.

**Вопрос.** Ваши дальнейшие действия?

- A. Компьютерная томография (КТ) головы
- B. Электронистагмография (ЭНГ)
- C. Назначить меклицин
- D. Назначить лечебную гимнастику
- E. Снизить дозы гидрохлортиазида

## Клиническая задача № 2

У 62-летней пациентки, страдающей сахарным диабетом 2-го типа, цереброваскулярной болезнью и хронической болезнью почек возникла неолигурическая острая почечная недостаточность после наложения левостороннего бедренно-подколенного шунта. Во время и после хирургического вмешательства снижения АД не зарегистрировано. Перед операцией был назначен цефазолин с профилактической целью. На протяжении 48 часов после вмешательства вводили декстран 40 и 0,45% физиологический раствор. После первых 3 дней госпитализации уровень креатинина поднялся до 5,4 мг/дл, хотя в предшествующем он колебался в диапазоне 1,6—1,8 мг/дл. Больная регулярно принимала рамиприл, атенолол и клопидогрель, последний отменили за 5 дней до операции и в последующем прием не был возобновлен.

В ходе осмотра температура 36,7°C, пульс 86 ударов в минуту, АД 132/80 мм рт. ст. При аускультации систолический шум вследствие склероза аортального клапана. В легких отклонения отсутствуют. Определяется небольшой двухсторонний претибиальный отек. Операционный шов— без эритемы и выделений.

Анализ крови нормальный, без эозинофилии. Уровни C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> в норме. Анализ мочи: белок «+», много мономорфных эритроцитов, цилиндров нет. При ультразвуковом исследовании выявлены симметричные эхогенные почки без признаков гидронефроза.

**Вопрос.** Каков наиболее вероятный диагноз?

A. Осмотическое повреждение канальцев

B. Ишемическое повреждение тубулярных эпителиоцитов

C. Острая почечная недостаточность, индуцированная ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ)

D. Тромботическая микроангиопатия

## Клиническая задача № 3

52-летняя женщина, страдающая сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией, проходит обследование в связи с его плановым назначением. Курит на протяжении 30 лет (30 пачка-лет). Ее мать также страдала диабетом и находилась на гемодиализе. Пациентка принимает инсулин, метопролол 100 мг/день, фозиноприл 40 мг/день, гидрохлортиазид 50 мг/день, аторвастатин 40 мг/день, аспирин 100 мг/день.

Результаты осмотра: АД 165 и 95 мм рт. ст., на глазном дне — ретинальные микроаневризмы. При аускультации сердца определяется S<sub>4</sub>. Легкие без отклонений от нормы. Шейные вены не расширены. Голени и стопы отечны. Пульс на *a. dorsalis pedis* и *a. tibialis posterior* не определяется.

Лабораторные данные: Hb A<sub>1c</sub> 7,2%, глюкоза 180 мг/дл, креатинин 1,2 мг/дл, суточная экскреция протеина с мочой 1,8 г/24 ч.

**Вопрос:** Какой из факторов у этой пациентки в наибольшей степени способствует трансформации хронической почечной недостаточности в быстро прогрессирующую конечную стадию почечной болезни?

A. Плохо контролируемый диабет

B. Семейный анамнез

C. Плохо контролируемая артериальная гипертензия

D. Протеинурия

E. Курение

## Обсуждение клинической задачи № 1

У пациента типичная клиника *доброкачественного позиционного головокружения* (ДПГ). Появление симптомов при пробуждении и при смене вертикального положения на горизонтальное указывает на то, что изменение позиции головы, особенно при приеме горизонтального положения, поворотах в постели и при вставании, служит триггером в развязывании коротких эпизодов вертиго. ДПГ может появляться в любом возрасте, но у пожилых значительно чаще. Существуют два способа немедикаментозной коррекции — специальные упражнения и репозиция каналитов, которые могут оказаться полезными для таких пациентов.

Упражнения проводятся дома в положении лежа с поворотом головы, провоцирующим вертиго: этот маневр следует повторять по 10–15 раз несколько раз в день. Репозиция каналитов выполняется в клинических условиях.

КТ целесообразно назначать при клинической картине вертиго с наличием очаговых неврологических симптомов. ЭНГ проводит оториноларинголог. Этот тест рекомендован лицам с персистирующим необъяснимым головокружением.

Меклицин наиболее подходит в случаях острых инвалидирующих приступов головокружения, например при лабиринтите или болезни Меньера.

Артериальная гипертензия у пациента хорошо контролируется и протекает без признаков ортостатической гипотензии или электролитных нарушений, нет оснований связывать головокружение с приемом гипотиазида. Гипотензивные препараты создают пресинкопальные предпосылки, но не головокружение.

**Правильный ответ: D.**

**Заключение.** Смена позиции головы, в особенности лежа лицом вниз, поворот в кровати и вставание — основные триггеры коротких эпизодов головокружения.

Два варианта нефармакологического лечения — специальные упражнения и маневр репозиции каналитов показали преимущества у пациентов с ДПГ во время клинических исследований.

## Обсуждение клинической задачи № 2

У пациентки произошло осмотическое повреждение каналцев после применения декстрана 40. Этот синдром проявляет себя в виде олигурической или неолигурической почечной недостаточности и наблюдается в том числе у больных, которым внутривенно вводится иммуноглобулин в растворе маннитола или сульфаты. Пациенты с предшествующей *хронической почечной недостаточностью* (ХПН) имеют повышенный риск развития этого осложнения. В специализированных клиниках диагноз подтверждается с помощью биопсии почки.

Лечение осмотического тубулярного повреждения обычно симптоматическое, однако больным с олигурией и увеличенной осмолярностью плазмы показан плазмаферез для удаления декстрана 40 и, таким образом, ограничения дальнейшего поражения почек.

У пациентки в мочевом осадке не обнаружены коричневые цилиндры, служащие критерием острого тубулярного некроза.

Отсутствие гипотензии и тахикардии говорит против преренальной азотемии.

Постоянный прием ингибиторов АПФ не вызывает острую почечную недостаточность.

Тромботическая микроангиопатия исключается в отсутствие таких симптомов, как тромбоцитопения и гемолитическая анемия. Предпосылкой для этого осложнения у пациентки была бы отмена клопидогреля. Известно, что IgG ингибиторы протеазы ADAMTS13, расщепляющей фактор Willebrand, опосредуют клопидогрель-индуцируемую тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

**Правильный ответ: A.**

**Заключение.** Пациенты с хронической почечной болезнью имеют повышенный риск развития острой почечной недостаточности при применении осмотических агентов, таких как декстран 40, маннитол и сульфаты, содержащих препараты иммунного глобулина для внутривенного введения.

## Обсуждение клинической задачи № 3

Плохо контролируемые диабет или гипертензия, протеинурия и курение являются факторами риска прогрессирования ХПН. Однако лечение гипертонии служит краеугольным камнем в сохранении функции почек у пациентов с диабетической нефропатией. Нормализация АД тормозит прогрессирование почечной недостаточности и развитие *ишемической болезни сердца* (ИБС) у лиц, страдающих диабетом.

Целевой точкой лечения гипертензии при сахарном диабете как 1-го типа, так и 2-го типа выступает АД  $\leq 130/80$  мм рт. ст. при отсутствии значительной протеинурии и АД  $\leq 125/75$  мм рт. ст. при наличии протеинурии  $>1$  г/24 ч. Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов служат препаратами первого выбора в лечении гипертензии, в том числе у пациентов с выраженной диабетической нефропатией.

Благоприятный эффект прямого метаболического контроля (глюкоза, липиды) в отношении прогрессирования почечной болезни менее значим, чем прямой контроль АД. Тем не менее, метаболический контроль абсолютно необходим с целью уменьшения риска метаболических осложнений, микро- и макроваскулярных осложнений диабета.

Протеинурия — хорошо известный фактор риска, определяющий прогрессирование почечной болезни, включая диабетическую нефропатию.

Курение оказывает серьезное повреждающее действие на почки и может увеличивать протеинурию и ускорять снижение почечной функции.

**Правильный ответ: C.**

**Заключение.** Снижение АД замедляет прогрессирование почечной болезни и развитие ИБС у пациентов с сахарным диабетом.

## Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний

(Резолюция Экспертного совета 12–13 марта 2016)

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, К.В. Ивашкин<sup>1</sup>, Н.В. Корочанская<sup>3</sup>, О.Д. Лопина<sup>4</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, Д.Е. Румянцева<sup>1</sup>, В.И. Симаненков<sup>5</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, И.Б.Хлынов<sup>6</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>

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

Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Москва,

Российская Федерация

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, кафедра хирургии № 1 с курсами

абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии ФПК и ППС, Краснодар, Российская Федерация

<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, кафедра биохимии биологического

факультета, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,

кафедра факультетской терапии, Екатеринбург, Российская Федерация

## The role of protective factors disorders of acid-related diseases pathogenesis

(Advisory council resolution, March 12–13, 2016)

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, K.V. Ivashkin<sup>1</sup>, N.V. Korochanskaya<sup>3</sup>, O.D. Lopina<sup>4</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, Ye.A. Poluektova<sup>1</sup>, D.Ye. Rumyantseva<sup>1</sup>, V.I. Simanenko<sup>5</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, I.B. Khlynov<sup>6</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Kuban State medical university, Faculty postgraduate education and professional retraining, chair of surgery #1 with course of abdominal surgery and gastroenterology, Krasnodar, the Russian Federation

<sup>4</sup>Chair of biochemistry, biological faculty, Lomonosov Moscow state university, Moscow, the Russian Federation

<sup>5</sup>State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup>Chair of internal diseases, faculty course, State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, Yekaterinburg, Russian Federation

Заседание Экспертного совета (12–13.03.2016) проходило под председательством академика РАН В.Т. Ивашкина. Участники совета отметили существенное значение нарушения защитных факторов слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) в патогенезе таких кислотозависимых заболеваний, как язвенная болезнь и *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), а также гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных и дезагрегантных препаратов.

Защитные факторы гастродуоденальной слизистой оболочки включают три уровня: предэпителиальная защита, или слизисто-бикарбонатный барьер; эпителиальная защита — покровный эпителий, формирующий анатомический барьер на пути агрессивных факторов; субэпителиальная защита как тканевый комплекс клеток и матрикса собственной пластинки. Простагландины, оксид азота (NO), цитокины выступают в качестве важнейших регуляторов этих уровней защиты.

Установлено, что инфекция *H. pylori* оказывает негативное влияние на защитные факторы гастродуоденальной слизистой оболочки. Это позволяет говорить о цитопротективном действии эрадикации микроорганизма. Наиболее эффективными служат эрадикационные схемы, содержащие современные *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) с максимальным кислотосупрессивным эффектом, например рабепразол (Париет®).

Внедрение омиксных технологий дает возможность расширить наши представления о защитных свойствах кишечной микробиоты и приступить к изучению состава и значения микробиоты желудка. *H. pylori* представляет собой видоспецифичный и тканеспецифичный патоген, доказанно колонизирующий слизистую оболочку желудка и оказывающий воздействие на микробиоту последнего. Влияние эрадикационной терапии на кишечную и желудочную микробиоту требует дальнейшего изучения.

Прогрессирующие процессы атрофии слизистой оболочки желудка, связанные с изменением его кислотопродуцирующей функции, изменяют степень диверсификации желудочной микробиоты и ее количественный состав. Продолжительное неконтролируемое применение ИПП может оказать влияние на состояние желудочной и кишечной микробиоты. Показан более высокий риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни у лиц, длительно принимающих ИПП.

Нормальная двигательная функция ЖКТ, в том числе гастродуоденальная координация, обеспечивает сохранную защитную функцию слизистых оболочек. Доказана взаимосвязь микробиоты и двигательной функции ЖКТ, играющая важную роль в развитии различных гастроэнтерологических заболеваний в случае ее нарушения.

Одним из ключевых защитных факторов служит секреция муцинов эпителиоцитами слизистой оболочки ЖКТ. Деграция муцинов может быть обусловлена *нестероидными противовоспалительными препаратами* (НПВП) и инфекцией *H. pylori*. Снижение продукции муцинов может являться следствием уменьшения выраженности простагландинзависимых эффектов и активности NO-эргической системы. Получены убедительные данные о стимулирующем влиянии рабепразола на синтез простагландинов и NO-эргическую

систему, а также на продукцию муцина, что служит проявлением плеiotропных эффектов оригинального рабепразола (Париета®).

После всестороннего обсуждения заслушанных докладов и выступлений Совет экспертов принял следующее решение:

1. Считать повышение защитных свойств слизистого барьера важнейшим компонентом лечения кислотозависимых заболеваний — ГЭРБ, язвенной болезни и гастропатии, вызванной приемом НПВП и дезагрегантов. Пациенты, получающие двойную дезагрегантную терапию, относятся к группе высокого риска возникновения гастропатии, что требует назначения им высокоактивных ИПП — рабепразола (Париета®) и проведения эрадикации инфекции *H. pylori*.

2. Кислотосупрессивная терапия влияет на состав микробиоты ЖКТ, однако для установления клинической значимости происходящих при этом изменений необходимы дальнейшие исследования.

3. Кислотосупрессивная терапия должна назначаться строго по показаниям и в соответствии с разработанными рекомендациями. В клинической практике целесообразно использовать современные ИПП, обладающие высокой эффективностью и доказанностью антисекреторного действия — рабепразол (Париет®), что позволяет добиться более быстрого лечебного результата и уменьшить частоту рецидивов кислотозависимых заболеваний.

4. Клинические и экспериментальные исследования достоверно свидетельствуют о плеiotропных эффектах рабепразола, таких как активация синтеза секреции муцинов, NO-синтазы, циклооксигеназы-2 и увеличение уровня простагландинов. Рекомендуется принимать во внимание дополнительные цитопротективные свойства современных ИПП, в частности рабепразола (Париета®), при использовании в клинической практике. Учитывая значение плеiotропных эффектов ИПП, требуется продолжение их углубленного изучения.

5. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования по изучению влияния ИПП на состояние желудочной и кишечной микробиоты, а также роли сочетанного назначения ИПП и пробиотиков.